

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**



**Eficiencia e impacto presupuestario del
Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con
cáncer de cabeza y cuello en Cuba**

**Memoria escrita presentada en opción al grado científico
de Doctor en Ciencias de la Salud**

Leslie Pérez Ruiz



La Habana

2022

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

ESCUELA NACIONAL DE SALUD PÚBLICA



**Eficiencia e impacto presupuestario del
Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con
cáncer de cabeza y cuello en Cuba**

**Memoria escrita presentada en opción al grado científico
de Doctor en Ciencias de la Salud**

Autor: Lic. Leslie Pérez Ruiz, M.Sc.

Tutores: Profesor, Investigador Titular Manuel M. Collazo Herrera, Dr.C.
Investigador Titular Normando E. Iznaga Escobar, Dr.C.



La Habana, 2022

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores Dr.C. Manuel M. Collazo Herrera (INHEM) y Dr.C. Normando E. Iznaga Escobar (BioCubaFarma), por su ayuda, oportunos y sabios consejos.

Al Dr.C. Agustín Lage Dávila (CIM) por sus revisiones y sugerencias.

A la M.Sc. Yaima Galán Álvarez (RNC) por los datos epidemiológicos.

A la M.Sc. Carmen E. Viada González, M.Sc. Carmen Valenzuela Silva y Dr.C. Lizet Sánchez (CIM) por la estadística.

Al Dr. Braulio Fernández (INOR) por la información clínica.

A la M.Sc. Ileana Fleitas (OPS, Cuba) por su ayuda incondicional.

Al M.Sc. Ulises Garay (Roche, Argentina), M.Sc. Herman Soto, Dr. Silvia Guzmán, Lic. Rodrigo Rubio (HS, México), Lic. Gibrán Sinta (Roche, México), M.Sc. Mauricio M. Rodríguez (TAKEDA, México), Dr.C. Jorge L. Soriano (HHA) y Dr.C. Alberto Baly (IPK) por sus enseñanzas, señalamientos y revisiones.

A la Lic. Ileana Fernández (HHA) por su paciencia brindándome información de costos.

A la M.Sc. Ana Monzón (EMCOMED) por las bases de datos.

A la Dr.C. Anai García (Instituto Finlay de Vacunas), Dr.C. Ana M. Gálvez (ENSAP), Dr.C. María A. Cruz (ENSAP), Dr.C. Jesús Lence (INOR), Dr.C. Giselda Sanabria (ENSAP), Dr.C. María del C. Pría (ENSAP), Dr.C. María E. Faxas (INOR), Dr. Jaime Caro (McGill University, Canadá), Dr. Javier Soto (Pfizer, España), Max Brosa Riestra (Oblikue Consulting, España) y Dr.C. Enrique Seoane Vázquez (University School of Pharmacy, EE.UU) por sus sugerencias y recomendaciones.

A Aida, Aimme, Ana M., Ana V., Daymys, Lorely, Tatiana, Yanelda, Yoisbel y Yosvel por su amistad.

Al equipo de investigación y pacientes de los ensayos clínicos, cuyos resultados se utilizaron en el presente estudio.

DEDICATORIA

A mi familia, de la que partí para llegar al presente y la que formé para seguir hacia el futuro. En especial a mis padres, por su cariño y apoyo incondicional; y a Sammy, brisa fresca en el otoño de mi vida.

SÍNTESIS

Desde la perspectiva de la Economía de la Salud, no existen evidencias de la eficiencia del nimotuzumab en el tratamiento de los pacientes diagnosticados con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en estadios avanzados. Los objetivos del estudio fueron, evaluar la eficiencia de la adición del nimotuzumab a las alternativas de tratamiento de estos pacientes, y estimar su impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud. Se realizaron dos evaluaciones económicas costo-efectividad, basadas en los ensayos clínicos fases III y IV, y un análisis de impacto presupuestal. La primera evaluación arrojó que la combinación nimotuzumab-radioterapia fue una opción eficiente. En el segundo estudio, la alternativa radioterapia/quimioterapia secuencial más nimotuzumab resultó no costo-efectiva, aunque al estar el fármaco incluido en el esquema terapéutico del MINSAP, se puede considerar un umbral de aceptación para tratamientos oncológicos de \$ 33 000/AVG. El análisis de impacto presupuestario arrojó, que aplicar pautas de administración del nimotuzumab más cortas, lograría un costo evitado entre 8-50 millones de pesos cubanos. La incorporación del nimotuzumab significa un costo adicional al sistema de salud, pero su efectividad y seguridad, ameritan su empleo y propiciará que se confeccionen nuevas guías de tratamiento basadas en evidencia de su eficiencia.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.....	9
1.1- Enfermedades no transmisibles y economía	9
1.2- Cáncer de cabeza y cuello. Tratamientos y eventos adversos.....	12
1.3- Nimotuzumab	15
1.4- Metodología de evaluación económica en salud.....	18
1.5- Análisis de impacto presupuestario	28
1.6- Evaluación económica de medicamentos	30
Conclusiones del capítulo	34
CAPÍTULO 2. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS	36
2.1- Estrategia de investigación	36
2.2- Evaluación farmacoeconómica del tratamiento con nimotuzumab en pacientes diagnosticados con cáncer de células escamosas en estadios avanzados incluidos en los ensayos clínicos fases III y IV, período 2002-2013.....	38
Tipo de estudio	38
Universo de estudio.....	40
Alternativas del tratamiento	42
Perspectiva del estudio	43

Horizonte temporal	44
Medida de los efectos sobre la salud	44
Medida de los costos. Identificación, cálculos y clasificación	45
Medición del análisis costo-eficacia.....	49
Regla de decisión	51
Análisis de sensibilidad	51
Aspectos éticos para ambos estudios	53
2.3- Análisis de impacto presupuestario	53
Alcance y objetivo.....	54
Perspectiva.....	54
Horizonte temporal	54
Población con la enfermedad	54
Población diana	55
Escenario actual	55
Escenario futuro	56
Utilización de recursos y costos	57
Tasa de penetración.....	58
Variabilidad e incertidumbre	58
Conclusiones del capítulo	59
CAPÍTULO 3. RESULTADOS.....	60
3.1- Evaluación farmacoeconómica del tratamiento con nimotuzumab en pacientes diagnosticados con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en estadios avanzados incluidos en los ensayos clínicos fases III y IV, período 2002-2013...	60

3.1.1- Medida de los efectos sobre la salud	60
3.1.2- Medición de los costos	65
3.1.3- Medición del análisis costo-eficacia/efectividad	69
3.1.4- Análisis de sensibilidad	72
3.2- Análisis de impacto presupuestario	79
Conclusiones del capítulo III	83
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN	85
4.1- Medida de los efectos sobre la salud.....	85
4.2- Medición de los costos y análisis de la eficiencia.....	87
4.3- Análisis de impacto presupuestal.....	90
4.4- Alcance y limitaciones de las evaluaciones económicas e impacto presupuestal .	92
Conclusiones del capítulo IV.....	96
CONCLUSIONES	97
RECOMENDACIONES	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....
ANEXOS	

ABREVIATURAS

5FU: 5-fluoruracilo.

ACB: Análisis costo-beneficio.

ACE: Análisis costo-eficacia/efectividad.

AcM: Anticuerpo monoclonal.

ACU: Análisis costo-utilidad.

AIP: Análisis de impacto presupuestario.

ALAT: Alanina amino transferasa.

AMC: Análisis de minimización de costos.

AS: Análisis de sensibilidad.

ASAL: Asignación aleatoria.

ASAT: Aspartato amino transferasa.

AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad.

AVG: Años de vida ganados.

BDs: Bases de datos.

BNM: Beneficio neto monetario.

BNS: Beneficio neto sanitario.

CB: Caso base.

CCC: Cáncer de cabeza y cuello.

CCECC: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

CECMED: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

CEM: Costo efectividad medio.

CHOICE: Selección de intervenciones costo-efectivas, *del inglés* CHOsing Interventions that are Cost-Effective.

CIM: Centro de Inmunología Molecular.

CPS: Puntaje positivo combinado, *del inglés* combined positive score

CRDs: Cuaderno de recogida de datos.

CST: Criterios para situaciones terminales.

CUP: Peso cubano.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

EA(s): Evento(s) adverso(s).

EC(s): Ensayo(s) clínico(s).

ECOG: Escala de calidad de vida, *del inglés* Eastern Cooperative Oncology Group.

EE: Evaluación económica.

EEM: Evaluación económica de medicamentos.

EES: Evaluación económica en salud.

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico, *del inglés* epidermal growth factor receptor.

EMCOMED: Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos.

ENSAP: Escuela Nacional de Salud Pública.

ENT: Enfermedades no transmisibles.

FDA: Agencia Reguladora de Medicamentos y Alimentos, *del inglés* Food and Drug Administration.

FNM: Formulario Nacional de Medicamentos.

HHA: Hospital “Hermanos Ameijeiras”.

INOR: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

ISPOR: Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados, *del inglés* International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.

MINSAP: Ministerio de Salud Pública.

NICE: Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica, *del inglés* The National Institute for Health and Care Excellence.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OSDE: Organización Superior de Dirección Empresarial.

PD-L1: Ligando 1 de muerte programada, *del inglés* programmed cell death ligand 1

PIB: Producto interno bruto.

QRT: Quimiorradioterapia.

QT: Quimioterapia.

RCEI: Razón costo efectividad incremental.

RCUI: Razón costo utilidad incremental.

RNC: Registro Nacional de Cáncer de Cuba.

RT: Radioterapia.

SESCS: Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud.

SG: Supervivencia global.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SPSS: Programa estadístico para las Ciencias Sociales, *del inglés* Statistical Package for the Social Sciences.

SV: Supervivencia.

USD: Dólar estadounidense.

VBA: Aplicaciones de Visual Basic, *del inglés* Visual Basic for Applications.

VIH/SIDA: Virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

VPH: Virus de papiloma humano.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

En el mundo, se estima que en 2020 se produjeron 19,3 millones de nuevos casos y aproximadamente diez millones de muertes por cáncer. Se prevé que la carga mundial de cáncer sea de 28,4 millones de casos en el año 2040, un 47 % de incremento en relación al año 2020, con un aumento mayor en países en desarrollo (64 % a 95 %), debido a cambios demográficos, aunque esto puede agravarse aún más por el aumento de factores de riesgo como el tabaquismo, la inactividad física y la obesidad; asociados con la globalización y una economía creciente. ⁽¹⁾

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) es el sexto cáncer más común, y la novena causa de mortalidad producida por cáncer. ⁽²⁾ En la actualidad, se diagnostican anualmente alrededor de 500 000 casos nuevos y es aproximadamente el 3,3% de todos los cánceres. ⁽³⁾ Se estima que en el año 2018 hubo 453 000 muertes y aproximadamente, el 75 % ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos. ⁽⁴⁾

Más del 80 % de los pacientes presenta una enfermedad localmente avanzada al diagnosticarse y la supervivencia (SV) media en recaída o con metástasis es de seis a nueve meses. ⁽⁵⁾ La tasa de SV relativa de cinco años para el cáncer de cabeza y cuello metastásico es de menos del 38% y puede ser tan baja, como 4% para la metastásica en estadio IV. ⁽⁶⁾

En Cuba, el cáncer constituyó la segunda causa de muerte con 26 056 defunciones en 2020, para una tasa bruta de 232,6 por 100 000 habitantes y una incidencia de 49

628 casos nuevos en el año 2017. ⁽⁷⁾ Se produjeron 927 defunciones por tumores de laringe y 899 por tumores de labio, cavidad bucal y faringe; lo cual representó tasas de 8,3 y 8,0 por cada 100 000 habitantes, respectivamente. En el año 2017, se reportó una incidencia de 1 867 casos para tumores de labio, cavidad bucal y faringe; y 1 325 casos para tumores de laringe. ⁽⁸⁾

El tratamiento del CCC, depende del estadio de la enfermedad, tipo histológico y estado funcional del paciente. De manera general, para estadios tempranos (I-II) se utiliza la cirugía y la radioterapia (RT) y para los avanzados (III-IV) se aconsejan combinaciones de RT y quimioterapia (QT). ⁽⁹⁾ Estos tratamientos son invasivos y producen elevado porcentaje de reacciones adversas. ^(3, 10, 11)

El desarrollo de la biotecnología en los últimos 30 años ha facilitado la obtención de nuevas generaciones de productos para el tratamiento del cáncer, basados en su capacidad de reconocimiento específico contra antígenos asociados al crecimiento tumoral como blancos terapéuticos.

Existen varios tipos de receptores de membrana celular que utilizan la vía de señalización a través de las tirosinas quinasas. La familia del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es uno de los blancos más investigados para el diagnóstico y la terapia del cáncer. ⁽¹²⁾

Tal es el caso del cetuximab, anticuerpo monoclonal (AcM) de origen quimérico. En Estados Unidos y Canadá se comercializa bajo el nombre de Erbitux[®] por la compañía Eli Lilly y en los demás países por Merck KGaA. El fármaco se utiliza de conjunto con RT/QT en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) en estadios avanzados. ^(13, 14, 15)

En el Reino Unido, el cetuximab combinado con RT para el tratamiento del CCECC localmente avanzado fue evaluado por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, del inglés The National Institute for Health and Care Excellence); y recomendado solo para pacientes con buen estado general para los cuales estaba contraindicada la QT a base de platino. ⁽¹⁶⁾

En Cuba, el Centro de Inmunología Molecular (CIM) en el año 1997, generó el AcM R3 humanizado, cuya denominación genérica internacional es nimotuzumab. El fármaco reconoce al dominio externo del EGFR y se une a este impidiendo el crecimiento de células tumorales de origen epitelial. ⁽¹⁷⁾

Desde el año 2002, el nimotuzumab tiene el registro en Cuba por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), para su uso en pacientes con CCECC en estadios avanzados en combinación con RT y/o QT. ⁽¹⁸⁾

El nimotuzumab ha demostrado incrementar tasa de respuesta y SV de pacientes con CCC de histología escamosa en estadios avanzados en combinación a RT y/o QT, ^(19, 20) alcanzada respuesta objetiva entre 70%-100% ^(21, 22) y una tasa de SV anual de 53.7%. ^(2, 21) Las reacciones adversas relacionadas con el AcM son en su mayoría de intensidad leve-moderada. Las más frecuentes son: fiebre, cefalea, temblores, náuseas, vértigos, hipotensión, rash, fatiga, vómitos y eritema. ^(18, 23, 24)

El CCC puede imponer una carga económica sustancial, y se conoce que muchos pacientes de países de bajos y medianos ingresos, pagan la atención médica de su bolsillo y corren un gran riesgo de “catástrofe financiera”. ⁽²⁵⁾ Se ha estimado que las consecuencias macro-económicas a nivel mundial de las muertes atribuibles por CCC

resultarán en una pérdida acumulada de 535 mil millones de dólares en producción económica entre los años 2018 y 2030. ⁽²⁶⁾

Los fármacos oncológicos desarrollados recientemente, incluidas las nuevas terapias biológicas, tienen un enorme impacto económico tanto en pacientes, como en contribuyentes de la asistencia sanitaria. ⁽²⁷⁾

Por ejemplo, en Estados Unidos de acuerdo al estudio de Wissinger y col. el tratamiento en fase inicial con cetuximab es USD 6 860 por paciente; y para la fase metastásica y recurrente localmente avanzada en un período de seis meses es USD 65 412 y USD 25 837, respectivamente. ⁽²⁸⁾ En investigación de Reveles y col. ⁽²⁹⁾ en una cohorte de 365 pacientes por 5 años, el costo promedio mensual con la introducción del cetuximab fue USD 4 381 por caso tratado.

Como se ha expresado anteriormente, el tratamiento con fármacos biotecnológicos es costoso. Por este motivo es necesario la incorporación de las evaluaciones económicas de medicamentos (EEM) a los ensayos clínicos (ECs), efectuados con productos de la industria biotecnológica cubana para el tratamiento del cáncer, ya que esta disciplina posibilita que la utilización de los fármacos se realice en el contexto del uso racional de los medicamentos, lo cual implica la consideración del empleo eficiente de los limitados recursos sanitarios con que cuenta el sistema, a partir de la definición de las mejores estrategias terapéuticas para su utilización. ⁽³⁰⁾

En este sentido, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) dicta las políticas de salud y públicas de carácter intersectorial, para reorganizar los servicios de la salud y lograr que los mismos sean más justos y equitativos. También, debe orientar la política farmacéutica nacional y establecer estrategias y programas de investigación para

desarrollar medicamentos seguros, con calidad, eficaces y eficientes de acuerdo a las necesidades de salud de la población cubana. ⁽³¹⁾

Además de realizar la EEM, es necesario ejecutar como estudio complementario un análisis de impacto presupuestario (AIP). Con la aplicación de ambas técnicas analíticas, se conoce no solo el costo y la efectividad incremental de la nueva terapia, sino también, su eficiencia, lo cual ayudará a establecer políticas desde la óptica salubrista de la Economía de la Salud, para evaluar el uso de medicamentos y tecnologías sanitarias, con el objetivo de ayudar a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (SNS) a mediano y largo plazo. ⁽³²⁾

Justificación del problema

Debido al desconocimiento de la eficiencia del nimotuzumab y constituir este aspecto una información relevante para la comercialización del fármaco, el CIM como entidad investigadora y productora de este fármaco, decidió realizar el estudio de evaluación económica e impacto presupuestal del nimotuzumab en pacientes adultos cubanos con CCECC en estadios avanzados. Lo anteriormente expresado, se realizó con vistas a desarrollar una política pública de salud orientada al uso racional de los limitados recursos destinados al consumo farmacéutico, ya que los fármacos de alto costo constituyen una importante fuente de gastos y resulta imprescindible evaluar su eficiencia, entendido este término como la relación entre el costo y la efectividad terapéutica, y así como, conocer el impacto que produce su introducción en el presupuesto del MINSAP.

Este estudio servirá de apoyo para establecer estrategias y programas de investigación que garanticen la adquisición de productos efectivos y seguros, a costos

razonables acuerdos a las necesidades de la salud pública cubana e incrementar la eficiencia del SNS. ⁽³³⁾

Problema de la investigación y objetivos

Actualmente, de acuerdo a la literatura consultada, no existe información sobre la eficiencia del empleo del nimotuzumab en el tratamiento de los pacientes con CCECC en estadios avanzados, así como, de las consecuencias económicas en el presupuesto de salud con la incorporación de este medicamento, a la terapéutica habitual en el campo oncológico en el país.

Por lo tanto, la presente investigación tiene el propósito de responder a las interrogantes siguientes:

¿Qué eficiencia ha tenido la adición de la inmunoterapia con nimotuzumab a los tratamientos rutinarios de pacientes con CCECC en estadios avanzados durante los ECs fase III y IV, realizados en Cuba período 2002-2013?

¿Cuál sería el impacto presupuestario en el Sistema de Salud cubano, debido a la incorporación del nimotuzumab en el quinquenio 2021-2025?

Objetivos

- 1- Evaluar la eficiencia de la adición del nimotuzumab a los tratamientos rutinarios, aplicados a los pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en estadios avanzados, incluidos en los ensayos clínicos fases III y IV realizados en Cuba durante los años 2002-2013.
- 2- Estimar el impacto presupuestario de la incorporación del nimotuzumab al Sistema Nacional de Salud, para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en estadios avanzados en el período 2021-2025.

Novedad y actualidad de la investigación

La novedad de la investigación radica en que es el primer estudio en Cuba, que abarca un ciclo completo de evaluación económica de un medicamento innovador, en este caso, el empleo del nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con CCECC en estadios avanzados, y el impacto presupuestario que acarrea la incorporación del mismo al SNS.

Lo anteriormente expresado, está acorde con el momento histórico actual del sistema socio-económico del país, en el cual, se está realizando una actualización del Modelo Económico Cubano, y este estudio en particular, se relaciona con los lineamientos 126, 130 y 185 de la Política Económica y Social del Partido y la Revolución para el período 2016-2021, referentes a elevar la calidad del servicio que se brinda, lograr la satisfacción de la población, garantizar el uso racional y eficiente de los recursos, el ahorro y la eliminación de gastos innecesarios, así como, consolidar la industria farmacéutica y biotecnológica con vistas a incorporar nuevos productos al mercado nacional para sustituir importaciones. ⁽³⁴⁾

Aportes

El estudio tiene valor científico, ya que aporta datos de eficiencia del nimotuzumab en el tratamiento de los pacientes con CCECC en estadios avanzados y el impacto en el presupuesto del SNS, que conlleva la incorporación del fármaco a la terapéutica habitual del país.

Como valor teórico-práctico, esta memoria escrita brinda datos relevantes que servirán como herramienta para la toma de decisiones por parte del SNS, a partir de la definición de eficientes estrategias terapéuticas para el uso de este medicamento.

Además, ofrece una primera aproximación de la información, sobre la posible fracción del costo efectividad incremental, como valor umbral aceptable desde la perspectiva del SNS, para el tratamiento del cáncer en el país.

Por otra parte, es la primera vez que se hace una propuesta de cambio en la pauta de administración de un medicamento oncológico, a partir de una evaluación económica, que puede ser de gran importancia para el SNS.

La investigación constituye un recurso científico-metodológico y de información importante para actores, como el MINSAP, el CECMED y la industria biofarmacéutica cubana, para la elaboración de directrices y políticas sanitarias respecto a la utilización del fármaco. Además, constituye una guía para investigaciones de este tipo que se pretendan desarrollar en el país, y ejemplifica que se pueden realizar estudios de esta naturaleza en Cuba, que, por lo general, se realizan en países desarrollados.

Aspectos metodológicos

Se realizó una evaluación económica completa del tipo costo-efectividad, de acuerdo a la metodología establecida para la realización de evaluaciones económicas, ^(35, 36) en base a la información retrospectiva de los ECs fase III y IV, ambos en pacientes con CCECC en estadios avanzados. También, se realizó un AIP ⁽³²⁾ como complemento de la evaluación económica realizada.

La información se obtuvo mediante la revisión documental de datos retrospectivos y las fuentes fueron: las bases de datos (BDs), cuadernos de recogida de datos (CRDs), Anuarios Estadísticos de Salud, Anuario Demográfico de Cuba, Formulario Nacional de Medicamentos (FNM), Anuarios Estadísticos de la Oficina Nacional de Estadística e Información, entre otras fuentes de información.

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

En los últimos años, en el mundo, se ha agudizado la limitación de recursos y ha aumentado el gasto farmacéutico. El gasto en salud está creciendo más rápidamente que el resto de la economía mundial, y representa el 10% del producto interno bruto (PIB) mundial. ⁽³⁷⁾ Por esta razón, hay que priorizar el consumo de los recursos de forma racional, equitativa y eficiente.

El objetivo de este capítulo, es actualizar las bases conceptuales y metodológicas en las que se fundamenta esta memoria escrita, específicamente en la introducción y generalización de fármacos biotecnológicos de producción nacional para el tratamiento del cáncer.

1.1- Enfermedades no transmisibles y economía

La cobertura universal en salud es tema central en la agenda global. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como “asegurar que todas las personas reciban los servicios de salud que necesitan, con adecuado acceso y calidad y sin tener que sufrir penurias financieras para pagarlos”. Abarca la gama de servicios de salud esenciales de calidad, desde la promoción de la salud hasta la prevención, el tratamiento, la rehabilitación y los cuidados paliativos. ⁽³⁸⁾

Por su parte, la Economía es la ciencia que estudia la forma en que los individuos y la sociedad efectúan las elecciones y decisiones para que los recursos escasos puedan

satisfacer las necesidades de la sociedad, a través de la producción y distribución de los bienes y servicios. Estas actividades económicas se realizan dentro de un determinado contexto social, institucional, cultural, político y medio ambiental, de manera que, el análisis económico de cualquier sociedad debe tener en cuenta los factores «no económicos» y medioambientales, ya que son determinantes de la actividad económica y social de cualquier país, región o territorio. ⁽³⁹⁾

La relación entre Economía y Salud es bidireccional, pues una mejor salud tiende a elevar el crecimiento económico, en tanto que un mayor crecimiento económico tiende a incrementar la acumulación en salud. ⁽⁴⁰⁾

De acuerdo a Gallardo y col., las defunciones por enfermedades no transmisibles (ENT), en especial, las cardiopatías, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes, aumentarán un 17 % en el mundo. ⁽⁴¹⁾

Estas enfermedades propician la inequidad; menoscaban los logros económicos de las personas, las comunidades y las sociedades, y obstaculizan el desarrollo de manera sostenible. Se estima que en el año 2020 estas enfermedades aportarán el 60% de la morbilidad y el 73% de las muertes en el mundo. ⁽⁴²⁾

Durante los últimos 20 años, muchos países de América Latina y el Caribe han tenido un crecimiento económico sin precedentes. Sin embargo, las ENT ponen en riesgo dicho crecimiento y el potencial de desarrollo de muchas naciones, que enfrentan un aumento más marcado de estas enfermedades como resultado del rápido crecimiento, estilos de vida y envejecimiento de sus poblaciones. ⁽⁴³⁾

Desde la perspectiva de la Economía de la Salud, las ENT representan una pérdida de días sanos que ocasionan una merma de productividad e ingresos y un aumento

de los costos por la atención médica. Traen dos implicaciones fundamentales sobre el consumo de los hogares: el gasto directo, expresado como los recursos destinados por la familia al tratamiento, ocasionando un desplazamiento de otros componentes del consumo y la capacidad de mantener el gasto permanente, ya que el tratamiento suele ser costoso, pues se requieren medicamentos y tratamiento hospitalario por un período prolongado. ⁽⁴⁴⁾

En Cuba, los avances económicos, sociales y sanitarios a partir de la década de 1960, contribuyeron al desarrollo del sistema de salud, que ha garantizado la cobertura y el acceso a los servicios de salud. Estos hechos derivaron en una situación epidemiológica y demográfica singular, en un país en vías de desarrollo, con una disminución de las enfermedades transmisibles y perinatales; y como consecuencia un gradual y acelerado envejecimiento de la población, con un nuevo perfil de enfermedades con un predominio de las ENT y una mortalidad que se asemejan a las que tienen los países desarrollados. ⁽⁴⁵⁾

Dentro de las 10 primeras causas de muerte en el país, los tumores malignos se ubican en el segundo lugar, como una de las ENT que constituye uno de los principales problemas de salud de la población cubana. ⁽⁸⁾ Lo anteriormente expresado, hace que esta enfermedad se encuentre entre los programas de atención priorizada para elevar la calidad en los servicios oncológicos prestados por el SNS, lo cual contribuye a optimizar y utilizar de forma racional y eficiente los recursos limitados en el campo sanitario, en función de una mejora en la satisfacción de la población y la asistencia médica, lo cual podrá influir de manera positiva en los indicadores de morbilidad y mortalidad del país.

1.2- Cáncer de cabeza y cuello. Tratamientos y eventos adversos

El CCC engloba un heterogéneo grupo de neoplasias malignas desarrolladas alrededor de la cavidad bucal, labio, faringe, laringe y senos paranasales. Más del 90 % de los mismos son carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. ⁽⁹⁾

El consumo de tabaco y alcohol, así como la infección por virus de papiloma humano (VPH), son los factores epidemiológicos más comunes en el cáncer de cavidad bucal, orofaringe, hipofaringe y laringe. ^(2, 9, 46, 47, 48)

El tratamiento de los pacientes con CCECC es complejo. La localización y extensión de la enfermedad, así como, los hallazgos patológicos y la intención del tratamiento, dictan la conducta adecuada [cirugía, RT, quimiorradioterapia (QRT) o inmunoterapia]. En general, los pacientes en estadios iniciales al diagnóstico (I, II) se tratan con una sola modalidad terapéutica, mientras que los que se encuentran en estadios avanzados (III-IV) suelen beneficiarse con las terapias combinadas. ⁽⁴⁶⁾

Para los pacientes diagnosticados con CCECC en estadios avanzados, tanto en las guías internacionales ⁽⁹⁾, como en las cubanas, ⁽⁴⁶⁾ se propone como tratamiento de primera línea la quimiorradioterapia concurrente para la enfermedad resecable o no, y la preservación de órganos. El régimen de QT óptimo en este escenario es con el cisplatino 100 mg/m² en los días 1, 22 y 43 concomitante con la RT. ^(9, 46)

La QT de inducción es otra opción para este tipo de pacientes y lo representa el régimen TPF [(docetaxel, cisplatino y 5-fluoruracilo (5FU)], seguido de RT, quimiorradioterapia (carboplatino) o inmunorradioterapia. ^(9, 46)

Es de señalar, que la terapia basada en platino se asocia a efectos secundarios agudos y tardíos, que tienen implicaciones en la calidad de vida de los pacientes. ⁽⁴⁶⁾

Algunas reacciones son: anemia, linfopenia, diarreas, náuseas, vómitos, nefrotoxicidad y neuropatía sensitiva. ^(11, 49)

El docetaxel, a pesar de ser bien tolerado por la mayoría de los pacientes, su toxicidad puede limitar su uso. Entre las reacciones adversas reportadas tras la administración del fármaco se encuentran: relacionadas con la infusión, neutropenia afebril, fatiga, neumonitis, toxicidad cutánea, complicaciones gastrointestinales y neuropatías. ^(11, 50)

Las reacciones más frecuentes con el uso del 5FU son: anorexia, alopecia, náuseas, trombocitopenia, anemia y leucopenia. ^(11, 51)

En el caso de la inmunorradioterapia, el estándar internacional es el cetuximab. Este AcM en el año 2006 fue aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para su empleo en pacientes con CCECC no metastásico en combinación con RT ⁽⁵²⁾ y posteriormente, en el año 2011 para el CCECC metastásico. ⁽⁵³⁾

En estudio de Bonner y col., el tratamiento con cetuximab-RT en pacientes con CCECC en estadios III-IV localmente avanzado, logró un control locoregional y mediana de supervivencia global (SG) de 49 meses. ⁽⁵²⁾

La adición de cetuximab a cisplatino y RT se evaluó en pacientes con CCECC estadios III-IV incluidos en el EC fase III RTOG 0522 ⁽⁵⁴⁾ y hubo un incremento de los eventos adversos (EAs), sin mejora significativa de la SG. En el EC fase III GORTEC 2007-01 ⁽⁵⁵⁾, el tratamiento con cetuximab combinado con carboplatino/5FU-RT comparado con cetuximab-RT, arrojó a los tres años una supervivencia libre de progresión (SLP) igual a 52,3% vs. 40,5%, respectivamente; pero en SG, no hubo diferencia significativa. Sin

embargo, la mucositis grado 3-4 y hospitalización por toxicidad fueron EAs relacionados al uso del AcM. ⁽⁹⁾

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de cetuximab son: rash acneiforme, prurito, relacionadas con la infusión (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea, mareo y disnea). ^(52, 53, 56) También, puede exacerbar la severidad de la toxicidad causada por RT. ⁽⁵⁷⁾ La elevada incidencia de algunas de estas reacciones limita su empleo prolongado, sobre todo en combinación con terapias citotóxicas como la RT y la QT, lo que obliga en muchas ocasiones, a reducir su dosis o incluso a realizar una suspensión anticipada del tratamiento. ^(56, 58)

Otro de los fármacos aprobados por la FDA desde el año 2006 para el CCECC recurrente o metastásico, es el nivolumab. Está indicado como segunda línea en pacientes con progresión de la enfermedad después de la terapia con platino. En los diferentes ECs llevados a cabo se observó, que los grupos tratados con nivolumab tuvieron una mayor SV que los que solo recibían la terapia de segunda línea (36,0% vs. 16,6%, respectivamente). La tasa de respuesta también fue mayor (13,3% vs 5,8%, respectivamente), pero la mediana de SLP no arrojó diferencia significativa. ^(9, 59)

En pacientes con expresión del ligando 1 de muerte programa (PD-L1) $\geq 1\%$ se observó diferencia significativa entre los grupos en la mediana de SG (8,7 vs. 4,6 meses, respectivamente), mientras que para los pacientes con expresión PD-L 1 $< 1\%$ no hubo diferencia (5,7 vs. 5,8 meses). ^(9, 59)

Los EAs más comunes reportados con el uso del nivolumab son: fatiga, náuseas, rash, anorexia, prurito, neumonitis, hipotiroidismo, diarrea, anemia, astenia, y vómitos. ⁽⁵⁹⁾

En agosto de 2016, la FDA realizó la aprobación acelerada del pembrolizumab, AcM anti PD-L1, para el tratamiento del cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico en progresión o no respondedor a QT con régimen de platino. ⁽⁶⁰⁾

Las medianas de SG obtenidas con el uso del pembrolizumab como monoterapia en población total fueron 9,0; 8,4; y 11,6 meses (ECs KEYNOTE-012 ⁽⁶⁰⁾, KEYNOTE-040 ⁽⁶¹⁾ y KEYNOTE-048 ⁽⁶²⁾, respectivamente). Combinado con platino más 5FU se obtuvo mediana igual a 13,0 meses.

Con los resultados anteriores, se estableció como primera línea la combinación pembrolizumab/platino/5FU para los pacientes con CCECC recurrente, irreseccable o metastásico no tributarios a cirugía o RT. Otros regímenes de combinación incluyen: cisplatino o carboplatino más 5FU con cetuximab, cisplatino o carboplatino más un taxano, cisplatino con cetuximab, cisplatino con 5FU o cetuximab con un platino y un taxano. ⁽⁹⁾

Las reacciones adversas más frecuentes con el uso del pembrolizumab reportadas en los ECs realizados con el fármaco son: hipotiroidismo, neumonitis, reacciones relacionadas con la infusión, rash, hipertiroidismo, colitis, tiroiditis, insuficiencia adrenal y fatiga. ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾

En Cuba, como se ha expresado anteriormente, las guías de tratamiento son similares a las internacionales, con la diferencia que la inmunoterapia se realiza con el AcM nimotuzumab. ⁽⁴⁶⁾

1.3- Nimotuzumab

El AcM humanizado nimotuzumab, reconoce al EGFR por el subdominio III de la molécula y de esta manera inhibe la actividad tirosina quinasa del receptor,

interfiriendo con la ruta de señalización celular involucrada en la proliferación celular. Posee efecto anti-angiogénico, anti-proliferativo y pro-apoptótico en aquellos tumores que sobre-expresan el EGFR, por lo tanto, inhibe el crecimiento de células tumorales de origen epitelial *in vitro e in vivo*.⁽²⁾

En el año 2002, se obtuvo el registro sanitario por el CECMED para el tratamiento del CCECC estadios avanzados. Posteriormente en el año 2005, se extendió a cáncer avanzado de nasofaringe y en el año 2007 a tumores cerebrales (astrocitomas pediátricos de alto grado de malignidad refractarios a tratamientos oncoespecíficos y glioblastoma multiforme en combinación con RT en adultos). En el año 2010, se registró para el tratamiento de los tumores de esófago de origen epitelial no operables en combinación con QT, y en el año 2015, en pacientes portadores de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico en combinación con QT, así como, en el año 2017 se registró para el cáncer de pulmón de células no pequeñas.⁽¹⁸⁾

El esquema con nimotuzumab para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de CCECC en estadios avanzados es concomitante con la RT o QT a dosis de 200 mg, una vez a la semana durante seis semanas. Posteriormente, se aplica cada 15 días como dosis de mantenimiento, hasta que lo permita el estado general del paciente.⁽⁶³⁾

En cuanto a la eficacia reportada para el AcM, los ECs fases I y II efectuados en Cuba y Canadá, demostraron que, si se combina con RT, incrementa el porcentaje de respuesta objetiva entre 70-100 %, en comparación con la respuesta objetiva de la RT, que es 30-40 %.^(21, 64)

En EC fase III realizado en Cuba, se evaluó la combinación nimotuzumab-RT vs. RT-placebo, y las tasas de respuesta completa fueron 59,5 % y 34,2 %, respectivamente

(prueba exacta de Fisher $p = 0,038$). Hubo un incremento significativo de la SV de los sujetos tratados con nimotuzumab, mediana 12,5 meses vs. 9,5 meses en el grupo placebo (Harrington-Fleming $p < 0,05$). En el subgrupo de pacientes con alta expresión de EGFR (peor pronóstico), hubo un beneficio aún mayor en aquellos que recibieron nimotuzumab en contraste con el grupo placebo (mediana de SV 19,6 meses vs. 6,4 meses, $p < 0,05$), respectivamente. ^(2, 21, 24)

En estudio clínico fase IIb efectuado en la India, se evaluó el efecto del nimotuzumab combinado con RT y QRT. Las tasas de respuesta objetiva con la combinación nimotuzumab-RT y nimotuzumab-QRT fueron 76 % y 100%, respectivamente. Los pacientes que solo recibieron RT o QRT, tuvieron 37% y 70 % de respuesta objetiva, respectivamente, y posteriormente en un seguimiento a largo plazo, la tasa de SV a los cinco años fue 39% para la combinación nimotuzumab-RT y 26% para RT ($p > 0,05$). La tasa de SV para nimotuzumab-QRT fue 57% vs. 26% para QRT ($p=0,03$). El riesgo de muerte fue 24% y 64% más bajo para las combinaciones nimotuzumab-RT y nimotuzumab-QRT, respectivamente. ⁽²²⁾

El estudio fase III desarrollado en la India, arrojó que la combinación nimotuzumab-cisplatino-RT brindaba una SLP igual a 60,3 meses vs. 21 meses en el grupo control ($p = 0,004$). A los dos años, la SLP fue 61,8% para la combinación con el AcM y 50,1% para el grupo control. ⁽⁶⁵⁾

En Cuba, un estudio fase IV evaluó la terapia combinada del AcM con RT y QRT, y se obtuvo una mediana de SV para el grupo nimotuzumab-RT igual a 24,9 y 32,5 meses para la combinación nimotuzumab-QRT. ⁽²¹⁾ En otro EC fase IV con esquemas

terapéuticos similares, se obtuvieron medianas de SV iguales a 12,62 meses y 24,39 meses para los grupos nimotuzumab-RT y nimotuzumab-QRT, respectivamente. ⁽⁶⁶⁾

Referente a su perfil de seguridad, las reacciones adversas más reportadas que pudieran presentarse consisten en reacciones leves o moderadas como temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, fatiga, anorexia, anemia, hipotensión o hipertensión arterial, astenia, fiebre, vértigos, rash, eritema y neutropenia. ^{(18-24, 63, 65,}

⁶⁶⁾ La aplicación del fármaco no exacerba la toxicidad asociada a la RT. ⁽²⁾

1.4- Metodología de evaluación económica en salud

Drummond define a las evaluaciones económicas en salud (EES) como “análisis comparativo de cursos de acciones alternativos en términos de costos y consecuencias en la salud”. De ahí, se infiere que las EES tienen dos características principales: tratan sobre los costos y consecuencias en la salud de determinadas actividades y se preocupan por la elección entre opciones, lo que implica siempre comparar cursos de acción. ⁽⁶⁷⁾

También, clasifica los métodos de evaluación económica en parciales y completos atendiendo a tres elementos que componen el denominado triángulo de la eficiencia: costos, resultados y alternativas. Si el estudio a realizar, carece de uno de estos tres elementos, se clasifica como parcial. ⁽⁶⁷⁾

Los pasos para la realización de una EES son: ^{(33, 35, 67):}

- Planteamiento del problema a investigar.
- Objetivos de la evaluación farmacoeconómica.
- Selección y especificación de las opciones.
- Perspectiva del análisis empleado para el estudio.

- Horizonte temporal.
- Medición de los efectos sobre la salud.
- Medición de los efectos sobre los recursos.
- Técnicas de análisis para la evaluación económica.
- Análisis incremental. Reglas de decisión.
- Análisis de modelos.
- Ajuste temporal.
- Análisis de sensibilidad.
- Presentación de resultados.

A continuación, se explican brevemente estas etapas exceptuando las técnicas de análisis para la EES y los análisis de sensibilidad, que se exponen en los anexos 1 y 2, respectivamente.

Planteamiento del problema a investigar: Es necesario que exista una pregunta bien definida que especifique las opciones a comparar y la perspectiva, está dirigido a respaldar la toma de decisiones. ⁽³³⁾

Objetivo de la evaluación farmacoeconómica: Es la definición de los fines que el estudio pretende alcanzar en el marco de la perspectiva que se analiza y la razón que justifica su realización, así como, aportar información sobre la eficiencia de las opciones que se evalúan y entre las que se desea elegir. ⁽³⁵⁾

Selección y especificación de las opciones: Las EES deben tener explícitas, al menos, la comparación de dos opciones y la elección de una u otra está en dependencia de la pregunta de investigación y objetivos del estudio. Deben estar plasmadas las opciones más relevantes para la toma de decisión y su fundamento, así como, los efectos

económicos y en salud que conllevarían en el caso de ser seleccionadas. Debe estar claramente definida la población diana, donde se aplicará el resultado obtenido. (35, 67)

Perspectiva del análisis empleado para el estudio: Es el punto de vista seleccionado para la realización de la EES: paciente y su familia, financiador, asegurador, institución, sector salud y social (se utiliza cuando son de interés todos los ámbitos sin importar quién paga o asume las consecuencias). La perspectiva social generalmente es la más apropiada, pues se considera que el decisor persigue el interés público, por lo que el análisis debe considerar todos los costos y los beneficios sociales. (33, 35, 67)

Horizonte temporal: Es el período de tiempo durante el cual son válidos tanto los costos como los efectos de la tecnología sanitaria evaluada y el mismo debe quedar explícito en la evaluación económica. Se deben obtener beneficios principales en salud y consecuencias económicas, efectos previstos y efectos secundarios no deseados. (35)

Medición de los efectos sobre la salud: Se deben utilizar fuentes de información fiables y evaluar la mejor medida para el tipo de enfermedad o problema de salud analizado, así como, considerar el grado de evidencia disponible (metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, literatura clínica). Definir en el contexto de la investigación, si los efectos están basados en criterios de eficacia¹ o efectividad². Este aspecto brinda una idea de la validez interna³ o externa⁴ del estudio realizado. (35, 68, 69)

¹ Beneficio clínico que reciben los pacientes en condiciones ideales de experimentación.

² Mide la probabilidad de que un individuo en una población específica, se beneficie con la aplicación de una tecnología médica, pero en condiciones reales de aplicación por el médico.

³ La calidad metodológica global de cada evaluación económica.

⁴ Generalización y transferencia o adaptación de una evaluación económica de un país y entorno sanitario a otro, u otros diferentes.

Medición de los efectos sobre los recursos: Los costos en salud, son los valores de los recursos usados para producir un servicio. Los mismos deben ser identificados, medidos y valorados. Se recomienda tener en cuenta todos los costos relevantes que varían de una opción a otra y definir si son directos⁵ o indirectos⁶. (70, 71)

En la evaluación de los costos directos se pueden utilizar dos aproximaciones, de arriba hacia abajo (top-down) y de abajo hacia arriba (bottom-up).

En el primer caso, los costos se examinan en una forma agregada para las enfermedades específicas. Utiliza datos del gasto total y de las tasas específicas de utilización de los servicios de salud de cada enfermedad para arribar a un estimado del costo de cada una. Los costos se calculan multiplicando el gasto total en todos los servicios de salud por la proporción de servicios de salud utilizados por un grupo específico. (72)

En el segundo caso, los costos se examinan en una forma desagregada. La información es recogida de las fuentes primarias (historias clínicas del paciente u observación directa), a partir de los datos individuales, se realiza el estudio del costo de la enfermedad. (72)

Para obtener la información referente a los costos, lo ideal sería asignar un costo a cada unidad de recursos consumidos en cada centro participante, de tal manera, que se multiplique el número de unidades consumidas por el costo de cada una en cada institución. Si en una institución no se disponen de datos propios, siempre se podrían

⁵ Respaldados por las instituciones de salud: medicamentos, gasto por hospitalización, cirugía, pruebas diagnósticas, de laboratorio, consultas, rehabilitación, atención médica domiciliaria y los asumidos por el paciente/familia resultado de la interacción con el servicio de salud: pago directo del servicio, transporte, alimentación, medicamentos.

⁶ Relacionados con cambios en la capacidad productiva del individuo generalmente, por ausentismo, y en consecuencia las pérdidas de ingreso a consecuencia de enfermedad o muerte.

aplicar los de un centro de características similares. Otra posibilidad consiste en sumar las unidades de recursos consumidas en todos los centros del país, y después, multiplicarlas por el costo de cada unidad obtenido de forma centralizada, o bien a través de bases de datos de costos a escala nacional, o a través, de los listados de datos de costos oficiales del país. ⁽³⁵⁾

Análisis incremental. Reglas de decisión: Dentro de las evaluaciones económicas, los análisis costo-efectividad y costo-utilidad son los más empleados a la hora de obtener datos de eficiencia, que ayuden a los profesionales sanitarios y otros decisores a tomar decisiones más racionales y coherentes en la política sanitaria. ^(35, 67, 69)

A la hora de analizar los resultados de las evaluaciones mencionadas anteriormente, se dispone de dos tipos de parámetros: ^(35, 67)

- a) Costo/efectividad medio (CEM) y la razón costo/efectividad incremental (RCEI).
- b) El beneficio neto sanitario y su variante el beneficio neto monetario.

El valor del CEM es el cociente entre el costo y los resultados obtenidos de cada opción terapéutica valorada en la evaluación económica por separado. Representa el costo medio por cada unidad de efectividad clínica lograda. Se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$\text{CEM} = \text{C}/\text{E}.$$

Donde: C, es el costo de la opción analizada y E, es su efectividad.

La RCEI describe el costo extra (ΔC) que es necesario pagar para lograr una unidad adicional de efectividad (ΔE), cuando se compara la opción terapéutica que produce mayores resultados en salud con unos costos asociados más altos (habitualmente, un nuevo tratamiento) con la alternativa que produce menores resultados con costos

asociados más bajos (normalmente, el tratamiento de referencia que ya está en el mercado). Representa la relación entre el valor terapéutico añadido y el costo de oportunidad cuando se comparan las dos alternativas terapéuticas. Se calcula utilizando la fórmula siguiente:

$$RCEI = (C_b - C_a) / (E_b - E_a).$$

Donde: E_b y C_b , representan la efectividad y el costo de la nueva opción terapéutica; E_a y C_a , representan la efectividad y el costo del comparador de referencia en el mercado.

Lo referente a la RCEI, es totalmente extensible a la razón costo/utilidad incremental (RCUI), pero en aras de simplificar y no confundir a los lectores, siempre va a aparecer el término RCEI en representación de ambos parámetros, y todo lo que se exprese sobre la RCEI, será extensible a la RCUI.

Una vez que se disponga del resultado de la RCEI en términos de costo extra por cada unidad de efectividad adicional (medida como AVG⁷, AVAC⁸, evento evitado, etc.), el siguiente paso es determinar si con este mismo resultado se puede considerar que la nueva alternativa es costo-efectiva (eficiente) o no, frente al comparador con el que se ha valorado en la evaluación económica, de acuerdo al umbral de disponibilidad a pagar establecido. Estos umbrales de eficiencia están establecidos en diferentes países, aunque en la mayoría no están instituidos de manera formal. ⁽³⁵⁾

⁷ Años de vida ganados.

⁸ Años de vida ajustados por calidad.

En los Estados Unidos, tradicionalmente se ha manejado como valor umbral un costo por AVAC de USD 50 000 (supuesto costo anual de los programas de Medicare para pacientes con insuficiencia renal crónica).^(35, 69)

En España, a menudo se cita un valor umbral de 30 000 €/AVAC y otros autores sugieren un rango entre 30 000 - 45 000 €/AVAC.⁽⁷³⁾ El Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) sugirió al Ministerio de Sanidad de España, un valor entre 21 000 - 24 000 €/AVAC. Sin embargo, este criterio, aún no ha sido adoptado en la práctica habitual en el país.

Por su parte, NICE establece un rango entre £ 20 000-30 000/AVAC.⁽⁷⁴⁾ Desde el año 2009, NICE instauró excepciones a su umbral de eficiencia. Se conocen como “criterios para situaciones terminales” (CST) y la RCEI para tratamientos en estas situaciones es £ 40 000 - 50 000/AVAC ganado.^(75, 76)

Por último, está el proyecto de selección de intervenciones que sean costo-efectivas (CHOICE, del inglés CHOsing Interventions that are Cost-Effective), el cual es una iniciativa de la OMS para los países que no tienen fijado un umbral, como es el caso de Cuba. Este proyecto establece el umbral de rentabilidad como el costo de la intervención por AVAD⁹ evitado o por AVAC. Se utiliza el PIB per cápita para establecer tres categorías de nivel del costo-efectividad: muy costo efectivo, si la RCEI (costo/AVAC ganado o AVAD evitado) es menor de una vez el PIB per cápita; costo-efectivo, si la RCEI está entre uno y tres veces el PIB per cápita; y no costo-efectivo, si la RCEI es más de tres veces el PIB per cápita.⁽⁷⁷⁾

⁹ Años de vida ajustados por discapacidad.

Es de señalar que, aunque el criterio CHOICE se diseñó de acuerdo al valor de los AVAC, existen autores que utilizan indistintamente este indicador con los AVG. ⁽³⁵⁾

En opinión de la autora, es necesario realizar en Cuba una EEM, que permita poder fijar un umbral de aceptación para la financiación de los nuevos medicamentos de alto costo. Vale aclarar que, aunque es difícil establecer cuál es el precio adecuado a pagar por un beneficio en salud; hay países que lo tienen establecidos y existen organismos que velan porque se cumpla con este criterio (por ejemplo, NICE).

El resultado de la RCEI es sólido, si después del análisis de sensibilidad, las modificaciones realizadas a las variables más importantes, no producen cambios significativos en los resultados. Por el contrario, cuando el resultado cambia en función del valor de una variable, se considera que el mismo es sensible al valor de esa variable. Normalmente, se prueban valores extremos (mejor y peor escenario), o se suman o restan dos desviaciones estándar. ⁽³⁵⁾

Referente al beneficio neto sanitario (BNS) de una opción respecto a otra, se calcula mediante la fórmula:

$$\text{BNS} = (E_b - E_a) - [(C_b - C_a)/\lambda].$$

Donde: E_b y C_b , representan la efectividad y el costo de la nueva opción terapéutica; E_a y C_a , representan la efectividad y el costo del comparador de referencia en el mercado; λ (lambda) es la disponibilidad a pagar por los decisores y la sociedad para conseguir una unidad extra de efectividad, en el entorno en el que se emplearán los resultados de la evaluación económica para la toma de decisiones.

Si el valor del BNS incremental es mayor de cero, la nueva opción terapéutica B es más costo-efectiva respecto a la opción A. Por el contrario, si este valor fuera menor de cero, la opción A será más costo-efectiva que la nueva opción terapéutica B. ^(35, 78)

Por su parte el beneficio neto monetario (BNM) se calcula, a través de la fórmula:

$$\text{BNM} = [(E_b - E_a) \times \lambda] - (C_b - C_a).$$

Donde: E_b , C_b , E_a , C_a y λ representan lo mismo que en el caso del BNS.

Si el valor del BNM incremental es mayor de cero, la opción B es más costo-efectiva que la opción A y si fuera menor de cero, la opción A sería más costo-efectiva que la opción B. ⁽³⁵⁾

El valor del BNM permite la interpretación de las curvas de aceptabilidad de ser costo-efectivas las opciones evaluadas. Esta curva es un gráfico de líneas donde los valores de la serie son el porcentaje de simulaciones en que se considera que la opción terapéutica evaluada es costo-efectiva (cuando el beneficio neto es positivo), y los rótulos del eje de abscisas son las etiquetas de los diferentes valores umbrales que se está dispuesto a pagar. A medida que se incrementa el valor umbral, también, aumenta el porcentaje de simulaciones en las que se acepta que la opción terapéutica evaluada es costo-efectiva. ^(35, 78)

Análisis de modelos analíticos: Si se trabaja sobre la base de modelos, debe especificarse el tipo de modelo y reflejar con transparencia la metodología e información utilizada en el desarrollo del mismo. Deben ser diseñados en función de los objetivos del estudio y se recomiendan para extrapolar resultados en salud y costos a mediano y largo plazo. Ejemplos de ellos, son los árboles de decisión, modelos de Markov, métodos bayesianos, entre otros. ⁽³³⁾

Ajuste temporal: Este ajuste se hace necesario porque los costos deben reflejar los precios del mercado, y tanto en el caso de los costos, como de los beneficios (cuándo estos últimos estén medidos en términos monetarios) si estos ocurren en el futuro, deben estar ajustados al valor del momento en que se realice el análisis. Se recomienda que este valor esté en un rango entre 3% y 6%. ⁽³⁵⁾

Análisis de sensibilidad.

En las EES, habitualmente es necesario realizar suposiciones relativas a los costos, eficacia/efectividad o tasas de descuentos, las cuales pueden ser imprecisas. Por tanto, es necesario realizar los análisis de sensibilidad (AS).

El AS puede definirse como una técnica de evaluación de la incertidumbre, que se utiliza para comprobar el grado de estabilidad de los resultados de un análisis y hasta qué punto pueden verse éstos afectados, cuando se modifican, dentro de unos límites razonables, las variables principales o las estimaciones efectuadas. ^(35, 79)

Deben quedar declarados en el estudio claramente los parámetros inciertos para los cuales se requiere un AS, identificar el posible rango de valores para el cual, se estima puedan variar los factores de incertidumbre y calcular los resultados del estudio sobre la base de las combinaciones del mejor supuesto. Se clasifican generalmente en 2 tipos: determinístico y probabilístico (anexo 2). ^(35, 78)

El AS probabilístico se basa en la simulación por el método de Monte Carlo, cuyo objetivo principal es intentar imitar el comportamiento de variables reales, para que, en la medida de lo posible, analizar o predecir cómo van a evolucionar. Es la aplicación de distribuciones de probabilidad a un rango específico de los parámetros claves, de

las que se extraen aleatoriamente muestras para generar distribuciones empíricas de los costos y las consecuencias. ^(78, 80)

Los costos en la salud generalmente se modelan con una distribución Gamma ⁽⁸¹⁾. La distribución Gamma es usada para modelar variables continuas positivas con distribuciones uniformes, y es considerada una opción robusta para emplear con este tipo de variables. Asume que el coeficiente de variación es constante, fenómeno típico de los costos en la salud. La variabilidad en los costos viene asociada a EAs, o al hecho de que pequeñas proporciones de pacientes del estudio, se puedan desviar de la media por situaciones no controladas.

En opinión de la autora, los AS ayudan al analista a evaluar la credibilidad y solidez de las conclusiones de la evaluación económica, así como, a la generalización y extrapolación de sus resultados a otros países y entornos seleccionados.

Presentación de los resultados y discusión: Debe ser de forma clara, transparente, para que el estudio pueda ser reproducible. Debe explicarse la capacidad de generalización de los resultados a otras situaciones o grupos de pacientes, dejar explícita la relación costo-efecto en función del tipo de evaluación económica realizada. Establecer la viabilidad de adoptar la decisión seleccionada en función de las limitaciones financieras, determinar los supuestos, fortalezas y limitaciones de la evaluación, así como, comentar los resultados y su influencia en el estudio. Las conclusiones para la toma de decisiones deben tener validez interna y externa. ^(33, 35)

1.5- Análisis de impacto presupuestario

El resultado del estudio costo-efectividad puede que no sea lo suficientemente completo para la toma de decisiones. Lo anterior, se debe a que esta técnica analítica

no proporciona información directa sobre la repercusión de la nueva terapia en el presupuesto sanitario después de su introducción, ni tiene en cuenta la posible transferencia de fondos y recursos de un programa a otro, dentro del sector sanitario ^(28, 35)

Para solucionar lo anterior, se realizan los AIP, que han sido definidos en The Directory of Health Economics (Cuyler 2014) como “el pronóstico de las tasas de uso (o cambios en las tasas de uso) con su consiguiente efecto a corto y mediano plazo en los presupuestos y otros recursos para ayudar a los gerentes de servicios de salud; así como, los cambios en el plan producto de la introducción de una nueva tecnología”. ⁽²⁸⁾ El AIP aporta a los decisores y autoridades sanitarias, datos y evidencias que les permiten conocer y predecir cómo van a impactar en sus presupuestos, los nuevos medicamentos y/o tecnologías sanitarias que vayan a ser introducidos en el mercado. Baltussen y cols. ubican los estudios de impacto presupuestario como el tercer nivel necesario para realzar la información que proporcionan los estudios de evaluación económica, es decir, la complementan. ⁽⁸²⁾

A continuación, los pasos a tener en cuenta para su realización: ^(33, 35, 83, 84)

- Alcance y objetivo.
- Perspectiva.
- Población del estudio.
- Escenarios de comparación.
- Escenario actual.
- Nuevo escenario.
- Horizonte temporal.

- Utilización de recursos y costos.
- Modelización.
- Variabilidad e incertidumbre.
- Presentación de resultados.
- Transferibilidad.
- Limitaciones del estudio.
- Conclusiones.
- Conflicto de intereses.

En los anexos 3 y 4, se explica cada paso del AIP y su esquema de definición.

En la actualidad, cada vez se reporta un número mayor de AIP junto con análisis de costo-efectividad y costo-utilidad. Países como Australia, Canadá, Estados Unidos, España, Inglaterra, Holanda, Bélgica, Francia, Hungría, Polonia, Italia e Israel; están exigiendo de forma explícita, la realización de AIP en las normas que se precisan para la financiación pública de medicamentos. ⁽³⁵⁾

1.6- Evaluación económica de medicamentos

La EEM es muy importante a la hora de decidir la financiación de los nuevos fármacos y priorizar en qué alternativas terapéuticas será asignado el presupuesto; para lograr un uso racional. ⁽⁸⁵⁾

Es por ello, que existe una tendencia a realizar paralelamente a la evaluación clínica clásica, una EEM de las alternativas disponibles para tratar una determinada enfermedad. En tal sentido, se puede definir como la aplicación del análisis económico en el campo de los medicamentos. Es de señalar, que también, la EEM se puede denominar con el término de farmacoeconomía. ⁽³⁵⁾

La EEM o farmacoeconomía es una estrategia de trabajo que podría definirse como la determinación de la eficiencia (relación entre costos y efectos) de un tratamiento farmacológico y su comparación con otras opciones, con el fin de seleccionar aquella con una relación costo/efecto más favorable, para evitar los costos innecesarios y aumentar el beneficio en salud de una sociedad ^(35, 80).

A continuación, se mencionan las exigencias de algunos países con respecto al uso de las EEM.

- Requisito legal.

En Portugal, Holanda, Finlandia, Noruega y Dinamarca como un criterio complementario para la negociación del precio y reembolso. ⁽³⁵⁾

- Imprescindible.

En Inglaterra y Gales, NICE es la organización independiente responsable de proporcionar orientación nacional sobre tratamientos y cuidados para las personas que utilizan el SNS en tres áreas de la salud: evaluación de tecnología sanitaria, pautas clínicas y procedimientos intervencionales. ⁽⁸⁶⁾

- No es requisito legal

En Francia, Italia, Alemania y Suecia, sirve de gran ayuda en la fase de negociación del precio y reembolso, así como, en la toma de decisión sobre qué medicamentos emplear en la práctica médica rutinaria. ⁽³⁵⁾

En Australia, Canadá, México y Brasil, se agregan las EEM a las acciones administrativas en las que las autoridades incorporan medicamentos a sus formularios. Las EEM son de vital importancia, sobre todo en el caso del uso de la inmunoterapia en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, debido a la carga económico-social

que tiene la misma para los diferentes SNS, por la tendencia de esta enfermedad hacia la cronicidad. Su utilización permite juzgar el interés social de un fármaco, basándose no solo en su costo, sino también, en sus posibles beneficios adicionales. ⁽⁸⁷⁾

Una fuente potencial de información para la realización de EEM proviene de los ECs, que establecen la eficacia y efectividad de las terapias evaluadas.

En países como Reino Unido (Consejo de Investigación Médica) y Estados Unidos (Instituto Nacional de Salud), se solicitan habitualmente la inclusión de EEM en los ECs, antes de financiar ensayos multicéntricos a gran escala. Otros países requieren evidencia del valor económico, como parte de su decisión de reembolso, y los ECs brindan una de las primeras oportunidades para generar datos económicos que pueden ser utilizados para este propósito. ⁽⁸⁸⁾

Los pasos involucrados en la realización de una EEM que se incorpora dentro de un ensayo aleatorio, son los mismos que los contemplados en la guía de EES, expuestos en el acápite 1.4.

La evaluación económica estándar de oro dentro de un EC tiene una serie de características:

- 1- Se lleva a cabo en entornos de criterios experimentales, con un comparador común y costo-efectivo, y luego, el comportamiento en la práctica médica habitual (EC fase IV).
- 2- Se realiza con la potencia adecuada para evaluar la homogeneidad de los resultados económicos, en una amplia gama de entornos e indicaciones clínicas en las que la terapia será usada.

3- Está diseñada con una duración adecuada de seguimiento, para evaluar la totalidad del impacto de la terapia.

4- Se lleva a cabo dentro de un marco de tiempo, que permita a los decisores tomar decisiones sobre su adopción y difusión. ⁽⁸⁸⁾

Puede dividirse en tres periodos: antes de la aleatorización, durante el tratamiento y seguimiento del paciente e incluso proyectar en un periodo de tiempo determinado; y posterior, a la culminación del estudio. La duración óptima dependerá de la enfermedad y debe basarse en la recopilación de datos suficientes para establecer la necesidad de su empleo por parte de los pacientes. ⁽⁸⁸⁾

Se debe decidir cuál tipo de evaluación económica realizar, características de los costos a tener en cuenta, perspectiva, horizonte temporal, etc; aspectos explicados en el acápite 1.4.

Los estudios usualmente utilizan para estimar los costos, las ponderaciones de precios nacionales o específicos del centro donde se desarrolló el EC. En general, los precios nacionales se consideran más representativos que los específicos de la institución donde se realiza el EC, en particular, para la asignación nacional de los recursos. ⁽⁸⁸⁾

Los datos económicos recopilados como parte de los ECs, son una fuente potencial de información para las decisiones sobre el valor del costo, pero no son la única fuente de obtención. Estos son complementarios y tienen fortalezas y debilidades. Durante el EC hay seguridad en los fenómenos observados, pero las limitaciones en términos de duración del seguimiento, comparadores de tratamiento, poblaciones dianas, etc; pueden interferir en la adopción de decisiones. Por ello, los modelos realizados a partir

de los datos del EC, permiten guiar a los decisores en la toma de la mejor decisión al respecto. ^(35, 88)

En Cuba, a raíz del desarrollo mundial sobre el tema de la EEM, se han realizado evaluaciones económicas de productos vacunales ^(89, 90), antiretrovirales de producción nacional en el VIH/SIDA, ⁽⁹¹⁾ Heberprot en úlcera de pie diabético, ^(92, 93) entre otras investigaciones. Esto demuestra el interés existente, del SNS y BioCubaFarma en la implementación de las EEM a la cartera de productos de los centros que conforman esta organización. Ejemplo de esta línea de desarrollo, son los estudios llevados a cabo por el CIM, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y el Instituto Finlay de Vacunas.

En opinión de la autora, es un reto para la industria biotecnológica cubana desarrollar una cultura económica que permita realizar EEM para contribuir a la toma de decisiones en la práctica clínica y en la política de salud, que incluya la planificación de los gastos de los recursos sanitarios con su óptima asignación, y además, de contribuir a la selección de aquellas opciones que tengan un mejor impacto sanitario.

Conclusiones del capítulo

El cáncer es un problema de salud mundial y Cuba, no está exenta de la magnitud de esta enfermedad. Su tratamiento es prolongado y costoso, así como, requiere del uso de las terapias dirigidas con medicamentos biotecnológicos novedosos y de alto costo que necesitan la realización de EEM, con el fin de conocer, qué alternativa terapéutica de todas las disponibles, es la que presenta una mejor relación costo/efectividad, es decir, la más eficiente, y así, poder determinar en cuál tecnología se puede invertir, y en dónde, se deben asignar los recursos disponibles.

Como complemento de la EEM, se hace necesario la realización del AIP para conocer los resultados financieros de adoptar y difundir una intervención en un programa de cobertura específica o sistema de salud. Es necesario que estos tipos de análisis se diseñen y realicen con el máximo rigor metodológico y la mayor transparencia posible, aspectos que repercutirán en la credibilidad y la generalización de su empleo a todos los niveles de salud y de esta manera, puedan tener la importancia que les corresponde en el proceso de toma de decisiones.

CAPÍTULO 2. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS

CAPÍTULO 2. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS

El objetivo de este capítulo fue exponer y fundamentar el diseño metodológico, los recursos analíticos y la estrategia de investigación que se aplicó en las EEM retrospectivas realizadas con los datos de los ECs fases III y IV sobre el empleo del nimotuzumab en el tratamiento de los pacientes con CCECC en estadios avanzados, desde el punto de vista del SNS. Como complemento de la evaluación económica efectuada, se analizó el impacto presupuestario que causa la adición de este medicamento a la terapia establecida para el CCECC en el presupuesto del SNS.

2.1- Estrategia de investigación

Se concibió realizar una estrategia de investigación enfocada en la incorporación de los estudios farmacoeconómicos en el ciclo de vida de la nueva tecnología sanitaria evaluada; en este caso el medicamento nimotuzumab.

Dicha estrategia, aportó una visión dinámica en las etapas de investigación y la adición del nimotuzumab a las terapias establecidas en los pacientes con CCECC estadios avanzados, aportando en cada etapa la información necesaria para la toma de decisión.

La estrategia de investigación abarcó las etapas siguientes:

- 1- Se realizó un estudio costo-eficacia¹⁰ a partir del EC fase III, sobre el uso del nimotuzumab en CCECC en estadios avanzados, período 2002-2008. (Etapa de investigación).
- 2- Se realizó un estudio costo-efectividad basado en el EC fase IV, sobre el empleo del nimotuzumab en las condiciones de la práctica médica habitual, años 2009-2013. (Etapa de introducción).
- 3- Se desarrolló un AIP para evaluar la repercusión económica que causaría en el presupuesto del SNS, la adición del fármaco al esquema QRT para el tratamiento del CCECC en estadios avanzados durante el quinquenio 2021-2025. (Etapa de generalización).

Se seleccionaron los ECs mencionados anteriormente, porque eran los dos ensayos completados en Cuba para la localización de estudio. El EC fase III condujo al registro del fármaco y el EC fase IV fue el primer estudio que se realizó post-registro. Ambos ECs fueron tenidos en cuenta para la confección de las guías terapéuticas cubanas. Debido a que los dos primeros estudios económicos tenían la misma metodología para la evaluación económica (EE), se expusieron de conjunto, los aspectos concernientes al diseño de estas técnicas analíticas, para facilitar la lectura y comprensión de los lectores, y solo se presentaron de manera separada, las particularidades de cada una de estas investigaciones.

¹⁰ Se utiliza el término eficacia porque es basado en un EC fase III, condiciones ideales.

2.2- Evaluación farmacoeconómica del tratamiento con nimotuzumab en pacientes diagnosticados con cáncer de células escamosas en estadios avanzados incluidos en los ensayos clínicos fases III y IV, período 2002-2013

Tipo de estudio

Se desarrollaron dos evaluaciones económicas completas tipo costo-eficacia y costo-efectividad. La primera se generó a partir de los resultados del EC “IIC RD-EC055 fase III Uso del anticuerpo monoclonal h-R3 y radioterapia en el tratamiento de pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello” ⁽²⁴⁾ en el período 2002-2008.

La segunda EE fue a partir de los datos del EC “IIC RD-EC113 Uso del anticuerpo monoclonal nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en estadios avanzados” ^(2, 21) en el período 2009-2013.

Ambas evaluaciones económicas se realizaron por métodos similares, lo cual le confiere validez externa a los cálculos realizados en estos estudios.

La definición operacional de las variables de cada EE se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

Variable	Escala de medición	Operacionalización	
		Categoría de la variable	Definición operacional
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica.	Masculino Femenino	Según sexo biológico
Edad	Cuantitativa Continua	Numérica	Edad en años cumplidos
Color de la piel	Cualitativa nominal politémica	Blanca Negra Mestiza	Según carnet de identidad

Capítulo 2. Estrategia de investigación y métodos

Variable	Escala de medición	Operacionalización	
		Categoría de la variable	Definición operacional
Estado general (ECOG)	Cualitativa ordinal.	0 1 2 3	Según estado general ¹¹
Estadio	Cualitativa ordinal Dicotómica	III IV	Según etapa clínica
Supervivencia global	Cuantitativa continua	Numérica	Tiempo desde Inclusión hasta fallecimiento o última noticia
Estado de la supervivencia	Cualitativa nominal dicotómica	Fallecido Vivo	Estado del paciente en el momento del análisis para informe final del EC.
Supervivencia en AVG	Cuantitativa continua	Numérica	Años de vida ganados por paciente con cada tratamiento aplicado. Se calculó dividiendo la SV de cada paciente entre 12
Costo consulta externa	Cuantitativa continua	Numérica	Costo unitario consulta acorde provincia y tipo hospital (CUC) por el número de consultas que asistió cada paciente (NC): $CC=CUC \times NC$. (\$/paciente tratado)
Costo tratamiento con nimotuzumab/ placebo	Cuantitativa continua	Numérica	Costo unitario de administración del nimotuzumab/placebo (COST UNIT) por el número de administraciones de nimotuzumab/placebo para cada paciente tratado (ADMÓN): $CT = COST \text{ UNIT} \times ADMÓN$. (\$/paciente tratado)
Costo RT	Cuantitativa continua	Numérica	Costo unitario de una sesión de RT (COST UNIT RT) por número de sesiones recibidas por paciente (SRT): $CRT = COST \text{ UNIT RT} \times SRT$. (\$/paciente tratado)
Costo QT [†]	Cuantitativa continua	Numérica	Costo unitario del esquema de QT (COST UNIT QT) por la cantidad de ciclos recibidos por paciente (CiQT): $CQT = COST \text{ UNIT QT} \times CiQT$. (\$/paciente tratado)
Costo test laboratorio	Cuantitativa continua	Numérica	Costo exámenes laboratorio (CEL) = costo unitario de cada test (CTL) por el número de determinaciones realizadas a cada paciente (ND): $CEL=CTL \times ND$. (\$/paciente tratado)
Costo pruebas imagenológicas	Cuantitativa continua	Numérica	Costo pruebas imagenológicas (CPI) = costo unitario de cada prueba (CUPI) por la cantidad

¹¹ Pérez PE, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol. latinoam.* 2014; 25(3): 219-226.

Capítulo 2. Estrategia de investigación y métodos

Variable	Escala de medición	Operacionalización	
		Categoría de la variable	Definición operacional
			de veces realizada a cada paciente (CV): $CPI = CUI \times CV$. (\$/paciente tratado)
Costo por tratamiento del EA*	Cuantitativa continua	Numérica	Costo por EA (CAE) se calculó utilizando los costos del tratamiento de cada EA. El precio de cada medicamento se obtuvo del Formulario Nacional de Medicamentos 2014 y de los registros del HHA. (\$/paciente tratado).
CTAP*	Cuantitativa continua		Costo total de atención por paciente (CTAP) = a la suma del costo de cada esquema tratamiento CT + CRT + CC + CEL+CPI+CEA. (\$/paciente tratado)
CTAP†	Cuantitativa continua		Costo total de atención por paciente (CTAP) = CTN/CQT/CRT) + CC + CEL+CPI. (\$/paciente tratado)
CEM	Cuantitativa Continua	Numérica	Costo promedio de cada opción entre eficacia promedio de cada opción. (\$/AVG)
RCEI	Cuantitativa continua	Numérica	Diferencia de los costos (opción más costosa – opción menos costosa) entre diferencia de las eficacias (opción de mayor eficacia – opción de menor eficacia). (\$AVG adicional)

IC, intervalo de confianza; EC, ensayo clínico; AVG, años de vida ganados; RT, radioterapia; QT, quimioterapia; EA, evento adverso; CEM, costo eficacia medio; CTAP, costo total de atención por paciente; RCEI, razón costo eficacia incremental; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group (0: Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción, 1: Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina, 2: Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto y 3: Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto).²³

*Variables solo tenidas en cuenta en la evaluación económica realizada a partir del EC Fase III.

†Variables solo tenidas en cuenta en la evaluación económica realizada a partir del EC fase IV.

Universo de estudio

El universo estuvo constituido por todos los pacientes diagnosticados con CCECC en estadios avanzados incluidos en el EC fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo ⁽²⁴⁾ y en el EC fase IV, no aleatorizado, con alcance nacional, en población abierta y multicéntrico. ^(2, 21)

Capítulo 2. Estrategia de investigación y métodos

Se hizo una caracterización demográfica y clínica inicial, a través de las variables: sexo, color de la piel, edad, estado general y estadio. Las fuentes de obtención de la información para identificar y cuantificar estas variables fueron las BDs y CRDs de cada EC. Los pacientes incluidos en cada EC provinieron de la consulta externa de los hospitales seleccionados, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución de pacientes por sitio clínico.

Hospital	Provincia	Tipo	No.
EC Fase III, n=106 pacientes			
Hermanos Ameijeiras (HHA)	La Habana	Clínico-Quirúrgico	8
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR)	La Habana	Instituto de Oncología	88
Celestino Hernández Robau (CHR)	Villa Clara	Provincial Docente Oncológico	10
EC Fase IV, n=386 pacientes			
III Congreso (IIIC)	Pinar del Río	Clínico-Quirúrgico	52
Hermanos Ameijeiras (HHA)	La Habana	Clínico-Quirúrgico	26
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR)	La Habana	Instituto de Oncología	51
Enrique Cabrera (HEC)	La Habana	General	4
José Ramón López Tabranes (JRLT)	Matanzas	Clínico-Quirúrgico	3
Celestino Hernández Robau (CHR)	Villa Clara	Provincial Docente Oncológico	101
Gustavo Aldereguía Lima (GAL)	Cienfuegos	Clínico-Quirúrgico	1
Camilo Cienfuegos (CC)	Santi Spíritus	General	7
Antonio Luaces (AL)	Ciego de Ávila	General	9
María Curie (MC)	Camagüey	Provincial Docente Oncológico	59
Ernesto Guevara (EG)	Las Tunas	General	6
Vladimir Ilich Lenin (VIL)	Holguín	General	28
Celia Sánchez Manduley (CSM)	Granma	Clínico-Quirúrgico	8
Conrado Benítez (CB)	Santiago de Cuba	Provincial Docente Oncológico	21
Agustinho Neto (AN)	Guantánamo	Clínico-Quirúrgico	10

Fuente: Base de datos del ensayo clínico.

Alternativas del tratamiento

Las alternativas de tratamiento analizadas fueron las empleadas en los ECs, a partir de los cuales, se hicieron las evaluaciones económicas y se administraron estas terapias de manera ambulatoria.

Alternativas provenientes del EC fase III:

- 1- RT + nimotuzumab (54 pacientes). Se indicaron 66 Gy como dosis de RT con cobalto 60 (Co60) o acelerador, en un esquema fraccionado de 2 Gy/diarios hasta completar dosis indicada. Nimotuzumab 200 mg vía intravenosa de forma ambulatoria una vez a la semana, durante seis semanas.
- 2- RT + placebo (52 pacientes). Igual al tratamiento anterior, pero en vez de administrar nimotuzumab, se utilizó placebo en igual dosis y frecuencia.

Los sujetos que fueron incluidos en el grupo dos no estuvieron desprovistos de tratamiento, ya que recibieron RT, la cual era la terapia estándar de elección en el momento de ejecución del EC.

La asignación al azar se realizó centralmente mediante un sistema validado de asignación aleatoria (ASAL) versión 1.2 para Windows. ⁽⁹⁴⁾

Alternativas provenientes del EC fase IV:

- 1- RT + nimotuzumab. Se indicaron 66 Gy como dosis de RT con cobalto 60 (Co60) o acelerador, en un esquema fraccionado de 1,8 o 2,0 Gy/diarios hasta completar dosis indicada. Nimotuzumab 200 mg vía intravenosa de forma ambulatoria una vez a la semana, durante seis semanas. Posteriormente, cada 21 días hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad, aparición de EAs graves o abandono voluntario.

- 2- RT/QT concurrente + nimotuzumab. La RT fue igual a la descrita para la alternativa 1. QT: cisplatino (CDDP) 100 mg/m² o metotrexate 40 mg/m² o 5FU 1000 mg/m² días 1, 22 y 43 o semanal durante cinco, seis y siete semanas. Nimotuzumab: administración igual a la primera alternativa.
- 3- RT/QT secuencial¹² + nimotuzumab. El esquema de RT igual al establecido en alternativa 1. QT: CDDP día 1, 5-FU días 1-4 de la semana, cada 3 o 4 semanas, por 3 ciclos. Nimotuzumab: Administración análoga a la primera alternativa.
- 4- Monoterapia con nimotuzumab: Esquema semejante al explicado en la primera alternativa para el nimotuzumab.
- 5- QT concurrente con nimotuzumab. La QT se aplicó equivalente a la establecida en la alternativa 2 y la administración del nimotuzumab fue similar a la expuesta en la primera alternativa.

Es de señalar que, al ser este EC semejante a la práctica médica habitual, la inclusión del paciente en un determinado esquema de tratamiento estuvo condicionada por el estado general del mismo y la disponibilidad de QT existente en cada sitio clínico en el momento de la inclusión.

Perspectiva del estudio

Ambas EE se realizaron desde la perspectiva del SNS a nivel hospitalario, ya que los costos más relevantes analizados de la atención que reciben los pacientes incluidos en este estudio, son asumidos por las instituciones sanitarias de nivel secundario y terciario. (33, 35)

¹² Se administra la QT de forma no simultánea con la RT.

Horizonte temporal

El horizonte temporal fue el tiempo de atención a la salud de cada paciente desde la consulta de inclusión en el EC hasta la consulta de evaluación final. En ambos estudios, la realización de la investigación abarcó un periodo de cinco años. El primer estudio se desarrolló del año 2002 al 2006 y el segundo, abarcó desde el año 2009 al 2013.

Medida de los efectos sobre la salud

En las EE costo-eficacia/efectividad, los resultados en salud se pueden evaluar de múltiples maneras. En el campo de la oncología es frecuente la utilización de la SG.

(35)

En ambos ECs se obtuvieron los tiempos de SV de cada paciente. Se calculó la sumatoria del tiempo/persona de exposición de las cohortes de estudio (cada cohorte es un grupo o brazo de tratamiento de cada EC). A esos tiempos, se le calculó la SV promedio y se convirtió de meses a años para poder estimar los AVG, y posteriormente, fue utilizado este indicador en el análisis costo eficacia/efectividad (ACE).

Para evaluar el tiempo de SV, se estimaron las curvas de SV de este parámetro por el método Kaplan-Meier en cada grupo tratado. Se determinaron las medianas y medias de SV y se compararon las curvas obtenidas mediante la prueba Log-rank (Mantel-Cox), con un 95% de confianza y nivel de significación $\alpha = 0.05$.⁽⁹⁵⁾ Se utilizó el programa estadístico para las ciencias sociales IBM SPSS Statistics Versión 22.0.⁽⁹⁶⁾

Medida de los costos. Identificación, cálculos y clasificación

En las dos evaluaciones económicas realizadas se tuvieron en cuenta los costos directos sanitarios. El objeto del costeo fue la atención médica recibida por cada paciente y el método empleado fue el micro-costeo de abajo hacia arriba. ⁽⁷²⁾

En ambos estudios económicos, se tuvieron en cuenta los costos del tratamiento recibido placebo/nimotuzumab/RT/QT, de los exámenes complementarios (laboratorio e imagenología) y de consulta externa. En la EE a partir del EC fase III, se calculó, además, el costo por tratamiento de EAs.

Costo del tratamiento con nimotuzumab o placebo

Se identificó el tratamiento recibido por cada paciente y se cuantificó el número de administraciones de nimotuzumab o placebo recibidas, a través de las BDs y CRDs de cada EC.

Se valoró el costo del nimotuzumab o placebo, de acuerdo a la ficha técnica vigente en el CIM para la EE a partir del EC fase III¹³. Para la EE a partir del EC fase IV, se utilizó el costo de adquisición del nimotuzumab establecido en el protocolo del estudio (\$ 480,76/bulbo de 50 mg) y la dosis indicada fue 200 mg (4 bulbos por dosis). Por tanto, cada dosis para este estudio tuvo un costo total de \$1 923,04/paciente.

Los costos de los recursos utilizados en cada administración de placebo o nimotuzumab (jeringuilla 50 mL, guantes, equipo venoclisis y frasco de cloruro de sodio 0,9%) se obtuvieron de la base de precios unitarios de EMCOMED¹⁴. En el caso

¹³ Centro de Inmunología Molecular. Ficha de costo: código del producto para la empresa 338.9.22.006. TheraCIM-h-R3.

¹⁴ EMCOMED. Base de Precios. Subdirección Económica Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos. La Habana: EMCOMED; 2019.

del hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HHA), la información utilizada se obtuvo de los registros de costos de la Subdirección Económica de este hospital¹⁵.

Para calcular el costo de administración del nimotuzumab o placebo, se utilizó la fórmula:

$$CT = \text{COST UNIT} \times \text{ADMÓN.}$$

Donde: COST UNIT, costo unitario de administración del AcM o del placebo; ADMÓN: número de administraciones de nimotuzumab o placebo para cada paciente tratado.

Costo del tratamiento RT: Se identificó si el paciente acudió a la sesión de RT y se cuantificó el número de sesiones recibidas mediante las BDs y CRDs del EC.

El costo unitario de una sesión de RT se obtuvo teniendo en cuenta los recursos utilizados en la administración de la misma, por ejemplo: equipo de bomba de cobalto, tomógrafo, máscara de protección, camilla, consumo en watts de los equipos, su depreciación, proceder, etc.

El costo de la RT (CRT) se determinó de la manera siguiente:

$$\text{CRT} = \text{COST UNIT RT} \times \text{SRT.}$$

Donde: COST UNIT RT: costo unitario de una sesión de RT; SRT, número de sesiones por paciente.

Tratamiento QT: Se identificó si el paciente asistió para recibir la QT y se cuantificó el número de ciclos recibidos por paciente, a partir de las BDs y CRDs del EC. Se valoraron los costos de los medicamentos empleados por la información brindada en la base de precios unitarios de EMCOMED, de acuerdo al costo unitario de cada uno,

¹⁵ Hospital Hermanos Ameijeiras. Registros de Costos. La Habana: Subdirección Económica Hospital Hermanos Ameijeiras; 2019.

según su posología y esquema de tratamiento establecido por paciente, como se muestra en la fórmula siguiente:

$$CQT = \text{COST UNIT QT} \times \text{CiQT}.$$

Donde: COST UNIT QT, costo unitario del esquema de QT; CiQT, ciclos de QT por paciente.

Costo de consulta: Se identificó si el paciente asistió a la consulta externa de oncología y se cuantificó el número de consultas con la información proveniente de las BDs y CRDs de los ECs. Se valoró el costo de la consulta externa en cada hospital, teniendo en cuenta la provincia y el tipo de hospital, si estaba catalogado como general, clínico-quirúrgico o especializado. Los costos se obtuvieron de la BDs del Vice-Ministerio de Economía y Administración del MINSAP¹⁶; y para el HHA se obtuvieron de los registros de costos de la Subdirección Económica de dicho centro.

El costo por concepto de consulta externa (CC) se calculó como sigue:

$$CC = \text{COST UNIT CE} \times \text{NC}.$$

Donde: COST UNIT CE, costo unitario de la consulta externa según tipo de hospital y provincia; NC, número de consultas a las que asistió cada paciente.

Exámenes complementarios (laboratorio e imagenología): Se pudo identificar en las BDs y CRDs de los ECs, si el paciente se realizó las siguientes pruebas: hemoglobina, plaquetas, hematocrito, fosfatasa alcalina, transaminasas (ALAT, ASAT), creatinina,

¹⁶ MINSAP. Base de Datos SNS, Vice-Ministerio de Economía y Administración.

glucemia, bilirrubina, proteínas totales, proteinuria, hematuria, rayos X, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear y ultrasonido.

Se consideró el valor monetario de cada examen, de acuerdo a la base de costos estandarizados del MINSAP, excepto para el hospital HHA, donde se usaron los costos de dicho centro. Los datos de los test específicos utilizados en el protocolo, que no estaban recogidos en la base de costos estandarizados del MINSAP, se obtuvieron de los registros de costos del HHA.

El costo por examen de laboratorio (CEL) se calculó mediante la fórmula:

$$\text{CEL} = \text{COST UNIT EL} \times \text{ND.}$$

Donde: COST UNIT EL, costo unitario de cada examen de laboratorio; ND, número de determinaciones realizadas a cada paciente.

El costo de cada prueba imagenológica (CPI) se determinó de la siguiente forma:

$$\text{CPI} = \text{COST UNIT PI} \times \text{CV.}$$

Donde: COST UNIT PI, costo unitario de cada prueba imagenológica; CV, cantidad de veces realizada a cada paciente.

Eventos adversos (solo para la EE a partir del EC fase III): El costo por concepto de evento adverso (CEA), se calculó mediante el costo de cada fármaco empleado para tratar estos eventos indeseables presentados por paciente, teniendo en cuenta el esquema de tratamiento estipulado.

Los costos de los tratamientos farmacológicos, se obtuvieron de la base de precios unitarios de EMCOMED. Los medicamentos fueron suministrados gratuitamente a los pacientes en las instituciones sanitarias, a través del centro promotor de salud. En el

caso de tratamiento intrahospitalario, el costo se obtuvo de los registros del HHA y no se tuvo en cuenta el costo por hospitalización.

Para conocer el costo total de la atención sanitaria recibida por cada paciente (CTAP) por alternativa de tratamiento; se sumaron los valores obtenidos por cada concepto: tratamiento con nimotuzumab o placebo (CT), tratamiento con RT (CRT), tratamiento con QT (CQT), consulta (CC), examen de laboratorio (CEL), prueba imagenológica (CPI) y tratamiento del EA (CEA).

En la EE realizada a partir del EC fase III, se calculó como sigue:

$$\text{CTAP} = \text{CTTO} + \text{CC} + \text{CEL} + \text{CEA}.$$

Donde: CTTO, costo del tratamiento con nimotuzumab + RT o placebo + RT; CC, costo de consulta; CEL, costo de examen laboratorio; CPI, costo de prueba imagenológica; CEA, costo por evento adverso.

En la EE realizada a partir del EC fase IV, se determinó mediante la fórmula:

$$\text{CTAP} = \text{CTTO} + \text{CC} + \text{CEL} + \text{CPI}.$$

Donde: CTTO, costo del tratamiento con nimotuzumab + RT o nimotuzumab + QRT o nimotuzumab + QT o nimotuzumab; CC, costo de consulta; CEL, costo examen de laboratorio; CPI, costo de prueba imagenológica.

Para el cálculo del ACE, se determinó el costo promedio de cada alternativa.

El tipo de moneda utilizado en este estudio fue el peso cubano (CUP), que se expresa bajo el símbolo de pesos (\$). Los costos se calcularon a precios del año 2019.

Medición del análisis costo-eficacia

Los parámetros fundamentales del análisis costo-eficacia/efectividad utilizados en las evaluaciones económicas realizadas fueron el CEM y la RCEI.

El CEM se obtuvo para cada opción de tratamiento, dividiendo el costo promedio (C) entre la eficacia o efectividad promedio en AVG (E) de cada alternativa (CEM = C/E). Se comparó el valor de cada CEM y se seleccionó la alternativa más eficiente, las alternativas dominadas¹⁷ y las dominantes¹⁸ en cada EE. El CEM se expresó con el indicador \$/AVG.

Se estimó el costo incremental (diferencia de los costos de cada opción, ΔC) y la eficacia/efectividad incremental (diferencia entre las eficacias/efectividades de cada tratamiento, ΔE). Con las diferencias obtenidas, se calcularon las RCEI dividiendo el costo incremental entre la eficacia incremental ($\Delta C/\Delta E$).⁽³⁵⁾

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Donde: C_A , costo de la alternativa más costosa; C_B , costo de la alternativa menos costosa; E_A , efectividad de la alternativa más costosa; E_B , efectividad de la alternativa menos costosa.

En el caso de la EE realizada a partir del EC fase IV, se analizaron las cinco alternativas de tratamiento. Éstas se organizaron en orden de menor a mayor efectividad y se calculó la RCEI de una opción con respecto a la otra.

Posteriormente, se realizó un análisis de dominancia y se fueron excluyendo las alternativas dominadas, para finalmente, poder calcular la RCEI entre las dos alternativas dominantes.

Cada RCEI se expresó en unidades monetarias adicionales necesarias para ganar un año de vida extra por paciente (\$/AVG adicional).

¹⁷ Produce peores resultados que la mayoría de las alternativas con costos más elevados.

¹⁸ Produce mejores resultados en salud con costos asociados menores.

Regla de decisión

Para decidir si las tecnologías evaluadas fueron costo-efectivas, en ambos estudios, se utilizó como regla de decisión el criterio CHOICE, recomendado por la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS, para países que no tienen establecido un umbral de decisión, como es el caso de Cuba. ⁽⁷⁷⁾

En este caso, al ser un estudio retrospectivo, no fue posible evaluar los AVAC/AVAD y en los ECs utilizados, no se pudo medir calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Además, no se encontraron en la literatura revisada, estudios previos de CVRS en cáncer de cabeza y cuello; por lo que la medida de efectividad utilizada fue el AVG para esta regla de decisión de la OMS. No obstante, hay autores que han utilizado los AVG en estudios de costo efectividad. ^(35, 97)

Los resultados de RCEI obtenidos en cada EE, se compararon con el PIB per cápita actual de Cuba que está disponible en la literatura (\$ 9 601/habitante en el año 2020). ⁽⁹⁸⁾

Se consideró que si los valores de RCEI estaban por debajo de tres veces el valor del PIB per cápita (\$ 28 803), las tecnologías evaluadas eran costo-efectivas.

Análisis de sensibilidad

En ambas EE, se realizaron los AS, tanto determinístico como probabilístico para las variables costo y eficacia/efectividad. ^(35, 78, 97)

AS determinístico

Se realizó un AS univariado y bivariado y se analizaron el peor (mínima eficacia y mayor costo) y mejor escenario (mínimo costo y máxima eficacia/efectividad). Se efectuaron cambios en las variables costo y eficacia/efectividad en cada opción

analizada. Al no existir recomendaciones nacionales al respecto, se utilizaron variaciones de $\pm 10\%$ y $\pm 5\%$ con respecto al resultado del caso base en cada variable, según guía de evaluaciones económicas de México. ⁽⁸²⁾ Se obtuvo un valor de RCEI con cada variación efectuada y con estos resultados, se realizó un diagrama de tornado.

AS probabilístico

Para las variables costo y eficacia/efectividad, se realizaron 1 000 simulaciones Monte Carlo, mediante el uso de macros en Excel 13.0 para cada grupo de tratamiento y las simulaciones, se hicieron mediante programación en Visual Basic for Applications (VBA). ^(78, 97)

Con las 1 000 simulaciones obtenidas, se generaron las curvas de aceptabilidad. Cada conjunto de costos y efectos (eficacia/efectividad) se transformó en beneficio neto monetario de la siguiente forma:

$$\text{BNM} = (\lambda \cdot E) - C.$$

Donde: BNM, beneficio neto monetario; λ , umbral aceptabilidad; E, eficacia/efectividad de cada opción; C, costo de cada opción. $\lambda = \$ 28\,803$ (3 veces el PIB per cápita).

Se registró el número de veces que cada una de las alternativas, obtuvo el mayor valor de BNM. La probabilidad de que cada alternativa fuese costo-efectiva, fue la proporción de veces que obtuvo el mayor beneficio neto.

El rango de probabilidades varía de 0 a 1. Por tanto, el valor de BNM se transformó en 0 y 1 mediante la fórmula de Excel:

$$=IF(\text{Valor BNM}_a = \text{MAX}(\text{BNM}_a : \text{BNM}_b), 1, 0).$$

Donde: BNM_a , valor del beneficio neto monetario de la primera opción; BNM_b , valor del beneficio neto monetario de la última opción analizada; 1, es costo efectivo; 0 no es costo efectivo.

Se plotearon en el eje X los valores de disponibilidad a pagar, y en el eje Y las probabilidades de cada alternativa de ser costo-efectiva, con el objetivo de obtener la curva de aceptabilidad para cada una de las opciones analizadas.

Aspectos éticos para ambos estudios

Se trabajó con BDs e informes finales de cada EC, donde solo aparecía el código de identificación de cada paciente, para mantener confidencialidad en la información recogida de los mismos. Los ECs que sirvieron de base a los datos de la presente memoria escrita, fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica de cada institución participante y el CECMED. El código en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC) para el estudio fase IV fue, RPCEC00000089. El EC fase III no aparece en el RPCEC, porque se realizó anterior a la creación del registro que fue en el año 2009. La investigación fue aprobada por los Consejos Científicos del CIM y la Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP), así como, el Comité de Ética de la ENSAP, y cumplió con las recomendaciones establecidas para garantizar aspectos éticos en los estudios biomédicos con sujetos humanos, según se plantea en la Declaración de Helsinki. ⁽⁹⁹⁾

2.3- Análisis de impacto presupuestario

Ante la ausencia de recomendaciones nacionales respecto al AIP, se desarrolló este estudio de acuerdo a la “Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica de México” ⁽⁸²⁾ y la metodología planteada por la Sociedad Internacional de

Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (ISPOR).⁽⁸⁴⁾ La metodología utilizada fue la siguiente:

Alcance y objetivo

Se estimó el impacto presupuestario de la incorporación del nimotuzumab en el SNS cubano en el tratamiento de los pacientes diagnosticados con CCECC en estadios avanzados.

Perspectiva

El estudio se realizó desde el punto de vista del responsable del presupuesto, como se ha recomendado^(32, 35, 82, 84). En este caso, fue desde la perspectiva del SNS.

Horizonte temporal

El horizonte temporal establecido fue de cinco años (2021-2025).

Población con la enfermedad

Para la determinación de esta población, se tuvieron en cuenta los datos de incidencia y prevalencia en adultos diagnosticados con CCECC.

La incidencia se obtuvo desde el año 2009 hasta el 2017 (1 697, 1 947, 2 445, 2 306, 2 351, 2 338, 2 818, 2 906 y 2 998 casos respectivamente). Con esos datos, se realizó una proyección mediante un modelo de regresión lineal de los años 2018-2025 y se tomaron para el AIP, los valores del año 2021 al año 2025. Se utilizó el programa Excel versión 13.0. La fuente de obtención de la información fueron los Anuarios Estadísticos de Salud de Cuba 2012 - 2020.

Es de señalar, que solamente se pudieron obtener los datos de prevalencia de los años 2012-2015 (2 741, 2 987, 3 570 y 3 167, casos respectivamente)¹⁹. Por lo tanto,

¹⁹ MINSAP. Datos de Prevalencia. Registro Nacional de Cáncer Cuba (RNC); 2019.

al tener información, tanto de incidencia como de prevalencia de los años referidos, se utilizó la relación entre ambos valores ($R = \text{prevalencia/incidencia}$) y se calcularon los valores de R para los años 2012-2015. A esos valores de R obtenidos, se les calculó su promedio.

Se determinaron los valores de prevalencia de los años 2021-2025, y se sustituyó en la fórmula mencionada anteriormente, el valor promedio de R y los valores de incidencia de los años 2021-2025, obtenidos de la regresión lineal efectuada.

Población diana

Con respecto a la población que padece esta enfermedad, se tuvieron en cuenta los datos de prevalencia de los pacientes con CCECC en estadios III y IV, y se pudo asumir que el 45 % del total de estos pacientes estaba comprendido en los estadios III/IV, de acuerdo al comportamiento reportado de la enfermedad en el Registro Nacional de Cáncer (RNC). Los valores obtenidos conformaron la población diana empleada en el cálculo del impacto presupuestal.

Escenario actual

En el escenario actual, se consideró solamente el esquema de tratamiento QRT (sin la adición de nimotuzumab).

RT: Dosis máxima tolerada de 76 Gy con cobalto 60 o acelerador, en un esquema fraccionado de 1,8 o 2,0 Gy/diarios cinco veces por semana, hasta completar dosis indicada. Para el AIP, se consideró un supuesto de administrar la mayor dosis (76 Gy)

fraccionada en 2,0 Gy diarios por 5 días a la semana, lo que arrojó un total de 38 sesiones de RT. Por lo tanto, serían 7,6 semanas que se aproximaron a 8 semanas.

QT: Cisplatino 100 mg/m² en los días 1, 22 y 43 concomitante con RT.

Para conocer el costo de esta opción, se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{CESN} = \text{CTSN} \times \text{PD} \times \text{TPA}.$$

Donde: CESN, costo estimado sin nimotuzumab; CTSN, costo del tratamiento sin nimotuzumab; PD, población diana; TPA, tasa de penetración anual.

Escenario futuro

En este escenario, se consideró la adición de nimotuzumab al esquema combinado QRT. Se planteó un análisis comparativo de dos pautas de administración diferentes: Esquema A, según lo dispuesto en el FNM ⁽⁶³⁾ y Esquema B, según los resultados obtenidos en el EC realizado en la India, durante los años 2021-2018, con la combinación nimotuzumab y QRT. ⁽⁶⁵⁾

El esquema A se desarrolló en dos etapas:

- Inducción: Nimotuzumab a dosis de 200 mg semanal por 6 semanas concomitante a la QRT (se tomó una semana igual a siete días, por lo que serían seis semanas igual a 42 días).
- Mantenimiento: Nimotuzumab a dosis de 200 mg semanal cada 15 días hasta la progresión del paciente.

Para el cálculo del número de administraciones de mantenimiento en un año, se asumió que el mismo fue igual a 365 días. Por tanto, se le restaron los 42 días de la fase de inducción, lo que dio como resultado 323 días. Este valor se dividió entre 15 (cantidad de días entre cada administración) y se obtuvo un valor de 21,53

administraciones, las cuales se aproximaron a 21. Por lo tanto, en el año, hubo un total de 27 administraciones por paciente (seis en la inducción y 21 de mantenimiento).

Esquema B:

- Nimotuzumab a dosis de 200 mg semanal por ocho semanas concomitante a la QRT. Se incluyen dos semanas extras, donde se tuvo en cuenta, la posible suspensión por toxicidad de la RT y/o QT.

Para conocer el costo de esta opción en el escenario con nimotuzumab (CECN), se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{CECN} = (\text{CTSN} \times \text{PD} \times \text{TPA}) + (\text{CTN} \times \text{PD} \times \text{TPA}).$$

Donde: CECN, costo estimado con nimotuzumab; CTSN, costo del tratamiento sin nimotuzumab; PD, población diana; TPA, tasa de penetración; CTN, costo del tratamiento con la adición del nimotuzumab de acuerdo a los esquemas A o B.

Utilización de recursos y costos

Los costos de cada procedimiento utilizado, se obtuvieron del registro de costos de la Subdirección Económica del HHA:

- RT: Cada sesión tuvo un costo de \$ 127,88.
- QT: Cada bulbo de cisplatino 50 mg tuvo un costo de \$ 61,29. Se realizó el cálculo bajo el supuesto de que, un adulto promedio tiene 1,7 m² de superficie corporal, y la dosis establecida es de 100 mg/m², por lo tanto, para este procedimiento se necesitaron cuatro bulbos.

Según lo anteriormente expresado, el tratamiento QRT por paciente se calculó sumando el costo de RT y QT.

Nimotuzumab: Cada bulbo de 50 mg tuvo un costo de \$ 320,435 (base de datos de EMCOMED) y la dosis establecida es de 200 mg. Por tanto, se utilizaron cuatro bulbos por dosis, y para estimar el costo del tratamiento con nimotuzumab, se multiplicó el costo de una dosis por la cantidad de administraciones de cada esquema.

El costo por paciente de QRT más nimotuzumab, según esquema de tratamiento, se determinó sumando en cada caso, los costos de RT, QT y nimotuzumab.

Tasa de penetración

Al no contar con información precedente sobre el comportamiento de la cobertura con la opción de QRT para el escenario actual, se asumió que tuviese cobertura del 100 % para cada año. Para el escenario futuro, se asumió que el AIP tuviese una tasa de penetración en el primer año del 80 % para los pacientes con el tratamiento actual y del 20 % con el tratamiento actual más nimotuzumab; para el segundo año, del 60 % y 40 %; para el tercer año, del 40 % y 60 %; para el cuarto año, del 20 % y 80 %; y para el quinto año, el 100 % de los pacientes recibiría la combinación QRT más nimotuzumab.

Variabilidad e incertidumbre

Se realizó un AS determinístico univariado tomando los valores anuales de impacto presupuestal obtenidos y se calculó su media, valor que fue considerado como caso base (CB). El precio de nimotuzumab tuvo una variación entre $\pm 10\%$ y $\pm 5\%$, y la población diana osciló en un rango de $\pm 20\%$. Las cifras obtenidas se compararon con el CB, y de esta forma, se evaluó la influencia de ambas variables en el impacto presupuestario del uso de nimotuzumab. Con todos los valores obtenidos, se

construyó un gráfico de tornado y se realizó un AS para ambos esquemas de tratamiento.

Conclusiones del capítulo

En este capítulo, se expuso la metodología llevada a cabo en la realización de las evaluaciones farmacoeconómicas y del análisis de impacto presupuestal, con respecto al uso del nimotuzumab en el tratamiento de pacientes cubanos diagnosticados con CCECC en estadios avanzados.

Se puede considerar que la incorporación de la farmacoeconomía a la terapia con este medicamento biológico de producción nacional, precisó de la aplicación de una estrategia de investigación en sus etapas de investigación, introducción y generalización en el ámbito de la industria biofarmacéutica nacional y el SNS.

La realización de estas EEM de conjunto con el AIP desarrollado, permitirán evaluar los beneficios en términos de salud y la eficiencia del uso del nimotuzumab en este tipo de pacientes, así como, conocer el impacto que produce la introducción del nimotuzumab en la práctica económico-social del país; y servirán para orientar el proceso de la toma de decisiones en el ámbito del SNS.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

Este capítulo tuvo como objetivo mostrar los resultados obtenidos en los estudios de evaluación económica y en el análisis de impacto presupuestal realizados en este trabajo. Estos resultados se presentan ordenados de acuerdo a la estrategia de investigación llevada a cabo, para la solución del problema objeto de estudio en esta memoria escrita.

3.1- Evaluación farmacoeconómica del tratamiento con nimotuzumab en pacientes diagnosticados con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en estadios avanzados incluidos en los ensayos clínicos fases III y IV, período 2002-2013

3.1.1- Medida de los efectos sobre la salud

Características generales

Se analizaron los datos de los 492 sujetos incluidos en los ECs, de ellos, 106 pertenecieron al EC fase III y 386 al EC fase IV. Las características demográficas y clínicas de los pacientes, se muestran a continuación en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el EC fase III por grupo de tratamiento, años 2002-2008.

Parámetro	Grupos de tratamiento	
	RT + nimotuzumab (n=54)	RT + placebo (n=52)
Sexo, No. (%)		
Femenino	44 (81,5)	38 (73,1)
Masculino	10 (18,5)	14 (26,9)
Edad (años)		
Media (rango)	59 (33-84)	65 (44-84)
Color de la piel, No. (%)		
Blanco	41 (75,9)	41 (80,8)
Mestizo	4 (7,4)	5 (9,6)
Negro	9 (16,7)	5 (9,6)
ECOG* No. (%)		
0	21 (71,1)	14 (28,0)
1	31 (22,2)	35 (70,0)
2	0	1 (2,0)
Estadio** No. (%)		
III	21(13,3)	21 (41,2)
IV	32 (86,7)	30 (58,2)

RT, radioterapia; No, número; ECOG: estado general del paciente.

* En ambos grupos faltaron datos de dos pacientes y ** en ambos grupos faltaron datos de un paciente.

Estos datos no se encontraron disponibles en los documentos revisados del EC.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el EC fase IV por grupo de tratamiento, años 2009-2013.

Parámetro	Grupos de tratamiento				
	A (n=45)	B (n=110)	C (n=42)	D (n=131)	E (n=58)
Sexo, No. (%)					
Masculino	35 (77,8)	90 (81,8)	31 (73,8)	104 (79,4)	50 (86,2)
Femenino	10 (22,2)	20 (18,2)	11 (26,2)	27 (2,6)	8 (13,8)
Edad (años)					
Media (rango)	64 (39-87)	60 (42-79)	56 (36-76)	64 (31-91)	58 (33-78)
Color de la piel, No. (%)					
Blanco	38 (84,4)	92 (83,7)	37 (88,1)	105 (80,1)	45 (77,6)
Mestizo	4 (8,9)	14 (12,7)	3 (7,1)	5 (3,8)	4 (6,9)
Negro	3 (6,7)	4 (3,6)	2 (4,8)	21 (16,1)	9 (15,5)
ECOG, No. (%)					
0	32 (71,1)	70 (63,6)	11 (26,2)	62 (47,3)	33 (56,9)
1	10 (22,2)	36 (32,7)	29 (69,0)	57 (43,5)	23 (39,6)
2	3 (6,7)	4 (3,6)	2 (4,8)	12 (9,2)	2 (3,5)
Estadio, No. (%)					
III	6 (13,3)	28 (25,5)	13 (31,0)	55 (42,0)	27 (46,5)
IV	39 (86,7)	82 (74,5)	29 (69,0)	76 (58,0)	31 (53,5)

Grupo A, RT+ nimotuzumab; grupo B, RT + QT concurrente + nimotuzumab; grupo C, RT + QT secuencial + nimotuzumab; grupo D, nimotuzumab; grupo E, QT concurrente + nimotuzumab; No., número; ECOG: estado general del paciente.

En ambas evaluaciones económicas a partir de los ECs fases III y IV, respectivamente, predominaron los pacientes de género masculino (78,3 % y 80,3%), color de la piel blanco (77,3 % y 82,1 %), estado general 0-1 (99,0 % y 94,0 %) y estadio IV (58,5 % y 66,6 %). La media de edad fue 62 años en el primer estudio y 61 años en la segunda investigación.

Los brazos de tratamiento en el EC fase III estuvieron balanceados en el momento de la inclusión. En el caso del EC fase IV, la diferencia en el número de pacientes

incluidos por brazo de tratamiento, se debió a la disponibilidad de QT en el sitio clínico en el momento de incluir al paciente (práctica médica habitual) y no condujo a un error sistemático. ⁽¹⁰⁰⁾

Referente a la medición de eficacia y efectividad, se determinó la SG y tasas de SV en cada brazo de tratamiento. Los resultados se muestran en las tablas 5 y 6. En el caso del EC fase IV, las opciones analizadas se ordenaron de mayor a menor en base al valor medio de SG obtenido en cada una.

Tabla 5. Media, mediana y tasas de supervivencia global por brazo de tratamiento de los pacientes incluidos en el EC fase III, años 2002-2008.

Supervivencia global	RT + nimotuzumab (n=54)	RT + placebo (n= 52)
Media ± error típico (IC 95%) en meses	22,71 ± 3,24 (16,36;29,06)	17,71 ± 2,70 (12,41;23,01)
Mediana ± error típico (IC 95%) en meses	12,50 ± 2,08 (8,42;16,58)	9,47 ± 2,60 (4,36;14,57)
Tasa (%)		
12 meses	53,7	44,2
24 meses	31,0	19,0
36 meses	20,7	14,8
48 meses	18,6	8,5
60 meses	13,6	8,5

RT, radioterapia; IC, intervalo de confianza.

La combinación RT + nimotuzumab tuvo una mayor SG con una media y mediana de 22,7 y 12,5 meses, respectivamente. Las tasas a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fueron 53,7; 31,0; 20,7; 18,6 y 13,6% en este orden. Las curvas de SV obtenidas por Kaplan-Meier se muestran a continuación en la figura 1.

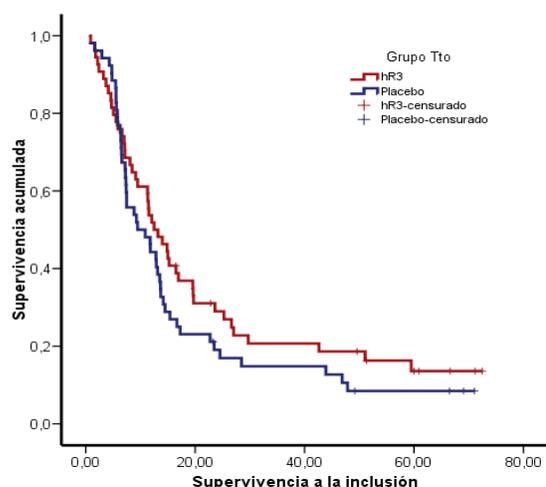


Fig. 1. Curvas de SG por brazo de tratamiento de los pacientes incluidos en el EC fase III.

Tabla 6. Media, mediana y tasas de supervivencia global por brazo de tratamiento de los pacientes incluidos en el EC fase IV, años 2009-2013.

SG	Grupo C (n= 42)	Grupo B (n= 110)	Grupo A (n=45)	Grupo E (n= 58)	Grupo D (n= 131)
Media ± error típico (en meses)					
	30,16 ± 3,15	24,38 ± 1,74	22,81 ± 2,88	15,26 ± 2,06	12,83 ± 1,17
(IC 95%)	24,00;36,33	20,98;27,80	17,17;28,46	11,23;19,30	10,54;15,13
Mediana ± error típico (en meses)					
	24,87 ± 2,54	19,43 ± 2,73	14,70 ± 2,02	11,63 ± 2,94	8,30 ± 0,98
(IC 95%)	19,88;29,85	14,08;24,78	10,74;18,66	5,88;17,38	6,38;10,22
Tasa (%)					
12 meses	75,9	70,8	56,5	46,8	34,8
24 meses	52,4	44,4	33,4	20,0	16,0
36 meses	38,3	28,8	27,3	12,5	13,2
48 meses	38,3	25,6	27,3	12,5	9,9
60 meses	38,3	25,6	27,3	12,5	9,9

SG, supervivencia global; grupo A, RT+ nimotuzumab; grupo B, RT/QT concurrente + nimotuzumab; grupo C, RT/QT secuencial + nimotuzumab; grupo D, nimotuzumab; grupo E, QT concurrente + nimotuzumab; IC, intervalo de confianza.

El esquema de tratamiento que tuvo una mayor SG fue RT/QT secuencial + nimotuzumab (grupo C) con una media y mediana de 30,16 y 24,88 meses, respectivamente. Las tasas alcanzadas fueron 75,9%, 52,4%, 38,3%, 38,3% y 38,3% a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses, respectivamente. La alternativa de menor SG fue nimotuzumab como monoterapia (grupo D) con una media de 12,83 meses y mediana de 8,3 meses. Lo anterior, se muestra en las curvas de SV obtenidas por Kaplan-Meier (figura 2).

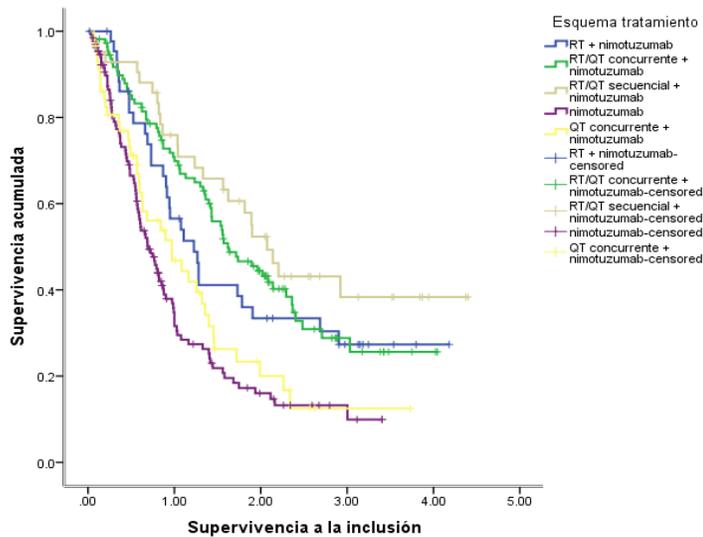


Fig. 2. Curvas de SG por brazo de tratamiento de los pacientes incluidos en el EC fase IV.

Los efectos secundarios reportados producidos por el nimotuzumab en ambos ECs, tuvieron una baja toxicidad, (2, 21, 66) en comparación con otros productos biotecnológicos (9, 52-62) y la propia QRT. (11, 49-51)

3.1.2- Medición de los costos

Las tablas 7, 8, 9 y 10 muestran los costos desglosados por partidas, costos totales y costos promedios por alternativa de tratamiento de ambas evaluaciones económicas.

Tabla 7. Costos totales y costos promedios desglosados por partidas, según alternativa de tratamiento de los pacientes incluidos en el EC fase III, años 2002-2008.

Partidas de costos por alternativas de tratamiento	Costo promedio de cada alternativa por partida (\$)	Costo total de cada alternativa por partida (\$)	Costo total de cada partida (\$)
Consulta ± DE (IC 95 %)			
RT + nimotuzumab	132,3 ± 92,2 (19,5; 506,0)	7 146,80	13 585,38
RT + placebo	123,8 ± 91,6 (38,4; 522,6)	6 438,58	
Laboratorio ± DE (IC 95 %)			
RT + nimotuzumab	254,3 ± 52,1 (148,2; 352,8)	13 730,95	25 796,12
RT + placebo	232,0 ± 55,8 (107,3; 352,8)	12 065,17	
Tratamiento ± DE (IC 95 %)			
RT + nimotuzumab	3 638,8 ± 883,7 (885,6; 4 538,7)	196 494,64	289 975,56
RT + placebo	1 797,7 ± 501,4 (219,2; 2 465,3)	93 480,92	
Evento adverso ± DE (IC 95 %)			
RT + nimotuzumab	6,3 ± 15,3 (0; 63,8)	322,76	369,07
RT + placebo	0,9 ± 3,13 (0; 16,1)	46,31	

RT, radioterapia; IC, intervalo de confianza; DE, desviación estándar.

La partida que aportó mayor costo fue el tratamiento, con un valor de \$ 196 494,64 (49,5 % por concepto de RT y 50,5 % debido al nimotuzumab).

Referente a la alternativa RT + placebo, el costo por tratamiento fue de \$ 93 480,92.

De este importe, un 96,5 % por concepto de RT y un 3,5 % por placebo.

Por otra parte, la partida de menor costo fueron los EAs con valor de \$ 369,07, lo que representó solo el 0.11 % del importe total del estudio.

Tabla 8. Costos totales y costos promedios por alternativa de tratamiento de los pacientes incluidos en el EC fase III, años 2002-2008.

Alternativas de tratamiento	Costo promedio de cada alternativa ± DE (IC 95 %)	Costo total de cada alternativa	Costo total EC (\$)
RT + nimotuzumab	4 031,39 ± 933,8 (1 150,5; 5 187,5)	217 695,15	329 726,13
RT + placebo	2 154,44 ± 568,0 (364,8; 2 984,3)	112 030,98	

RT, radioterapia; IC, intervalo de confianza; DE, desviación estándar; EC, ensayo clínico.

El costo total del ensayo clínico fue \$ 329 726, 13. La partida de mayor costo fue el tratamiento con un valor de \$ 289 975,56 (tabla 7), que constituyó el 87,9 % del costo

total del ensayo. De este costo total de tratamiento, el 64,6 % correspondió a la RT, el 34,2 % al tratamiento con nimotuzumab y el 1,1 % al placebo.

La alternativa de tratamiento más costosa fue la combinación nimotuzumab + RT con un importe del costo total de \$ 217 695,15 y un costo promedio de \$ 4 031,39 por paciente tratado.

Tabla 9. Costos totales y costos promedios desglosados por partidas, según alternativa de tratamiento de los pacientes incluidos en el EC fase IV, años 2009-2013.

Partidas de costos por alternativas de tratamiento	Costo promedio de cada alternativa por partida ± DE (IC 95 %) (\$)	Costo total de cada alternativa por partida (\$)	Costo total de cada partida (\$)
Consulta			
RT+QTsec+nimo	810,1 ± 785,3 (132,7; 2 857,4)	34 024,10	
RT+QTcon+nimo	887,3 ± 734,9 (221,9; 3 143,9)	97 602,70	256 619,38
RT + nimo	748,6 ± 655,9 (107,8; 2 569,2)	33 687,10	
QT + nimo	569,2 ± 576,8 (123,2; 2 343,2)	33 012,10	
Nimotuzumab	444,9 ± 420,2 (112,0; 1 631,2)	58 293,38	
Laboratorio			
RT+QTsec+nimo	680,4 ± 566,9 (351,7; 1 934,5)	28 577,25	
RT+QTcon+nimo	932,8 ± 1 014,4 (439,6; 3 693,1)	102 614,30	
RT + nimo	132,8 ± 240,5 (87,9; 1 055,2)	5 979,24	201 038,55
QT + nimo	387,5 ± 437,3 (175,9; 1 934,46)	22 476,15	
Nimotuzumab	315,9 ± 638,0 (175,9; 3 605,1)	41 391,61	
Imagenología			
RT+QTsec+nimo	21,5 ± 31,2 (18,4; 121,7)	904,20	
RT+QTcon+nimo	24,3 ± 39,7 (22,4; 165,7)	2 677,34	6 128,07
RT + nimo	5,3 ± 16,5 (5,3; 92,0)	240,91	
QT + nimo	14,7 ± 23,0 (5,6; 73,64)	856,02	
Nimotuzumab	11,1 ± 23,5 (5,6; 147,3)	1 449,60	
Tratamiento			
RT+QTsec+nimo	65 406,9 ± 36 276,5 (6 204,8; 154 950,1)	2 747 092,60	
RT+QTcon+nimo	61 931,8 ± 33 153,5 (6 917,05; 255 311,7)	6 812 495,35	16 644 105,55
RT + nimo	55 324,1 ± 30 007,2 (16 761,4; 146 896,2)	2 489 583,00	
QT + nimo	25 210,41 ± 19 784,11 (1 262,25; 76 430,85)	1 462 203,80	
Nimotuzumab	23 913,97 ± 21 031,5 (1 931,4; 112 021,2)	3 132 730,80	

RT, radioterapia; QT, quimioterapia; sec, secuencial; con, concomitante; nimo, nimotuzumab; IC, intervalo de confianza; DE, desviación estándar.

En todas las alternativas, la partida que más costos aportó fue el tratamiento farmacológico.

En el caso del esquema RT/QT concurrente + nimotuzumab, el costo fue \$ 6 812 495,35 (2,1 %, 31,7 y 66,2 % por concepto de RT, QT y nimotuzumab, respectivamente). La combinación RT/QT secuencial + nimotuzumab tuvo un costo de tratamiento de \$ 2 747 092,60, donde el 2,1 % perteneció a la RT, el 23,0 % a la QT y el 74,8 % al nimotuzumab. El tratamiento RT + nimotuzumab tuvo un costo de \$ 2 489 583,00 (33,1 % por RT y 66,9% por nimotuzumab).

Por último, la opción QT concurrente + nimotuzumab con un costo de tratamiento de \$ 1 462 203,80, donde el 4,5 % del costo correspondió a la administración de QT y el 95,5 % al nimotuzumab.

La partida que aportó menor costo fue imagenología con valor de \$ 6 128,07 (0.03 % del costo total). Este aspecto, pudo deberse a la no disponibilidad de equipamiento por rotura u otra causa en el sitio de inclusión durante el desarrollo del EC.

Tabla 10. Costos totales y costos promedios por alternativa de tratamiento de los pacientes incluidos en el EC fase IV, años 2009-2013.

Alternativas de tratamiento	Costo promedio de cada alternativa ± DE (IC 95 %) (\$)	Costo total de cada alternativa (\$)	Costo total EC (\$)
RT+QTsec+nimo	66 919,00 ± 36 988,5 (6 211,6;157 934,8)	2 810 598,15	
RT+QTcon+nimo	63 776,27 ± 34 179,7 (7 134,9; 256 857,4)	7 015 389,69	17 107 891,55
RT + nimo	56 210,89 ± 30 622,4 (16 869,2; 149 729,2)	2 529 490,25	
QT + nimo	26 181,90 ± 20 455,3 (1 856,5; 79 010,07)	1 518 548,07	
Nimotuzumab	24 685,99 ± 21 750,0 (1 967,1; 116 020.45)	3 233 865,39	

RT, radioterapia; QT, quimioterapia; sec, secuencial; con, concomitante; nimo, nimotuzumab; IC, intervalo de confianza; DE, desviación estándar; EC, ensayo clínico.

El costo total del EC fue \$ 17 107 891,55. Al igual que en el EC fase III, la partida de mayor costo fue el tratamiento con un valor de \$ 16 644 105,55, el cual constituyó el 97,3 % del costo total del ensayo. De este costo total de tratamiento, el 1,6 % correspondió a la QT, el 21,7 % a la RT y el 76,7 % al tratamiento con nimotuzumab.

La alternativa de tratamiento más costosa fue la combinación RT/QT concomitante + nimotuzumab con un costo total de \$ 7 015 389. En este orden le siguieron las siguientes opciones: nimotuzumab (\$ 3 233 865,39), RT/QT secuencial + nimotuzumab (\$ 2 810 598,15), RT + nimotuzumab (\$ 2 529 490,25) y finalmente, QT + nimotuzumab (\$1 518 548,07).

La combinación de mayor costo promedio fue RT/QT secuencial + nimotuzumab con \$ 66 919,00/paciente. Le siguen en ese orden: RT/QT concurrente + nimotuzumab (\$ 63 776,27/paciente), RT + nimotuzumab (\$ 56 210,89/paciente), QT concurrente + nimotuzumab (\$ 26 181,90/paciente) y, por último, nimotuzumab (\$ 24 685,99/paciente).

3.1.3- Medición del análisis costo-eficacia/efectividad

A continuación, en las tablas 11 y 12 se muestran el costo promedio, la eficacia promedio expresada en años, el CEM y la RCEI de cada opción analizada.

Tabla 11. Costo promedio, eficacia promedio, CEM y RCEI de cada alternativa de tratamiento. EC fase III, años 2002-2008.

Tratamientos	CP (\$/paciente)	CI (\$)	Eficacia (AVG)	EI (AVG)	CEM (\$/AVG)	RCEI (\$/AVG extra)
Placebo + RT	2 154,44	1 876,95	1,476	0,417	1 459,65	4 501,08
Nimotuzumab + RT	4 031,39		1,893		2 129,63	

RT, radioterapia; CP, costo promedio; CI, costo incremental; EI, eficacia incremental; AVG, años de vida ganados; CEM, costo-eficacia medio; RCEI, razón costo eficacia incremental.

La opción nimotuzumab + RT tuvo el costo promedio más elevado y una mayor eficacia (\$ 4 031,39/paciente y 1,893 AVG).

El valor de la RCEI fue \$ 4 501,08 adicionales por cada AVG adicional por paciente, lo que se traduce, en que por cada año extra de vida de un paciente con CCECC en estadio avanzado, el SNS debe asumir un costo adicional por paciente de \$ 4 501,08.

El valor de la RCEI obtenido fue menor que el PIB per cápita (\$ 9 601) ⁽⁹⁸⁾, por lo que se catalogó la tecnología evaluada como muy costo-efectiva.

En el segundo estudio, las opciones de tratamiento se organizaron de acuerdo a su efectividad media en orden ascendente, como se observa en la tabla 12. En esta tabla, se muestran los resultados del costo promedio, efectividad media expresada en años, CEM y RCEI en cada alternativa de tratamiento.

Tabla 12. Costo promedio, efectividad media, CEM y RCEI en cada alternativa de tratamiento. EC fase IV, años 2009-2013.

Tratamiento	CP (\$/paciente)	CI (\$/paciente)	Efectividad (AVG)	EI (AVG)	CEM (\$/AVG)	RCEI (\$/AVG extra)
D	24 685,99	N/A	1,070	N/A	23 071,02	N/A
E	26 181,90	1 495,91	1,272	0,202	20 583,25	7 405,49
A	56 210,89	30 028,99	1,901	0,629	29 569,12	47 740,84
B	63 776,27	7 565,38	2,032	0,131	31 385,96	57 750,99
C	66 919,00	3 142,73	2,514	0,482	26 618,54	6 520,19

A, RT+ nimotuzumab; B, RT + QT concurrente + nimotuzumab; C, RT + QT secuencial + nimotuzumab;

D, monoterapia con nimotuzumab; E, QT concurrente + nimotuzumab; CP, costo promedio; CI, costo

incremental; EI, efectividad incremental; AVG, años de vida ganados; CEM, costo-efectividad medio; RCEI, razón costo efectividad incremental; N/A, no aplicable.

Como se observa en la tabla anterior, a mayor efectividad media se incrementa el costo promedio. En este caso, el esquema RT/QT secuencial + nimotuzumab fue el de mayor efectividad media y costo promedio más elevado con 2,514 AVG y \$ 66 919,00. En ese orden, le siguieron las opciones: RT/QT concurrente + nimotuzumab con 2,032 AVG y \$ 63 776,27, RT + nimotuzumab con 1,901 AVG y \$ 56 210,89, QT concurrente + nimotuzumab con 1,272 AVG y \$ 26 181,90 y, por último, nimotuzumab con 1,070 AVG y \$ 24 685,99.

Al comparar el CEM de cada alternativa, la opción que presentó la mejor relación costo-efectividad fue QT concurrente + nimotuzumab (E) con \$ 20 583,25/AVG, aunque no fue la de mayor efectividad. Cuando se compara esta opción, con la que tuvo menor costo medio (esquema D, nimotuzumab), se observa que su cociente costo/efectividad fue mayor (\$ 23 071,02/AVG), por lo que fue menos eficiente, siendo una opción dominada, por lo tanto, se eliminó de este análisis.

Al evaluar las otras tres alternativas (A, B y C), se observó que el esquema C (RT/QT secuencial + nimotuzumab) tuvo mayor efectividad media que los esquemas A (RT + nimotuzumab) y B (RT/concurrente + nimotuzumab), así como, tuvo una mejor razón costo/efectividad (\$ 26 618,54/AVG) en comparación con los esquemas anteriores (\$ 31 385,96/AVG y \$ 29 569,12/AVG, respectivamente). Estos resultados indicaron, que las opciones A y B fueron dominadas por C y, por lo tanto, se excluyeron del análisis.

Para el cálculo de la RCEI se tuvieron en cuenta las opciones dominantes: C (RT/QT secuencial + nimotuzumab) y E (QT concurrente + nimotuzumab).

Tabla 13. Diferencia de costos, diferencia de efectividades y RCEI de las opciones de tratamiento. EC fase IV, años 2009-2013.

Alternativas	ΔC (\$)	ΔE (AVG)	RCEI (\$/AVG extra)
RT/QTsec + nimotuzumab	40 737,10	1,242	32 799, 60
QT + nimotuzumab			

AVG, años de vida ganados; RCEI, razón costo-efectividad incremental; ΔC , diferencia de costos; ΔE , diferencia de efectividades; RT, radioterapia; QT, quimioterapia; sec, secuencial.

La diferencia de los costos incrementales entre las opciones (ΔC) fue \$ 40 737,10 y la efectividad incremental (ΔE) 1,242 AVG. El valor de la RCEI fue \$ 32 799,60/AVG adicional, que se traduce en que por cada año extra de vida de un paciente con CCECC en estadio avanzado, el SNS deberá invertir \$ 32 799,60 adicionales.

De acuerdo con la regla de decisión establecida, se observa que el valor de la RCEI fue mayor que el umbral establecido de tres veces el PIB per cápita del país (\$ 28 803,00) ⁽⁹⁸⁾. Por lo tanto, la tecnología evaluada se catalogó no costo-efectiva para su uso generalizado en el SNS, por lo que se tendrá que evaluar esta estrategia farmacoterapéutica con una prioridad escalonada e individualizada. Es de señalar, que esta opción más costosa, se podrá destinar para los pacientes no respondedores a la aplicación de esquemas de tratamientos menos costosos.

3.1.4- Análisis de sensibilidad

Análisis de sensibilidad determinístico

El análisis determinístico realizado en el primer estudio farmacoeconómico, a partir del EC fase III, arrojó que tanto, en el peor escenario (incremento del costo en 10% y disminución de la eficacia en 10%), como en el mejor escenario (disminución del costo en 10% y aumento de la eficacia en 10%), la tecnología fue muy costo-efectiva, al

comparar el valor de RCEI obtenido en cada caso, con el umbral establecido acorde al PIB per cápita del país.

Los valores de RCEI obtenidos fueron \$ 5 491,06 AVG extra/paciente y \$ 3 688,31 AVG extra/paciente para el peor y mejor escenario, respectivamente.

A continuación, en la tabla 14 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad determinístico de la evaluación económica realizada a partir del ensayo clínico fase III.

Tabla 14. Diferencia de costos, diferencia de eficacias y RCEI de las opciones de tratamiento RT + nimotuzumab vs. RT + placebo. Análisis de sensibilidad determinístico de la evaluación económica a partir del EC fase III, años 2002-2008.

	Escenario	Variación (%)		ΔC (\$)	ΔE (AVG)	RCEI (\$/AVG extra)
		Costo	Eficacia			
AS UNIVARIADO	1	CB	-5	1 876,95	0,396	4 939,77
	2	CB	+5	1 876,95	0,438	4 285,27
	3	CB	-10	1 876,95	0,376	4 991,89
	4	CB	+10	1 876,95	0,458	4 098,14
	5	-5	CB	1 783,10	0,417	4 276,02
	6	+5	CB	1 970,70	0,417	4 725,90
	7	-10	CB	1 689,25	0,417	4 050,96
	8	+10	CB	2 064,64	0,417	4 951,18
AS MULTIVARIADO	9	-5	-5	1 783,10	0,396	4 502,77
	10	-5	+5	1 783,10	0,438	4 071,00
	11	+5	-5	1 970,70	0,396	4 976,51
	12	+5	+5	1 970,70	0,438	4 499,31
	13	-10	-10	1 689,25	0,376	4 492,68
	14	-10	+10	1 689,25	0,458	3 688,31
	15	+10	-10	2 064,64	0,376	5 491,06
	16	+10	+10	2 064,64	0,458	4 507,95
	17	-5	-10	1 783,10	0,376	4 742,29
	18	-5	+10	1 783,10	0,458	3 893,23
	19	+5	-10	1 970,70	0,376	5 241,22
	20	+5	+10	1 970,70	0,458	4 302,84

21	-10	-5	1 689,25	0,396	4 265,78
22	-10	+5	1 689,25	0,438	3 856,73
23	+10	-5	2 064,64	0,396	5 213,74
24	+10	+5	2 064,64	0,438	4 713,79

AS, análisis de sensibilidad; ΔC, diferencia de los costos; ΔE, diferencia de las eficacias; AVG, años de vida ganados; RCEI, razón costo-eficacia incremental; CB, caso base.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se observa que al realizar cambios en las variables costo y eficacia, en todos los casos la tecnología evaluada fue muy costo-efectiva, con un comportamiento similar al caso base. Esto demuestra la robustez en los resultados derivados del estudio.

La figura 3, muestra el diagrama de tornado realizado, donde se observa que la variación de $\pm 10\%$, tanto de la variable eficacia como de la variable costo, es la que más incidió en los valores de RCEI obtenidos. Por lo que se puede señalar, que a variaciones mayores que las empleadas, se les debe prestar más atención para reducir su incertidumbre y, por lo tanto, su efecto en los resultados.

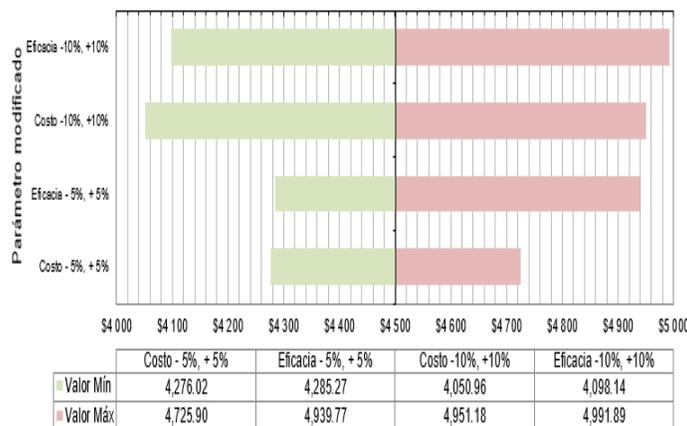


Figura 3. Diagrama de tornado de los resultados del AS determinístico para evaluar la influencia de los parámetros sobre la RCEI. Evaluación económica EC fase III, 2002-2008.

Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico realizado para la evaluación económica realizada a partir del EC fase IV, para las opciones QT concurrente + nimotuzumab vs. RT/QT secuencial + nimotuzumab, se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Diferencia de costos, diferencia de efectividades y RCEI de las opciones de tratamiento QT concurrente + nimotuzumab vs. RT/QT secuencial + nimotuzumab.

Análisis de sensibilidad determinístico de la evaluación económica a partir del EC fase IV, años 2009-2013.

	Escenario	Variación (%)		ΔC (\$)	ΔE (AVG)	RCEI (\$/AVG extra)
		Costo	Efectividad			
AS UNIVARIADO	1	CB	-5	40 737,10	1,180	34 522,97
	2	CB	+5	40 737,10	1,304	31 240,71
	3	CB	-10	40 737,10	1,118	36 437,48
	4	CB	+10	40 737,10	1,366	29 822,18
	5	-5	CB	38 700,25	1,242	31 159,62
	6	+5	CB	42 773,96	1,242	34 439,58
	7	-10	CB	36 663,39	1,242	29 519,64
	8	+10	CB	44 810,81	1,242	36 079,56
AS MULTIVARIADO	9	-5	-5	38 700,25	1.180	32 796,82
	10	-5	+5	38 700,25	1.304	29 678,10
	11	+5	-5	42 773,96	1.180	36 249,12
	12	+5	+5	42 773,96	1.304	32 802,12
	13	-10	-10	36 663,39	1.118	32 793,73
	14	-10	+10	36 663,39	1.366	26 839,96
	15	+10	-10	44 810,81	1.118	40 081,22
	16	+10	+10	44 810,81	1.366	32 804.40
	17	-5	-10	38 700,25	1.118	34 615,61
	18	-5	+10	38 700,25	1.366	28 331,08
	19	+5	-10	42 773,96	1.118	38 259,35
	20	+5	+10	42 773,96	1.366	31 313,29
	21	-10	-5	36 663,39	1.180	31 070,67
	22	-10	+5	36 663,39	1.304	28 116,10
	23	+10	-5	44 810,81	1.180	37 975,26

24 +10 +5 44 810.81 1.304 34 364,12

AS, análisis de sensibilidad; ΔC, diferencia de los costos; ΔE, diferencia de las efectividades; AVG, años de vida ganados; RCEI, razón costo-efectividad incremental; CB, caso base.

Como se observa en la tabla anterior, en la mayoría de los escenarios se obtuvo que la alternativa evaluada no fue costo-efectiva, con un resultado similar al caso base. Sólo en tres de los escenarios, la opción analizada resultó ser costo-efectiva, éstos fueron: mejor escenario con una disminución del costo y un aumento de la efectividad del 10%, en ambos casos (\$ 26 839,96/AVG extra), un 10 % de disminución del costo y aumento de 5% en la efectividad (\$ 28 116,10/AVG extra), y un 5 % de disminución del costo y aumento de 10% en la efectividad (\$ 28 331,08/AVG extra). En los tres casos, los valores de las RCEI estuvieron por debajo del umbral establecido (\$ 28 803,00, que representa tres veces el PIB per cápita).

La figura 4, muestra el diagrama de tornado realizado, donde se observa que los valores de RCEI obtenidos, fueron sensibles a las mayores variaciones efectuadas (± 10%).

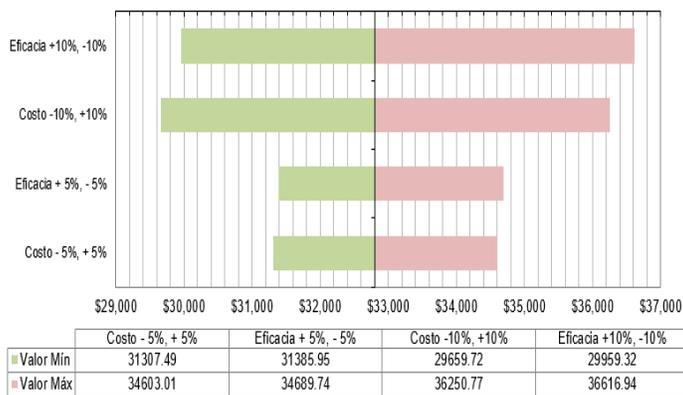


Figura 4. Diagrama de tornado de los resultados del AS determinístico para evaluar la influencia de los parámetros sobre la RCEI. Evaluación económica EC fase IV, 2008-2013.

Análisis de sensibilidad probabilístico

Las curvas de aceptabilidad para el análisis probabilístico de las evaluaciones económicas realizadas a partir de los EC fases III y IV, se muestran en las figuras 5 y 6, respectivamente.

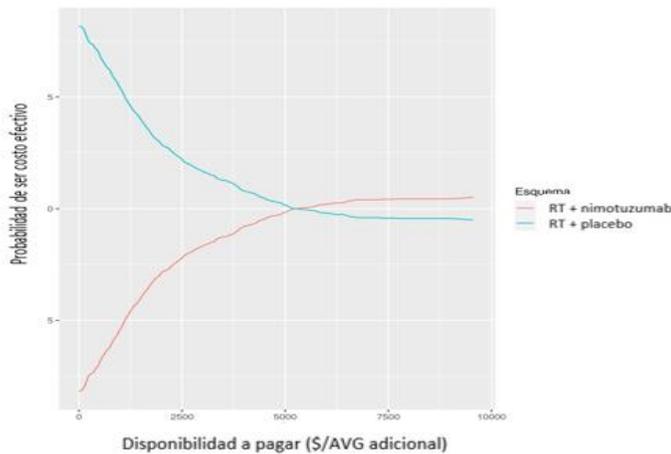


Figura 5. Curva de aceptabilidad de ser costo efectivo, resultados del AS probabilístico para evaluar la influencia de los parámetros sobre la RCEI. Evaluación económica EC fase III, 2002-2008.

De acuerdo a las características de las curvas obtenidas, se observa que a medida que exista una mayor disponibilidad de presupuesto a pagar para conseguir una unidad adicional de eficacia, expresada en AVG, la opción nimotuzumab + RT será la más costo-efectiva. Por ejemplo, para una disponibilidad de \$ 7 500, \$ 9 500 y \$ 10 000, la opción será costo-efectiva en un 52,1 %, 52,5 % y 52,7 %, respectivamente.

Por su parte, la opción placebo + RT con igual disponibilidad de presupuesto, disminuirá su posibilidad de ser costo-efectiva en 47,9 %, 47,5 % y 47,3%, respectivamente.

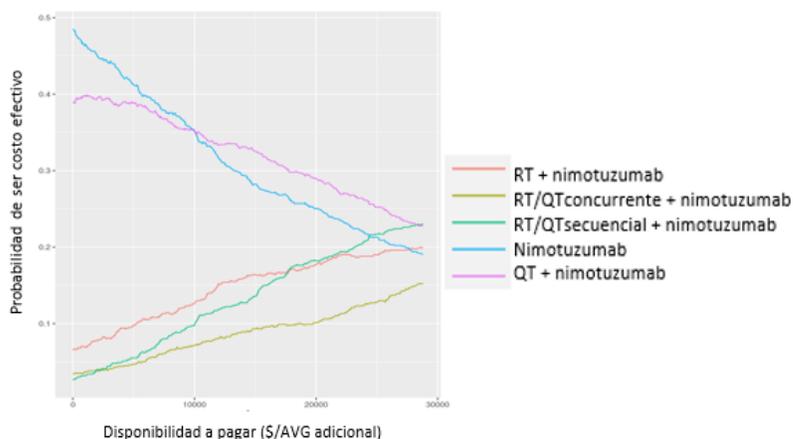


Figura 6. Curva de aceptabilidad de ser costo efectivo, resultados del AS probabilístico para evaluar la influencia de los parámetros sobre la RCEI. Evaluación económica EC fase IV, 2009-2013.

De acuerdo a las características de las curvas obtenidas, a medida que exista una mayor disponibilidad de presupuesto a pagar para conseguir una unidad adicional de eficacia, expresada en AVG, la opción RT/QT secuencial más nimotuzumab será más costo-efectiva. Por ejemplo, para una disponibilidad de \$ 10 000, \$ 20 000 y \$ 30 000, la opción será costo-efectiva en un 10,4 %, 18,2 % y 23,3 %, respectivamente.

También, las opciones RT + nimotuzumab y RT/QT concurrente + nimotuzumab, serán más costo efectivas con el aumento de la disponibilidad a pagar, pero en menor medida (10,8 %, 15,3, % y 17,0% para el caso de RT + nimotuzumab; y 8,4 %, 10,0 % y 15,0 % para la opción RT/QT concurrente + nimotuzumab). Por el contrario, las alternativas nimotuzumab y QT + nimotuzumab para esos mismos umbrales de presupuesto, disminuirán su posibilidad de ser costo efectivas (34,7 %, 22,8 % y 17,1 % para el esquema nimotuzumab, y 35,7 %, 29,7 % y 23,0 % para el caso de QT + nimotuzumab).

3.2- Análisis de impacto presupuestario

Se obtuvieron los datos de incidencia de los años 2018 al 2025, a través del modelo de regresión lineal y se tomaron para el AIP, los valores de los años 2021 a 2025 (3 862, 4 034, 4 207, 4 379 y 4 552 casos en ese orden correspondiente, $y = 182,32x + 1 591,3$ $R^2 = 0,8248$).

Los valores de R obtenidos para período 2012-2015 fueron 1,29, 1,27, 1,25 y 1,12 respectivamente, y su valor promedio fue 1,23.

Con el valor de promedio de R y los datos de incidencia de los años 2021 al 2025, se obtuvieron los valores de prevalencia para el mismo período, en el orden siguiente: 4 763, 4 975, 5 188, 5 400 y 5 613, respectivamente.

A partir de los datos anteriores, se obtuvieron los valores de prevalencia para estadios III/IV en el período analizado 2021-2025, y que correspondieron con la población diana establecida (1 738, 1 815, 1 893, 1 971 y 2 048 casos, respectivamente).

Para el escenario actual, el tratamiento fue QRT, bajo al supuesto de 38 sesiones de RT a un costo unitario de \$ 127,88, se estimó que el costo total de RT fue \$ 4 859,44/paciente.

Para el caso de la QT, de acuerdo al costo del bulbo de cisplatino, la dosis establecida y el supuesto de superficie corporal en un adulto promedio; se estimó que el costo total de cada ciclo fue \$ 245,16/paciente. Por lo tanto, los tres ciclos tuvieron un costo de \$ 735,48/paciente y el tratamiento QRT por paciente tuvo un costo de \$ 5 594, 92.

Para el escenario futuro, el costo de cada bulbo de nimotuzumab de 50 mg y para una dosis de 200 mg, tuvo un resultado de \$ 1 281,74/paciente.

De acuerdo al esquema del FNM, las administraciones de nimotuzumab fueron 27 en un año (seis dosis de inducción para un costo de \$ 7 690,44/paciente y 21 dosis de mantenimiento para un costo de \$ 26 916,54/paciente); por lo que se estimó un costo total por paciente de \$ 34 606,98.

De acuerdo al esquema de la India, el nimotuzumab se administró semanalmente de manera concomitante a la QRT y bajo el supuesto de tratamiento de ocho semanas, se estimó un costo total por paciente de \$ 10 253,92.

Sobre la base de lo expuesto anteriormente, la administración de QRT más nimotuzumab, según esquema cubano, tuvo un costo de \$ 40 201,90/paciente, y de acuerdo al esquema hindú, tuvo un costo de \$ 15 848,84/paciente.

La tabla 16 muestra que la adición de nimotuzumab a QRT, según el esquema del FNM, tuvo un costo que oscila entre \$ 12-70 millones de pesos para el SNS, con un horizonte de cinco años y con una tasa de penetración de 20 % a 100 % con pasos del 20%, para la población diana seleccionada, y bajo los supuestos de tratamientos establecidos. El valor promedio del presupuesto para el caso base durante los años 2021-2025 fue \$ 40 380 808,54.

Tabla 16. Costo total por escenarios e impacto presupuestal del nimotuzumab, según esquema de tratamiento del FNM. Período 2021-2025.

Año	Costo total (\$) Escenario actual	Costo total (\$) Escenario futuro	Diferencia costos (\$)	% de incremento
2021	9 723 970,96	21 753 357,21	12 029 386,25	124
2022	10 154 779,80	35 279 447,28	25 124 667,48	247
2023	10 591 183,56	49 897 791,44	39 306 607,88	371
2024	11 027 587,32	65 595 873,38	54 568 286,06	495
2025	11 458 396,16	82 333 491,20	70 875 095,04	619

Escenario actual, Quimiorradioterapia; Escenario futuro, quimiorradioterapia + nimotuzumab.

De acuerdo a los resultados reflejados en la tabla 17, la adición de nimotuzumab según el esquema hindú, arrojó un impacto presupuestal aproximado entre \$ 3 y 21 millones

de pesos cubanos. El valor promedio del presupuesto para el caso base en el quinquenio 2021-2025 fue \$ 11 964 684,01.

Tabla 17. Costo total por escenarios e impacto presupuestal, según esquema de tratamiento alternativo²⁰. Período 2021-2025.

Año	Costo total (\$) Escenario actual	Costo total (\$) Escenario futuro	Diferencia costos (\$)	% de incremento
2021	9 723 970,96	13 288 233,55	3 564 262,59	37
2022	10 154 779,80	17 599 125,72	7 444 345,92	73
2023	10 591 183,56	22 237 585,90	11 646 402,34	110
2024	11 027 587,32	27 195 968,38	16 168 381,06	147
2025	11 458 396,16	32 458 424,32	21 000 028,16	183

Escenario actual, quimiorradioterapia; Escenario futuro: quimiorradioterapia + nimotuzumab.

Las cifras de diferencia anual se muestran en la tabla 18, donde se observa que el impacto presupuestal disminuyó significativamente de 12-70 millones de pesos, según esquema del FNM, a 3-21 millones de pesos, de acuerdo al esquema hindú. Como se puede apreciar, existe una marcada diferencia entre ambos esquemas, con una media en el período analizado, de \$ 28 416 124,53 millones de pesos cubanos.

Tabla 18. Costo potencialmente evitado entre los impactos presupuestales de cada esquema de tratamiento. Período 2021-2025.

Año	Impacto presupuestal (\$) Esquema FNM	Impacto presupuestal (\$) Esquema hindú	Diferencia (costo evitado, \$)
2021	12 029 386,25	3 564 262,59	8 465 123,66
2022	25 124 667,48	7 444 345,92	17 680 321,56
2023	39 306 607,88	11 646 402,34	27 660 205,55
2024	54 568 286,06	16 168 381,06	38 399 905,01
2025	70 875 095,04	21 000 028,16	49 875 066,88

FNM: Formulario Nacional de Medicamentos.

²⁰ Esquema de tratamiento de la India, de acuerdo al artículo de Patil VM, et al. A randomized phase 3 trial comparing nimotuzumab plus cisplatin chemoradiotherapy versus cisplatin chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer. Cancer. 2019; 125(18):3184-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.32179>

Análisis de sensibilidad

De acuerdo a las variaciones efectuadas, en las variables costo de nimotuzumab y población diana; se pudo observar que el cambio en esta última variable, fue el que más influencia tuvo en la comparación de los valores obtenidos con el caso base (figuras 7 y 8). Es de señalar, que para ambos esquemas se obtuvo el mismo resultado. En el caso del esquema del FNM, la variación en $\pm 20\%$ de la población diana, representó 16 millones de pesos cubanos, un valor superior a los obtenidos al cambiar el precio de nimotuzumab en cualquiera de las dos opciones ($\pm 5\%$, $\pm 10\%$). En el caso del esquema hindú, la variación en $\pm 20\%$ de la población diana, representó poco menos de cinco millones de pesos cubanos, lo cual fue superior a los valores obtenidos, si se modificara el precio de nimotuzumab entre un $\pm 5\%$ y un $\pm 10\%$. Este aspecto, solo representaría de dos a cuatro millones de pesos cubanos.

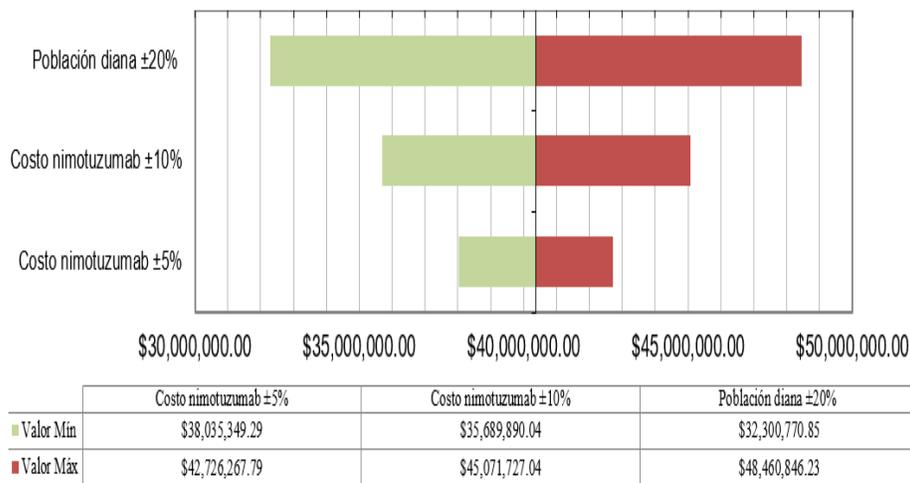


Figura 7. Diagrama de tornado del resultado de AS determinístico, según esquema de tratamiento del FNM. Valor promedio años 2021-2025.

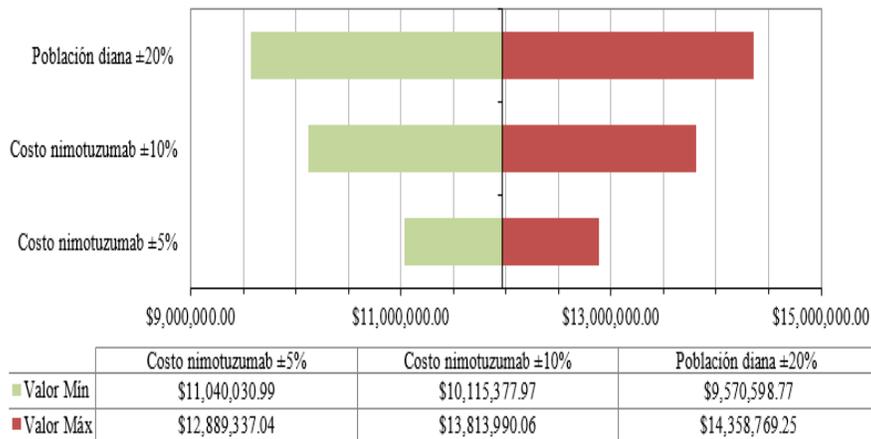


Figura 8. Diagrama de tornado del resultado de AS determinístico, según esquema de tratamiento del EC indio. Valor promedio años 2021-2025.

Conclusiones del capítulo III

Con las EEM realizadas, a partir de los ECs fases III y IV en pacientes diagnosticados con CCECC en estadios avanzados, se utilizaron diferentes alternativas terapéuticas y se pudo constatar, que la adición del nimotuzumab, aunque haya representado un costo adicional para el SNS, brindó beneficios en términos de salud con un buen perfil de seguridad, lo cual ameritan su incorporación en la práctica médica habitual, siempre y cuando, el presupuesto de salud lo pueda permitir para el país. Los AS realizados, demostraron que el modelo económico fue robusto y los resultados del estudio fueron muy sólidos.

Los AIP realizados, evidenciaron que, si se emplea la pauta de administración de nimotuzumab utilizada en la India en pacientes cubanos, se podría lograr un costo potencialmente evitado a los efectos del presupuesto nacional de salud. Lo anteriormente expresado, ayudaría a hacer más asequible económicamente este medicamento a las instituciones de salud del país, aspecto que redundará en un porcentaje mayor de cobertura para todos los pacientes que lo necesiten; y se lograría

un mayor nivel de equidad en la atención de la población con la indicación de este fármaco a los efectos del SNS.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

Este capítulo tiene como objetivo analizar y discutir los resultados obtenidos en las evaluaciones económicas y en el análisis de impacto presupuestal, realizados en esta memoria escrita.

4.1- Medida de los efectos sobre la salud

En ambos estudios, el predominio del sexo masculino coincide con la literatura, donde el mayor porcentaje de pacientes con CCECC es en el sexo masculino, debido a que, entre otros factores, consumen más tabaco y alcohol. ^(2, 9, 101, 102) Con relación a la edad, estos resultados concuerdan con el Anuario Estadístico de Salud de Cuba 2020, donde se puede observar, que este tipo de cáncer es más frecuente en el grupo de edad entre 60 y 79 años. ⁽⁷⁾

La eficacia y seguridad de nimotuzumab en pacientes con tumores irresecables avanzados de cabeza y cuello de nuevo diagnóstico, han sido evaluadas en diferentes estudios clínicos, siendo la mayoría de estas investigaciones, de tipo controladas y aleatorizadas. Las reacciones adversas relacionadas con el monoclonal, son en su mayoría, de intensidad leve-moderada. ^(18, 21, 63) Nimotuzumab es el anticuerpo monoclonal más seguro de su clase, ya que se dirige selectivamente a las células tumorales con alta expresión del receptor, sin unirse a los tejidos normales. Este es precisamente, el caso de los CCC que exhiben una alta expresión de EGFR. ⁽²⁾

Los diferentes ECs realizados, confirman los beneficios en salud en términos de SLP y SG de la combinación de nimotuzumab más QRT, en población abierta de pacientes recién diagnosticados con CCC en estadios avanzados, en comparación con la administración de nimotuzumab como monoterapia, o combinado a QT, o RT. (2, 21, 66)

Otros anticuerpos monoclonales contra el EGFR se han evaluado en ECs fase II-III, en este mismo escenario clínico, donde se ha comparado la terapia estándar de QRT frente a la adición de cetuximab o panitumumab combinado al tratamiento referido, que han fracasado en obtener beneficios en las principales variables de respuesta analizadas. (54, 103)

El estudio fase III RTOG 0522 evaluó la hipótesis que agregar cetuximab a RT más cisplatino con una dosis de 100 mg/m² mejoraría la SLP. Es de señalar, que la adición de cetuximab no aumentó SLP, SG, CL o metástasis a distancia. Además, el régimen de administración del cetuximab, causó efectos adversos más graves, que tuvieron un impacto negativo sobre el cumplimiento de la RT y neutraliza cualquier beneficio potencial en el control tumoral. (54)

En el estudio CONCERT-1, 153 pacientes fueron aleatorizados a recibir QRT o panitumumab más QRT. No se encontraron diferencias en CL, SLP y SG entre los dos brazos, y las reacciones adversas severas y muy graves (disfagia, mucositis y radiodermatitis) fueron más frecuentes en el grupo de panitumumab. (103)

En otras investigaciones llevadas a cabo con la utilización de los regímenes de platino combinados con el cetuximab, se obtuvieron valores de SG menores, (104, 105, 106, 107) que los reportados en este EC fase IV con la combinación nimotuzumab más QT. En otros estudios, se han obtenido medianas de SG de 10,1 meses y 9,2 meses con la

combinación de QT más cetuximab ^(53, 108); y ambos valores son ligeramente menores al obtenido con la combinación del nimotuzumab + QT (10,5 meses).

Por todo lo anteriormente expresado, el tratamiento con nimotuzumab puede añadir un beneficio clínico en comparación a otros anticuerpos monoclonales de su clase, tanto en términos de supervivencia y control local, como de seguridad del paciente. ⁽²⁾

4.2- Medición de los costos y análisis de la eficiencia

Las opciones analizadas muestran que la adición del nimotuzumab a las terapias establecidas para el tratamiento del CCECC, implica un mayor costo. Se pudo constatar, una correlación positiva entre los resultados en salud y los costos. Es decir, la obtención de mejores beneficios en salud, expresados en valores mayores de SV, significa una mayor inversión de recursos.

La combinación QRT más nimotuzumab es la opción que aporta mejores resultados de SV. Esta alternativa requiere un monto de más de \$ 60 000 por paciente, para lograr tasas de SV a los 12 meses mayores de 70%, de acuerdo al esquema utilizado en el EC fase IV. La RCEI de esta combinación frente a QT más nimotuzumab es \$ 32 799, 60/AVG, lo que significa que el SNS debe invertir esa cifra por paciente para ganar un AVG adicional.

Lo anteriormente expresado, concuerda con los análisis económicos reportados en los ECs con medicamentos para el tratamiento del cáncer ⁽¹⁰⁹⁾, donde los fármacos aprobados recientemente, tienen costos incrementales mayores que los tratamientos aprobados para la misma indicación en años anteriores. Este aspecto, acentúa las preocupaciones sobre el aumento de las tendencias de precios de los medicamentos

en el campo oncológico, principalmente, cuando se introducen en la actualidad, los fármacos de origen biológico.

El estudio económico realizado por NICE sobre la base del EC desarrollado por Bonner y cols., ⁽⁵²⁾ mostró un costo total de tratamiento RT más cetuximab de £ 13 820,55 (47 % del PIB per cápita) por paciente y una RCEI de £ 6 390/AVAC. ⁽¹¹⁰⁾

Una revisión de NICE en el año 2009 sobre la combinación QT basada en platino más cetuximab, arrojó un valor de RCEI de £ 166 307/AVAC, que está por encima del umbral aceptado por NICE (£ 20 000 - £ 30 00) para el financiamiento de nuevas estrategias de tratamiento. La decisión de NICE fue no recomendar el uso del cetuximab para pacientes con CCECC recurrente o metastásico. ⁽¹¹¹⁾

Los criterios para situaciones terminales establecidos por NICE para las excepciones a su umbral de eficiencia, deben revisarse para cada paciente puntualmente; ⁽⁷⁵⁾ o recurrir al Fondo para Drogas contra el Cáncer, creado por NICE en el año 2016, con el propósito de resolver la incertidumbre sobre la eficacia de una tecnología, a través de un período de recopilación de datos. En el año 2017, la RCEI promedio para medicamentos aprobados en cánceres avanzados fue de £ 53 887/AVAC (USD 69 600,84/AVAC) y para medicamentos contra el cáncer no avanzado fue de £ 41 810/AVAC (USD 54 002,10/AVAC). ⁽⁷⁶⁾

De acuerdo a Hannouf y cols., el costo de la adición de cetuximab a QT de primera línea basada en platino en el tratamiento de pacientes con CCECC recurrente o metastásico es USD 36 000 por paciente (83.5 % del PIB per cápita) y una RCEI de USD 386 000/AVAC. Este valor está por encima del umbral de disponibilidad a pagar por el SNS de Canadá (USD 82 870/ AVAC o CAD 100 000/AVAC), por lo que la

adición de cetuximab a la QT basada en platino no es eficiente, como tratamiento de primera línea para pacientes con CCECC recurrente o metastásico. Una posibilidad de concebir la estrategia costo efectiva, es la reducción del precio del cetuximab, en al menos un 75%. ⁽¹¹²⁾

En China, la combinación cetuximab más QRT de acuerdo a investigación de Lang y Dong, tiene un costo promedio de USD 27 182 (259 % del PIB per cápita), un CEM de USD 21 488/AVG (USD 40 631/AVAC) y una RCEI de USD 97 676/AVG (USD 172 702/AVAC adicional). La combinación QT más cetuximab es una estrategia no costo efectiva para los pacientes con CCECC recurrente o metastásico, de acuerdo, a la disponibilidad a pagar en China (USD 30 201). ⁽¹¹³⁾

En el estudio efectuado en los Estados Unidos por Abraham y cols. sobre el costo de tratamiento del CCECC con inmunoterapia en la práctica médica habitual, se determinó que la combinación QRT + inmunoterapia tuvo un costo promedio mensual por paciente de USD 11 535 (18 % del PIB per cápita), mientras que el tratamiento con QRT fue USD 9 054. No obstante, la adición de la inmunoterapia disminuyó el período de hospitalización o visitas a las consultas de emergencias. ⁽¹¹⁴⁾

Los resultados de RCEI obtenidos en la evaluación económica realizada con la estrategia QRT más nimotuzumab, concuerdan con los estudios mencionados anteriormente ⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾, en los cuales el valor de la RCEI sobrepasa el valor umbral establecido. No obstante, el nimotuzumab está aprobado en las guías cubanas de tratamiento para el CCECC ⁽⁴⁶⁾ y en el FNM ⁽⁶³⁾, lo que sugiere que el costo de su introducción es un valor que el SNS puede estar dispuesto a pagar, para lograr resultados en salud con un fármaco seguro, de calidad y de producción nacional. Por

lo tanto, se podría establecer a partir de los resultados de esta memoria escrita, un umbral de \$ 33 000/AVG para fármacos oncológicos en Cuba. Es de señalar, que este aspecto se puede denominar como “preferencias reveladas”²¹.

Por otra parte, el registro del nimotuzumab para su uso en pacientes con CCECC tiene 19 años de aprobación, por lo que una de las estrategias podría ser, reevaluar su precio unitario, con vistas a disminuir este valor para que sea más asequible a las instituciones hospitalarias que tienen un presupuesto limitado. Este aspecto dificulta el acceso a este AcM, al considerarse dentro del grupo de medicamento de alto costo. Otra solución, podría ser un cambio de la pauta terapéutica presentada en las guías clínicas cubanas para el manejo de esta localización de cáncer, para tratar de buscar otras alternativas efectivas, y que, a la vez sean eficientes.

4.3- Análisis de impacto presupuestal

En la actualidad, cada vez es mayor la necesidad de realizar un AIP de conjunto con los análisis de costo-efectividad y costo-utilidad. Muchos países de Europa y Norteamérica exigen de forma explícita, la realización de AIP en las normas que se precisan para la financiación pública de medicamentos, ya que estos estudios son considerados como un elemento necesario para la toma de decisiones y van a complementar la evaluación económica. ^(32, 83) El AIP es la estimación de costos financieros netos que le representarían a una entidad, ya sea una institución, SNS, pagador o financiador para dar cobertura a una determinada intervención.

²¹ Estimación inferida del valor que un individuo otorga a un determinado beneficio a través de lo observado.

Este análisis se puede realizar, a partir de diferentes esquemas de tratamientos, como los realizados en la presente investigación, para optimizar los limitados recursos que tiene el sistema sanitario, en la búsqueda de estrategias clínicas eficientes. ⁽⁸³⁾

El esquema de tratamiento del nimotuzumab, de acuerdo al EC desarrollado en la India, fue de curso corto de administración y logra un costo evitado que oscila entre ocho y cincuenta millones de pesos cubanos. Estos valores no son despreciables, sobre todo en un momento actual, donde la situación epidemiológica aumenta la demanda de los recursos sanitarios, mientras que la disponibilidad de los mismos, es cada vez más limitada.

Lo anteriormente expresado, contribuiría a hacer más asequible económicamente a este fármaco en las instituciones de salud, ya que el gasto en medicamentos es elevado, fundamentalmente, en fármacos oncológicos; que representan el 41% del presupuesto destinado a medicamentos²² y constituyen el 29% de los fármacos que se importan por el país²³.

Esta propuesta posibilitaría un porcentaje mayor de cobertura para todos los pacientes que lo necesiten, así como, facilitaría la equidad en la atención a la población candidata al tratamiento con nimotuzumab. Además, permitiría a los decisores de salud, reubicar y utilizar, una parte del presupuesto destinado a las compras del fármaco para otras crecientes y no satisfechas necesidades de salud que tiene la población cubana.

²² Soriano JL. Biosimilares en Oncología. En: Taller de Farmacoeconomía: actas del 4to Congreso Internacional de Investigación, Desarrollo e Innovación Tecnológica de la industria Biofarmacéutica, IDIFARMA 2018. La Habana.

²³ Lara C, Calvo DM. Medicamentos de alto costo (MAC), desafíos para los sistemas de salud. En: Taller de Farmacoeconomía: actas del 3er Congreso Internacional de Investigación, Desarrollo e Innovación Tecnológica de la industria Biofarmacéutica, IDIFARMA 2016. La Habana.

En los AIP realizados, la población diana es el parámetro que más incidiría en el presupuesto destinado a sufragar esta terapia; por lo que destinar un monto de recursos económicos para la prevención de la enfermedad, sería una opción a valorar en términos de eficiencia. Además, se debe prestar atención a las variaciones mayores a las analizadas ($\pm 20\%$) para reducir su incertidumbre y, por tanto, su efecto en los resultados alcanzados.

4.4- Alcance y limitaciones de las evaluaciones económicas e impacto presupuestal

En la investigación se consideraron todos los pacientes incluidos en cada EC. En el estudio fase III participaron tres instituciones de salud y en el EC fase IV estuvieron presentes, 15 centros de salud, así como, el alcance de la investigación fue a nivel nacional.

La limitación principal que tuvo el estudio fue que se realizó sobre la base de fuentes de información retrospectivas, es decir, fue un análisis económico a partir de los datos obtenidos de ECs terminados, los cuales en su diseño no contemplaron la realización de una evaluación económica.

Por lo tanto, el sesgo de información pudiera estar implícito en este estudio. Este sesgo es debido a la obtención de la información que se precisó para la investigación, especialmente, cuando los datos recolectados rutinariamente son usados *a posteriori* con otros objetivos.

Las limitaciones de este estudio pudieran calificarse en dos sentidos: la primera es con respecto a las medidas de eficacia/efectividad y epidemiológicas; y la segunda con respecto al cálculo de los costos.

1- Respecto a las medidas de eficacia/efectividad y epidemiológicas

Se trabajó con una medida de los efectos físicos (AVG), y no con una de forma utilitaria (AVAC/AVAD). Este aspecto es debido a que no se pudo medir la CVRS en los EC, y en Cuba no existen trabajos previos de medición de este parámetro en pacientes con CCECC.

Debido a lo anteriormente señalado, el criterio de decisión CHOICE-OMS se estableció para los AVG y no para los AVAC/AVAD, como está estipulado en el uso de esta regla.

La consecuencia del uso de esta medida, es que se puede subestimar la RCEI, así como, la forma de eficiencia que se obtiene es de gestión y no de forma asignativa.

No obstante, el registro del medicamento implica que el MINSAP está dispuesto a utilizarlo a los precios que se muestran en este trabajo; por lo que se puede considerar que el valor umbral de \$ 33 000/AVG puede ser aceptable para este tipo de fármaco.

Los AIP tuvieron como limitante, la no disponibilidad de datos epidemiológicos desglosados de la totalidad de pacientes con CCC reportados al RNC por etapas clínicas, y aquellos, que presentan una recurrencia o enfermedad metastásica evolutiva, así como, la carencia de información sobre la cobertura actual del fármaco. Este aspecto, no permite hacer una estimación más exacta en las variables que pueden influenciar en el impacto presupuestario.

Sin embargo, los supuestos y métodos de imputación utilizados (por ejemplo: que la cobertura inicial fuese de 100% y la proyección del número de casos) redujo considerablemente, la posibilidad de haber subestimado el impacto presupuestario. En el futuro, la industria biofarmacéutica deberá coordinar con el MINSAP, la información

sobre la demanda interna del fármaco, para tener una estimación del potencial de venta interno del producto en el país.

2- Respecto al cálculo de los costos.

Debido a que las EEM se realizaron con información retrospectiva, algunos datos referentes a los recursos empleados no se pudieron obtener en estos estudios. Un ejemplo de ello fue, los costos de tratamientos concomitantes en ambas evaluaciones económicas, así como, los costos por EAs en el segundo estudio.

Es de señalar, que el cálculo promedio de los costos de la información que estaba disponible, podría haber atenuado la subestimación de los costos de este acápite. Para el futuro, la solución para esta situación es la incorporación de las evaluaciones económicas en paralelo a la realización de los ECs.

Otra limitante es que la mayoría de los centros que participaron en el estudio, no tenían un sistema de costos actualizado, por lo que se tuvo que adoptar y extrapolar los costos de una sola institución, en este caso el HHA, o de la información de la Base de Costos Estandarizados del MINSAP, así como también, de la Base de Precios de Medicamentos de EMCOMED.

Esta situación, podría haber sobreestimado la estimación de los costos, ya que los gastos de un hospital de alta categoría, como es el caso del HHA, tienden a ser mayores que los centros de salud con menor cantidad de camas, así como, un nivel tecnológico limitado. No obstante, a esta situación existente, se utilizaron bases nacionales de costos, tal y como se recomienda en la literatura.⁽³⁵⁾ En este caso se emplearon las bases de costos estandarizados del MINSAP y la base de precios de EMCOMED.

Como es conocido, los costos estimados de los ECs no son de referencia universal, debido a las especificidades propias de estos estudios, por lo que se recomienda utilizar las bases de costos nacionales, o los costos promedios de varias instituciones.

⁽³⁵⁾ Lo anteriormente expresado, se realizó en este estudio y aunque no fue posible promediar los gastos de distintas instituciones, la información utilizada podría brindar una media de los datos económicos que se obtendrían con la aplicación rutinaria del fármaco.

Es de señalar, que los límites de las variables escogidos para realizar los análisis de sensibilidad, permiten afirmar que los resultados finales del estudio son robustos e incluir la información de los costos que no fue posible recolectar.

Los cambios actuales en la economía del país, la naturaleza de los datos económicos y de impacto en la salud, con que se realizaron los cálculos en el trabajo, implican que sus resultados no constituyan un trabajo terminado, referente al conocimiento de la problemática que se está abordando. Lo anteriormente expresado, se debe, a que con la nueva tasa que se establezca, los costos calculados en este estudio, pudieran ser menores debido a que se calcularon a precios del año 2019. Por lo tanto, se deben recalcular los mismos, una vez que se hayan culminado los ajustes actuales en la economía nacional, con una información más actualizada que pueda influir en los resultados obtenidos en esta investigación, con vista a la toma de decisiones en el campo sanitario.

Por otra parte, una limitación podría ser, que en la actualidad la entidad reguladora cubana, CECMED, no exige, ni siquiera de forma opcional, la realización de estudios de evaluación económica paralelos a los ECs.

Conclusiones del capítulo IV

La adición del nimotuzumab a la terapia estándar establecida en Cuba, para el tratamiento de individuos con CCC de histología escamosa en estadios localmente avanzados y/o irresecables, aumenta la SV de los pacientes con un excelente perfil de seguridad. Desde el punto de vista económico, la combinación QRT más nimotuzumab no resultó ser eficiente, de acuerdo a la regla de decisión de la OMS, aunque su inclusión en las guías oncológicas cubanas para el tratamiento de este tipo de pacientes, supone un umbral de aceptabilidad para los fármacos oncológicos de \$ 33 000/AVG.

De acuerdo al AIP realizado, la administración del monoclonal en pautas de administración más cortas, puede ser una solución para hacer eficiente la estrategia de tratamiento. Es de señalar, que el nimotuzumab, al ser catalogado como medicamento de alto costo, necesita un monto monetario elevado para dar cobertura al 100 % de los pacientes que lo precisen en esta localización y escenario clínico. Por lo tanto, se debe encontrar un punto de confluencia entre equidad, eficiencia y presupuesto disponible por parte del SNS.

El presente estudio, demuestra cómo los estudios farmacoeconómicos, pueden ser útiles en los análisis de incorporación de nuevos fármacos oncológicos, ya sean de producción nacional como importados para el SNS.

Para finalizar, se puede considerar que Cuba, es un país con una importante limitación de recursos económicos, por lo que conocer los costos y la eficiencia de las tecnologías que se utilizan en el SNS, es importante para la toma de decisiones.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En la evaluación económica realizada en el EC fase III, donde se comparan las opciones RT y RT más nimotuzumab, se constató que la combinación es una opción eficiente y está por debajo del umbral de RCEI aceptable para el país, de acuerdo a criterio CHOICE-OMS.
2. En la evaluación económica basada en el EC fase IV, la alternativa RT/QT secuencial más nimotuzumab resultó no ser costo-efectiva. No obstante, a partir de que el nimotuzumab está incluido en el esquema terapéutico del MINSAP, se puede considerar que el umbral de RCEI obtenido es aceptable para las nuevas terapias oncológicas en Cuba.
3. El análisis de impacto presupuestal de la alternativa quimiorradioterapia más nimotuzumab tuvo como resultado, que en el escenario de pautas más cortas de administración del AcM, se podría obtener un considerable costo potencialmente evitado en el período 2021-2025 para el SNS.
4. La incorporación del nimotuzumab significa un costo adicional para el sistema sanitario, pero su elevada efectividad y buena seguridad demostrada en su desarrollo clínico, ameritan su empleo.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

Se derivan las siguientes recomendaciones dirigidas a:

1. MINSAP, Grupo Nacional de Oncología, Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnologías: Brindar la opción más eficiente además de efectiva, para el tratamiento del CCECC, de acuerdo a las condiciones de salud del paciente e intención del tratamiento.
2. MINSAP: Actualizar los Sistemas de Costos en los hospitales y base de costos estandarizados, para minimizar sesgos de información en la realización de las evaluaciones económicas, así como, los datos epidemiológicos del cáncer en Cuba, para reducir la incertidumbre en el análisis de impacto presupuestal.
3. MINSAP, BioCubaFarma: Re-evaluar los resultados de este estudio, una vez que se estabilicen las variables microeconómicas producto de los ajustes macroeconómicos actuales en la economía nacional.
4. MINSAP, BioCubaFarma: Realizar estudios farmacoeconómicos paralelos a los ensayos clínicos, para disminuir las limitaciones de la evaluación económica realizada con información retrospectiva; y que se puedan elaborar estos estudios, con las técnicas analíticas del tipo costo-utilidad y con la información prospectiva, que permita estimar el costo por año de vida ajustado por calidad de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laverssane M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimate of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3):209-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>

² Crombet T, Mestre B, Mazorra Z, Iznaga NE. Nimotuzumab for patients with inoperable cancer of head and neck. Front. Oncol. 2020; 10(817):1-10. DOI: [10.3389/fonc.2020.00817](http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00817)

³ Shih, H.-S., Jhou, H.-J., Ou, Y.-H., Liu, Y.-T., Kor, C.-T., Chen, A.W.-G., Chen, M.-K. The Efficacy and Adverse Events in Patients with Head and Neck Cancer Following Radiotherapy Combined with S-1 Therapy: A Meta-Analysis. Cancers. 2021; 13: 2971. <https://doi.org/10.3390/cancers13122971>

⁴ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6):394-424. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>

⁵ García A. Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado inoperable mediante quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante [Tesis Doctoral en Ciencias Biomédicas] Madrid, España: Universidad Complutense, Facultad de Medicina; 2017.

⁶ Bristol Myers Squibb. European Commission Approves Bristol-Myers Squibb's Opdivo (nivolumab) for Squamous Cell Cancer of the Head and Neck in Adults Progressing On or After Platinum-based Therapy [Internet]. Princeton: Bristol Myers

Squibb; 2017 [Citado el 14 de julio de 2019]. Disponible en: <https://news.bms.com/press-release/bmy/european-commission-approves-bristol-myers-squibbs-opdivo-nivolumab-squamous-cell->

⁷ Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba 2020 [Internet]. La Habana: MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2021 [Citado el 14 de septiembre de 2021]. Disponible en: [https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%*c3*%*b1*ol-2020-Definitivo.pdf](https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%c3%b1ol-2020-Definitivo.pdf)

⁸ Galán YH, Iglesias Y, Kindelán G, Planas S, Fernández LM. Incidencia de Cáncer en Cuba en el 2017. Revista Cubana de Oncología [Internet]. 2021 [citado el 23 de septiembre de 2021]; 19(3): e_155. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/46/36>

⁹ Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 2.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18(7):873–898. DOI: [10.6004/jnccn.2020.0031](https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0031)

¹⁰ Oliveira M, Lopes AF, Gonçalves AP, Silvério S, Wilson A, Henrique C. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. Support Care Cancer. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05283-1>

¹¹ Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. Gac Med Bilbao. 2003; 100: 69-74.

¹² Vanhoefler U, Tewes M, Rojo F, Dirsch O, Schleucher N. Phase I Study of the Humanized Antiepidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody EMD72000 in

Patients with Advanced Solid Tumors that Express the Epidermal Growth factor Receptor. *J of Clin Oncol*. 2004; 22:175-84.

¹³ Kao J, Genden EM, Gupta V, Policarpio EL, Burri RJ, Rivera M, et al. Phase 2 trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab, and hyperfraction intensity-modulated radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 2011 Jan 15; 117(2):318–26.

¹⁴ Specenier P, Vermorken J. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics*. 2013; 7:77-90.

¹⁵ Jensen AD, Krauss J, Potthoff K, Simon C, Nikoghosyan AV, Lossner K, et al. Radio-chemoimmunotherapy with intensity modulated concomitant boost: interim analysis of the REACH trial. *Radiation Oncology*. 2012; 7(57):1-9.

¹⁶ Souza JA, Santana IA, de Castro G, de Lima G, Tina Y. Economic analyses in SCCHN: a review of the literature from clinical perspective. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2014; 89(5): 989-996.

¹⁷ Saúrez G, Bencomo A. Nimotuzumab, inmunoterapia eficaz para el tratamiento de tumores epiteliales malignos. *Biotecnología Aplicada*. 2014; 31:150-8.

¹⁸ Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED). Nimotuzumab. Resumen de las características del producto [Internet]. 2020 [citado el 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cecmecd.cu/registro/rcp/cimaherr-nimotuzumab>

¹⁹ Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, et al. Use of the Humanized Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody h-R3 in Combination with Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2004 May; 22 (9):1646-54.

-
- ²⁰ Basavaraj C, Sierra P, Shivu J. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naive head and neck tumors over expressing EGFR. *Cancer Biol Ther.* 2010; 10(7):673-81.
- ²¹ Viada CE, Vega AM, Robaina M, Frías A, Álvarez M, Santiesteban Y, et al. Evaluación de Nimotuzumab para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello: Meta-análisis de ensayos controlados. *BioNatura.* 2020; 5(1): 1056-1062. DOI: [10.21931/RB/2020.05.01.8](https://doi.org/10.21931/RB/2020.05.01.8)
- ²² Reddy BK, Lokesh V, Vidyasagar MS, Shenoy K, Babu KG, Shenoy A, et al. Nimotuzumab provides survival benefit to patients with inoperable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized, open-label, phase IIb, 5-year study in Indian patients. *Oral Oncol.* 2014; 50:498–505. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2013.11.008](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.11.008)
- ²³ Chen L, Chen H, Zhang X, Ling B, Daie Y, Ma G, et al. Adverse events of nimotuzumab combination therapy in patients with advanced carcinoma [abstract]. *European Journal of Cancer Supplements.* 2011 Apr; 9(1): 18-19.
- ²⁴ Osorio M, Cruz T, del Castillo R, Roca C, Azcue M, Neningen E, et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Biology & Therapy.* 2010 Mar 1; 9(5): 343-349.
- ²⁵ ACTION Study Group, Jan S, Kimman M, Peters SA, Woodward M. Financial catastrophe, treatment discontinuation and death associated with surgically operable cancer in South-East Asia: Results from the ACTION Study. *Surgery.* 2015; 157(6):971-982. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2015.02.012>

-
- ²⁶ Patterson RH, Fischman VG, Wasserman I, Siu J, Shrime MG, Fagan JJ, et al. Global burden of head and neck cancer: economic consequences, health, and the role of surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 162(3):296-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599819897265>
- ²⁷ Prasad V, Wang RB, Afifi SH, Mailankody S. The rising price of cancer drugs-a new old problem? *JAMA Oncol.* 2017; 3(2):277-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4275>
- ²⁸ Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Foster T, Pashos CL. The Economic Burden of Head and Neck Cancer: A Systematic Literature Review. *PharmacoEconomics.* 2014; 32:865–882.
- ²⁹ Reveles IA, Reveles KE, Frei BL, Frei CR, Koeller JM. Cost of Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. *Am J Pharm Benefits.* 2017; 9(3):89-94.
- ³⁰ Cejas EC. La Industria Farmacéutica en Cuba. Research Gate [Internet]. La Habana: Universidad de Ciencias Pedagógicas Enrique José Varona; 6 Feb 2018. [citado el 15 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/237639669_La_Industria_Farmaceutica_en_Cuba
- ³¹ Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Medicamentos VI Versión [Internet]. La Habana: MINSAP; 2012 [citado el 17 de julio del 2019]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/hospmiquelenriquez/files/2018/01/Programa-nacional-de-medicamentos-VI-versi%c3%b3n.pdf>

³² Mauskopf J, Earnshaw SR, Brogan A, Wolowacz S, Brodtkorb TH. Budget-Impact Analysis of Health Care Interventions. A practical guide. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017.

³³ Gálvez AM, García A. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el contexto sanitario cubano. La Habana: ENSAP; 2013.

³⁴ Lineamientos de la Política Económica y Social del Partido y la Revolución para el período 2016-2021 [Internet]. La Habana: Asamblea Nacional Poder Popular; 2017 [citado el 17 de julio de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.geotech.cu/xmlui/bitstream/handle/1234/2732/Lineamientos%20de%20la%20Pol%c3%adtica%20Econ%c3%b3mica%20y%20Social%20del%20Partido%20y%20la%20Revoluci%c3%b3n%20para%20el%20per%c3%adodo%202016-2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

³⁵ Soto J. Capítulo 1, Fundamento e introducción a la evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. En: Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. Madrid: Springer SBM Spain, S.A.U; 2012. p. 9-20.

³⁶ Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: important principles and methodology. Laryngoscope. 2013 jun; 123(6):1341-1347.

³⁷ Organización Mundial de la Salud. Los países están gastando más en salud, pero las personas siguen pagando demasiado de sus bolsillos [Internet]. Ginebra: Centro de prensa; 2019 [citado el 4 de junio de 2019]. Disponible en:

<https://www.who.int/es/news/item/20-02-2019-countries-are-spending-more-on-health-but-people-are-still-paying-too-much-out-of-their-own-pockets>

³⁸ Organización Mundial de la Salud. Cobertura sanitaria universal [Internet]. Ginebra: Centro de prensa; 2019 [citado el 22 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/20-02-2019-countries-are-spending-more-on-health-but-people-are-still-paying-too-much-out-of-their-own-pockets>

³⁹ Albuquerque F. Conceptos básicos de economía. En busca de un enfoque ético, social y ambiental. San Sebastián: Orkestra - Instituto Vasco de Competitividad Fundación Deusto; 2018.

⁴⁰ Higuera LF, Cardona JA. Índice de desarrollo humano y eventos de salud pública: revisión sistemática de la literatura 1990-2015. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2018; 36(1): 5-16. DOI:[10.17533/udea.rfnsp.v36n1a02](https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v36n1a02)

⁴¹ Gallardo K, Benavides FP, Rosales R. Costos de la enfermedad crónica no transmisible: la realidad colombiana. Rev Cienc Salud. 2016; 14(1):103-114. DOI: [dx.doi.org/10.12804/revsalud14.01.2016.09](https://doi.org/10.12804/revsalud14.01.2016.09)

⁴² Organización Mundial de la Salud. Hoja de ruta de Montevideo 2018-2030 sobre las enfermedades no transmisibles [Internet]. Montevideo: Conferencia Mundial de la OMS sobre las ENT; octubre 2017 [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/conferences/global-ncd-conference/Roadmap-ES.pdf?ua=1>

⁴³ Organización Mundial de la Salud. Las dimensiones económicas de las enfermedades no transmisibles para América Latina y el Caribe [Internet]. Washington DC: Universidad de Washington; 2017 [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en:

<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33994/9789275319055-spa.pdf?sequence=1>

⁴⁴ Caro D. Impacto Económico de las Enfermedades Crónicas [Tesis para Título de Ingeniero Comercial, Mención Economía]. Santiago de Chile: Universidad de Chile, Facultad de Economía y Negocios, Escuela de Economía y Administración; 2014. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/115335>

⁴⁵ Landrove O, Morejón A, Venero S, Suárez R, Almaguer M, Pallarols E, et al. Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. Rev Panam Salud Pública. 2018; 42: e23. doi.org/10.26633/RPSP.2018.23

⁴⁶ González NE, Morales PP, Frómeta C, Ortiz R, Mestre JR, Pérez M, et al. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2019.

⁴⁷ Roco A, Cerda B, Cayún JP, Lavanderos A, Rubilar JC, Cerro R, et al. Farmacogenética, tabaco, alcohol y su efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer. Rev Chil Pediatr. 2018; 89(4):432-440

⁴⁸ Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA, Moubayed S, Moshier E, Urken ML. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. J Oral Maxillofac Surg. 2017; 75: 2562-2572.

⁴⁹ Berlofa M, de Carvalho E, Baldan G, Coelho J, Quintanilha F, Gava P, et al. Adverse drug reactions and kinetics of cisplatin excretion in urine of patients undergoing cisplatin chemotherapy and radiotherapy for head and neck cancer: a prospective

study. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017; 25(12). DOI: [10.1186/s40199-017-0178-9](https://doi.org/10.1186/s40199-017-0178-9)

⁵⁰ Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Management and Research*. 2014; 6: 253-259. <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S40601>

⁵¹ Hanemaaijer SH, Kok IC, Fehrmann RSN, van der Vegt B, Gietema JA, Plaat BEC, et al. Comparison of Carboplatin With 5-Fluorouracil vs. Cisplatin as Concomitant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front. Oncol*. 2020; 10 (761): 761. DOI: [10.3389/fonc.2020.00761](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00761)

⁵² Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous- cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9; 354(6):567–578.

⁵³ Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359(11): 1116–1127.

⁵⁴ Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014; 32:2940–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5633>

⁵⁵ Tao Y, Auperin A, Sire C, Martin L, Khoury C, Maingon P, et al. Improved outcome by adding concurrent chemotherapy to cetuximab and radiotherapy for locally advanced head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-01 phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (31): 384-3090. DOI: [10.1200/JCO.2017.76.2518](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.2518)

-
- ⁵⁶ Rodríguez E, Villanueva S, Ortega MP, Pérez A, López MA, Camps C, et al. Toxicidad cutánea asociada a cetuximab en cáncer colorrectal metastásico. *Farm Hosp.* 2011; 35(3):114-120.
- ⁵⁷ Chan A, Leung H, Huang S. Cost Effectiveness of Cetuximab Concurrent with Radiotherapy for Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer in Taiwan A Decision-Tree Analysis. *Clin Drug Investig.* 2011; 31 (10):717-726. DOI: 1173-2563/11/0010-0717/\$49.95/0
- ⁵⁸ Beech J, Germetaki T, Judge M, Paton N, Collins J, Garbutt A, et al. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncol.* 2018; 14(24), 2531–2541.
- ⁵⁹ Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1856-867.
- ⁶⁰ Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *British Journal of Cancer.* 2018; 119:153–159. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0131-9>
- ⁶¹ Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 393:156-167.
- ⁶² Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for

recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7)

⁶³ Alfonso I, Alonso L, Alonso P, Broche L, Calvo DM, Cruz MA, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. 4th ed. La Habana: ECIMED; 2014.

⁶⁴ Winquist E, Nabid A, Sicheri D, Gan guly P, Venkatesan V, Schneider K, et al. A phase I dose escalation study of a human ized monoclonal antibody to EGFR (hR3) in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) treated with radiotherapy (RT) [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21:91a.

⁶⁵ Patil VM, Noronha V, Joshi A, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. A randomized phase 3 trial comparing nimotuzumab plus cisplatin chemoradiotherapy versus cisplatin chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer. Cancer. 2019; 125(18):3184-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.32179>

⁶⁶ Vega A, Vila L, Venereo P, Valls A, De Armas E, Romero M, et al. Safety and effectiveness of nimotuzumab in the treatment of advanced head and neck cancer patients. Phase IV clinical trial: final results. JJ Cancer Sci Res. 2019; 4:057.

⁶⁷ Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programs. 4th ed. Oxford: Oxford University press; 2015.

⁶⁸ Colectivo autores. Sección V. Metodología de los ensayos clínicos. Capítulo 6. Fases del desarrollo clínico de un producto en investigación. En: Consideraciones sobre Ensayos Clínicos: Experiencias en Cuba. La Habana: ECIMED; 2020.

⁶⁹ Brazier J, Ratcliffe J, Salomon JA, Tsuchiya A. Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2017.

⁷⁰ García A, Marrero M, Jiménez G, Gálvez AM, Hernández L, Reyes A. Definiciones y clasificaciones básicas para el estudio de los costos en salud. INFODIR [Internet]. 2016 [citado el 5 de junio de 2019]; 23: 46-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfsinfodir/ifd1623f.pdf>

⁷¹ Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost- Effectiveness in Health and Medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2017.

⁷² Marrero M, García A. Bases conceptuales y metodológicas para estimar el costo de las enfermedades neumocócicas en niños en el primer nivel de atención de salud. Revista Cubana de Salud Pública. 2017; 43(3): 610-620.

⁷³ García B, Vallejo L, Trujillo M, Perestelo L, Valcárcel C, Serrano P. Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. Rev Esp Salud Pública. 2015; 89: 537-544.

⁷⁴ Angelis A, Lange A, Kanavos P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. Eur J Health Econ. 2018; 19:123–152.

⁷⁵ Longson C. Update report on the application of the “end-of-life” supplementary advice in health technology appraisals [Internet]. London: Centre for Health Technology Evaluation Peter Littlejohns; 2009 Jul Ref. 09/55 [citado el 20 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/835/8E/ITEM7EndOfLifeTreatments.pdf>

⁷⁶ Walton MJ, O'Connor J, Carroll C, Claxton L, Hodgson R. A Review of Issues Affecting the Efficiency of Decision Making in the NICE Single Technology Appraisal

Process. *PharmacoEconomics Open* [Internet]. 2019 [citado el 23 de Julio de 2019].

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s41669-018-0113-0>

⁷⁷ Marseille E, Larson B, Kazi D, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015 Feb 1; 93(2):118-124.

⁷⁸ Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press Inc; 2011.

⁷⁹ Jain R, Grabner M, Onukwugha E. Sensitivity Analysis in Cost-Effectiveness Studies from Guidelines to Practice. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29 (4): 297-314. DOI: [1170-7690/11/0004-0297/\\$49.95/0](https://doi.org/10.1177/0269472711419950)

⁸⁰ Rubio Terres C, Cobo E, Sacristan JA, Prieto L, del Llano J, Badia X. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 668-674.

⁸¹ Skrepnek GH, Olvey EL, Sahai A. Econometric approaches in evaluating costs and outcomes within pharmacoeconomic analyses. *Pharmaceuticals, Policy and Law*. 2012; 14: 105-122. <https://doi.org/10.3233/PPL-2011-0345>

⁸² Consejo de Salubridad General. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México [Internet]. México DF: Dirección General Adjunta de Priorización; 2017 [citado el 23 de julio de 2019]. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/guias/conduccion_estudios/GCEEE_2017_Diciembre_x1x.pdf

⁸³ Puig J, Oliva J, Trapero M, Abellán JM, Brosa M. Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut [Internet]. Barcelona: Departament de Salut. Servei Català de la Salut; 2014 [citado 10 de octubre de 2018].

Disponible en:

http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/gaeip_publica_castellano_octubre2014_catsalut.pdf

⁸⁴ Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro J, Lee KM, Minchin M. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in health*. 2014; 17: 5-14.

⁸⁵ Kobelt G. *Health economics. An introduction to economic evaluation*. 3th ed. London: Office of Health Economics; 2013.

⁸⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Business Plan: objectives and performance measures 2018 – 2019*. [Internet]. United Kingdom: NICE; 2018 [citado el 4 de junio de 2019]. Disponible en:

<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/Corporate-publications/Corporate-and-business-plans/business-plan-18-19.pdf>

⁸⁷ Manrique SM, Jiménez WG. Biotechnological drug market in the General Social Security System in Health. *Cien. Tecnol. Salud. Vis. Ocul*. 2012; 10(2): 59-78.

⁸⁸ Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. *Designing economic evaluation in clinical trials*. In: *Economic Evaluation in Clinical Trials*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2015.

-
- ⁸⁹ García A, Fariñas AT, Gálvez AM, Coutin G, Sierra GV, et al. Costo efectividad de la inmunización contra *Haemophilus influenzae* tipo b en niños entre 0-4 años. Rev Cubana Salud Pública. 2005; 31(4):296-300.
- ⁹⁰ Collazo M, Galindo MA, Jova R, Romero K. Impacto económico y en salud obtenido con la inmunización infantil con vacunas en Cuba en 1962-2012. Pharmaco Econ Span Res Artic. 2015; 12(3): 73–82.
- ⁹¹ Collazo MM. La farmacoeconomía aplicada al tratamiento antirretroviral del VIH/SIDA con medicamentos de producción nacional 2001-2006. Revista CENIC Ciencias Biológicas. Ene-Abr 2012; 43(1): 54-56.
- ⁹² Collazo M, Sosa I, Fernández L, García D, Corona B. Evaluación económica del tratamiento con el Heberprot P para la úlcera del pie diabético en el Centro de Atención al Diabético La Habana 2012-2014. Pharmaco Econ Span Res Artic. 2017; 14(2): 59-66.
- ⁹³ Collazo M, Sosa I, Fernández L, García D, Corona B. Análisis costo-consecuencias del tratamiento ambulatorio con el Heberprot P para la úlcera del pie diabético en Cuba. Rev. VITAE. 2017; 24 (1): S110-S113.
- ⁹⁴ Fariñas H. Software ASignacion ALeatoria para Windows versión 1.2; enero 2003.
- ⁹⁵ ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials E9 version 4 [Internet]. ICH Expert Working Group; 1998 [citado el 21 de Julio de 2019]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf

⁹⁶ Guía breve de IBM SPSS Statistics 22 [Internet]. New York: Copyright IBM Corp; 2013 [citado el 6 de junio de 2019]. Disponible en: ftp://public.dhe.ibm.com/software/analytics/spss/documentation/statistics/22.0/es/client/Manuals/IBM_SPSS_Statistics_Brief_Guide.pdf

⁹⁷ Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare. Oxford: Oxford University Press; 2012.

⁹⁸ Oficina Nacional de Estadística e Información (ONEI). Anuario Estadístico Cuba 2020. Capítulo 5: Cuentas nacionales [Internet]. La Habana: ONEI; 2021 [citado el 7 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.onei.gob.cu/node/16275>

⁹⁹ Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Fortaleza: 64ª Asamblea General; 2013 [citado 23 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf?1>

¹⁰⁰ Senn S. Testing for baseline balance in clinical trials. *Statistics in Medicine*. 1994; 13:1715-1726.

¹⁰¹ Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*. 2014; 14:187.

¹⁰² Vardemil F. Epidemiología del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. *Rev Chil Cir*. Dic 2014; 6(66): 614-620.

¹⁰³ Mesía R, Henke M, Fortin A, Minn H, Yunes Ancona AC, Cmelak A, et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a

randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:208-20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71198-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71198-2)

¹⁰⁴ León X, Hitt R, Constenla M, Rocca A, Stupp R, Kovács AF, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who are progressing while on a platinum-based palliative chemotherapy [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22:502.

¹⁰⁵ Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2005; 23:5578-87.

¹⁰⁶ Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortes-Funes H, Hitt R, et al. A phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2005; 23:5568-77.

¹⁰⁷ Trigo R, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, Knecht R, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): results of a phase II study [abstract 5502]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004; 23:487.

¹⁰⁸ Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(24):8646–54.

¹⁰⁹ Cressman S, Browman GP, Hoch JS, Kovacic L, Peacock SJ. A time-trend economic analysis of cancer drug trials. *The Oncologist*. 2015; 20:1-8.

¹¹⁰ Griffin S, Walker S, Sculpher M, White S, Erhorn S, Brent S, et al. Cetuximab plus radiotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [Internet]. Heslington: University of York Evidence Review Group's Report; 2010 [citado el 7 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta145/documents/head-and-neck-cancer-cetuximab-evidence-review-group-report2>

¹¹¹ Bagust A, Greenhalgh J, Boland A, Fleeman N, McLeod C, Dickson R. Cetuximab for Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28 (6): 439-448.

¹¹² Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winqvist E, Zari GS. Cost-Effectiveness of Adding Cetuximab to Platinum-Based Chemotherapy for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. *PLoS ONE*. 2012; 7(6): e38557. DOI: [10.1371/journal.pone.0038557](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038557)

¹¹³ Lang Y, Dong D. Cetuximab Plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Cancer Management and Research*. 2020; 12: 11383-11390.

¹¹⁴ Abraham P, Kish JK, Korytowsky B, Radtchenko J, Singh P, Shaw J, et al. Real-world treatment patterns, cost of care and effectiveness of therapies for patients with squamous cell carcinoma of head and neck pre and post approval of immuno-oncology agents. *Journal of Medical Economics*. 2020; 23(2): 125-131, DOI: [10.1080/13696998.2019.1676760](https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1676760)



ANEXOS

Anexo 1. Técnicas de análisis para realizar una Evaluación Económica. (33, 35, 67, 82, 97)

Técnica	Características	Ventaja	Desventaja
Análisis costo-beneficio (ACB)	Tanto los costos del tratamiento como los resultados en salud se expresan en unidades monetarias. Se utiliza cuando es necesario expandir la cobertura de un programa. Capaz de evaluar la eficiencia asignativa*.	Aporta el beneficio absoluto y relativo de la intervención evaluada.	Requiere que se le adjudique un valor monetario a las consecuencias en salud.
Análisis costo-efectividad (ACE)	Se utiliza cuando existe restricción de presupuesto con el objetivo de maximizar los resultados entre diferentes opciones. Se basa en la comparación de costos, medidos en unidades monetarias con los efectos medidos en unidades físicas o naturales. Valora solo la eficiencia productiva†. Se expresa habitualmente como el cociente que se obtiene al dividir el costo neto de la intervención por su beneficio neto o efectividad (CEM= C/E). Brinda información del costo medio por cada unidad de efectividad clínica lograda. También se calcula la RCEI= (C _b -C _a)/E _b -E _a). Informa cuál es el costo adicional necesario para obtener una unidad adicional de efectividad al comparar las alternativas.	Permite hacer una clasificación ordenada de las opciones en función de la relación existente entre su costo y su efectividad, permitiéndole al decisor determinar qué intervenciones son más prioritarias para la sociedad con el fin de darle cobertura.	Es aplicable y solo posible cuando los efectos de las opciones que se comparan pueden medirse en la misma unidad de efectividad.
Análisis costo-utilidad (ACU)	Los resultados sanitarios se miden como AVAC o AVAD. Se basa en la preferencia personal sobre los distintos resultados de un tratamiento. Permite evaluar la eficiencia asignativa en el campo de la salud. Los resultados se presentan de la misma forma que en el ACE, se cambia el denominador de la fracción; en lugar de un indicador natural, se utilizan los AVAC o AVAD obtenidos. La RCEI se conforma en términos de costos adicionales para obtener un AVAC adicional o evitar un AVAD.	Permite comparar costos y consecuencias de diferentes programas.	La disparidad en las preferencias dependiendo del momento evolutivo de la enfermedad y la imposibilidad, a veces, de transformar índice de calidad de vida en AVAC.
Análisis de minimización de costos (AMC)	Se utiliza cuando la efectividad clínica de las alternativas que se comparan tiene resultado similar en salud, es decir, son equiefectivas. El objetivo	Permite comparar diferentes opciones con equivalentes resultados en salud y diferentes costos.	Muchas ocasiones la asunción de similitud/equivalencia de los resultados clínicos de las

principal es encontrar la alternativa menos costosa, dado que las consecuencias para la salud son las mismas. Por tanto, es suficiente comparar los costos de cada opción y elegir la de menor costo. Deben presentarse los datos que justifiquen igualdad de cada alternativa en cuanto a sus beneficios

opciones, no va a estar avalada y fundamentada con suficiente evidencia para demostrar equivalencia.

C, costo; E, eficacia/efectividad; CEM, costo-efectividad medio; C_a, costo de opción a; C_b, costo opción b; E_a, eficacia/efectividad opción a; E_b, eficacia/efectividad opción b; RCEI, razón costo-efectividad incremental; AVAC, años de vida ajustados por calidad; AVAD, años de vida ajustados por discapacidad.

*Eficiencia asignativa: Empleo de los recursos existentes de manera que se consigan mayores beneficios en salud en los distintos grupos de pacientes que padecen diferentes enfermedades. Se consigue cuando se destinan los recursos a grupos de población o a pacientes en los que se van a obtener mayores beneficios en salud, y ninguna reasignación de los recursos podría generar un mayor nivel de resultados en salud. Siempre se va a medir en unidades monetarias.

†Eficiencia productiva: Maximización del resultado en salud para un nivel de recursos dados, o la minimización de costos para un volumen de resultados en salud obtenidos.

Anexo 2. Análisis de sensibilidad ^(35, 67, 78, 97)

Análisis de sensibilidad determinístico

Evalúa la solidez de los resultados del análisis económico modificando las variables más relevantes del análisis en un rango fijo de valores, sin asociarles una distribución probabilística

Univariado	Multivariado
Cuando se modifica un parámetro a la vez	Cuando se modifican dos o más parámetros a la vez

Análisis de sensibilidad probabilístico

Se basa en la aplicación de distribuciones de probabilidad a un rango específico de los parámetros claves y se extraen aleatoriamente muestras de esas distribuciones para generar distribuciones empíricas de los costos y las consecuencias (Drummond 2015) que se representan en el plano costo-efectividad y permiten calcular las curvas de aceptabilidad para identificar en qué proporción los casos simulados están por debajo del umbral y, por tanto, es costo-efectiva la tecnología evaluada.

Alternativamente, se puede llevar a cabo con bootstrapping siempre que se tengan los valores individuales.

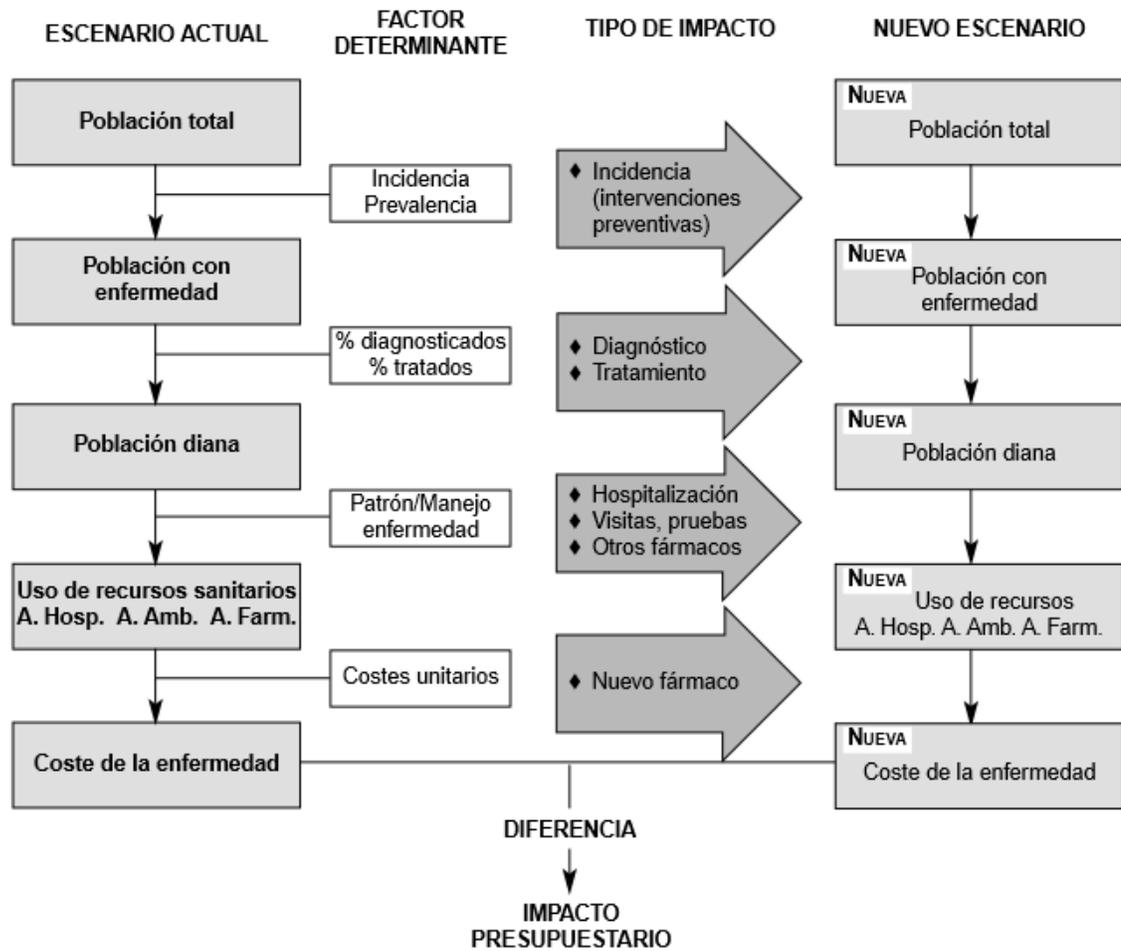
Anexo 3. Pasos para la realización de Análisis de Impacto Presupuestario. ^{32, 35, 82, 84}

Paso	Características
Alcance y objetivo	Estimar el impacto en el presupuesto del sector salud que tendrá la introducción de una nueva tecnología sanitaria.
Perspectiva	Debido a que el objetivo del estudio de evaluación económica es influir sobre el financiamiento de insumos para la salud, la perspectiva adoptada en el AIP debe ser la del pagador. Por tanto, podría ser el SNS, una institución privada, una aseguradora, u otros financiadores.
Población de estudio	Todos los pacientes que podrían ser candidatos potenciales a recibir el nuevo tratamiento. El tamaño de esta subpoblación depende de la incidencia y prevalencia de la enfermedad.
Escenarios de comparación	Se compara el conjunto de tratamientos o intervenciones en la población objetivo antes y después de la introducción de la innovación (escenario actual y escenario futuro).
Escenario actual	Debe describir de forma precisa la combinación de tratamientos o intervenciones antes de que el nuevo insumo para la salud sea introducido para la población diana. Debe incluir los tratamientos que no van a ser modificados y los que podrían ser sustituidos tras la introducción de la nueva tecnología.
Nuevo escenario	La medida de la población a tratar en el nuevo escenario, después de la introducción de la nueva tecnología evaluada, deberá basarse en datos fiables, relevantes y accesibles sobre prevalencia e incidencia nacional de la enfermedad. En caso de no disponer de los mismos, se pueden extrapolar a partir de datos epidemiológicos de otros países o regiones, siempre que se pueda justificar de forma adecuada. El número de pacientes tratados con el nuevo tratamiento depende de las condiciones de la indicación aprobada, su financiación, velocidad de adopción y difusión; y si la nueva tecnología reemplaza tratamientos actuales, o se añade de forma complementaria a los mismos.
Horizonte temporal	Se aconseja entre 2 y 5 años. Si los ahorros asociados al nuevo tratamiento se producen más allá de los 5 años, se puede establecer un horizonte temporal más amplio siempre que se justifique de forma adecuada. La presentación de datos de costos y de ahorros de cada tipo de recursos para cada uno de los años naturales se debe realizar de forma separada, no debiéndose aplicar tasas de descuento ya que el objetivo del mismo es la estimación de los gastos y ahorros en el presupuesto del SNS en cada uno de los años sucesivos.
Utilización de recursos y costos	Sólo se deben considerar los costos ocasionados directamente como consecuencia de la tecnología. Deben presentarse por separado y desde la perspectiva del SNS. Los datos sobre el uso de los recursos se pueden obtener de distintas fuentes, por ejemplo: fuentes del sistema de salud, ECs, registros de costos unitarios, guías de práctica clínica nacionales e internacionales, etc. El precio de la tecnología analizada debe ser el propuesto al SNS.
Modelización	En caso de aplicar técnicas de modelización se debe justificar la elección del modelo, los supuestos estructurales y los parámetros clave empleados. Los AIP se benefician especialmente de los modelos interactivos informatizados. Deben utilizar variables abiertas y parametrizables por el decisor, para poder utilizar valores cercanos a su realidad/interés como: número total de pacientes, costos asociados a su tratamiento y tasa de introducción esperada del nuevo fármaco.
Variabilidad e incertidumbre	Debe analizarse la incertidumbre mediante un AS que cubra los parámetros, la estructura y las elecciones metodológicas del modelo. Como mínimo deberá realizarse un AS univariado sobre los rangos factibles de variación de todas

		las variables con incertidumbre. Se recomienda presentar un AS multivariado para los escenarios pesimista y optimista. Se pueden también utilizar AS probabilísticos.
Presentación de resultados	de	Se deben presentar detallando por separado los costos de las alternativas, el impacto en el presupuesto (total y desagregado) y el análisis incremental de costos.
Transferibilidad de resultados	de	El AIP deber ser transparente en la descripción de los datos e hipótesis utilizadas en el modelo, de tal manera que sea posible transferir los resultados y conclusiones a otros contextos distintos del original.
Limitaciones del estudio	del	Deberá existir un apartado específico donde se recojan de manera crítica las principales limitaciones o puntos débiles del estudio.
Conclusiones		Deben responder a la pregunta de investigación y se deben desprender de los resultados obtenidos.
Conflicto de intereses	de	EL AIP deberá incluir un apartado sobre los mecanismos de financiamiento y la presentación del informe. Incluir la lista de los autores con sus respectivas contribuciones, así como, la fuente de financiamiento.

ECs, ensayos clínicos; SNS, Sistema Nacional de Salud; AS, análisis de sensibilidad; AIP, análisis de impacto presupuestario.

Anexo 4. Esquema sobre definición de impacto presupuestario.



Tomado de: Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmaco Econ Span Res Artic.* 2005; 2(2):64-78.

Producción científica del autor

Participación en eventos

- 1. Pérez L,** Collazo MM, Iznaga NE. Encuentro Internacional de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias ECFA-2015. Importancia de la farmacoeconomía en los ensayos clínicos con productos biotecnológicos. Hotel Tulipán, La Habana, Cuba. 2015.
- 2. Pérez L,** Collazo MM, Iznaga NE, Viada CE. Economics of head and neck cancer. Nimotuzumab clinical trial phase II/III. 2^{do} Congreso Internacional de Investigación-Desarrollo e Innovación Tecnológica en la Industria Biofarmacéutica IDIFARMA. Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba. Del 7 al 10 de diciembre de 2015.
- 3. Pérez L.** Cost-effectiveness. Evaluation of nimotuzumab use in advanced head and neck tumors in Cuba. IX International Scientific Meeting Nimomeeting. Hotel Meliá Marina Varadero, Cuba. Del 7-9 de abril de 2016.
- 4. Pérez L,** Collazo MM, Iznaga NE, Viada CE. Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. VI Taller Internacional de Diseño y Conducción de Ensayos Clínicos. Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba. Del 7 al 11 de noviembre de 2016.
- 5. Pérez L,** Collazo MM, Iznaga NE. Costo efectividad de los medicamentos biotecnológicos para el tratamiento del cáncer en Cuba. 3^{er} Congreso Internacional de Investigación-Desarrollo e Innovación Tecnológica en la Industria Biofarmacéutica IDIFARMA. Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba. Del 6 al 9 de diciembre de 2016.

-
6. **Pérez L**, Collazo MM, Iznaga N, Viada CE. Evaluación económica con el nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. Convención Internacional Calixto 2017. La Habana, Cuba. Enero 2017.
 7. **Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE, Viada CE. Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello. IV Fórum de Ciencia y Técnica BioCubaFarma. La Habana, Cuba. Febrero de 2017.
 8. **Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE. Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. 4to Encuentro Internacional de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias ECFA. La Habana, Cuba. Del 4 al 6 de julio de 2017.
 9. **Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE, Viada CE. Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. Premio Anual de Salud 2017 Instancia Central en categoría artículo científico. La Habana, Cuba. Junio de 2017. Trabajo premiado.
 10. **Pérez L**, Garay OU, Galán Y, Viada CE, Collazo MM, Estévez D. Nimotuzumab en pacientes cubanos con cáncer de cabeza y cuello estadios III/IV: Análisis de impacto presupuestal. Fórum CIM. La Habana, Cuba. Agosto de 2017. Trabajo relevante.
 11. **Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE, Viada CE. Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. Premio Anual de Salud 2017, en categoría artículo científico. MINSAP. La Habana, Cuba. Octubre de 2017. Trabajo premiado.

-
- 12. Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE, Viada CE. Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. IV Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Del 2 al 4 de noviembre de 2017.
- 13. Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE. Efficiency of nimotuzumab treatment in patients with head and neck cancer in Cuba. 3th Biomanufacturing Challenges of Immunotherapy (BIOM-IT). Palacio de Convenciones, La Habana, Cuba. Del 13 al 17 de noviembre de 2017. Poster premiado.
- 14. Pérez L**. Eficiencia del nimotuzumab en la atención a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. II Jornada Científica de Postgrado. Facultad de Ciencias Médicas General Calixto García. La Habana, Cuba. Junio de 2018.
- 15. Pérez L**. Eficiencia del nimotuzumab en la atención a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. Premio Anual de Salud 2018, categoría tesis de maestría. ISCM Victoria de Girón. Junio de 2018. Trabajo premiado.
- 16. Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE. Eficiencia del nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. III Congreso Internacional de Ciencia y Tecnología CTEC-2018. Universidad de Machala, Ecuador. Del 6 al 10 de noviembre de 2018.
- 17. Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE. Eficiencia del nimotuzumab en la atención a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. V Fórum Ramal de Innovación Tecnológica en la Industria Biotecnológica y Farmacéutica (BioCubaFarma). CNIC, La Habana, Cuba. Del 15 al 16 de noviembre de 2018. Trabajo premiado.

-
- 18. Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE. Eficiencia del nimotuzumab en la atención a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. 4^{to} Congreso Internacional de Investigación-Desarrollo e Innovación Tecnológica en la Industria Biofarmacéutica IDIFARMA. Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba. Del 3 al 7 de diciembre 2018.
- 19. Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE. Efficiency of nimotuzumab treatment in patients with head and neck cancer in Cuba. 5^{to} Encuentro Internacional de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias ECFA. Las Praderas. Del 15 al 17 de mayo de 2019. Trabajo premiado.
- 20. Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE, Viada CE, García A. Evaluación económica e impacto presupuestal del nimotuzumab en pacientes adultos cubanos diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello. VI Fórum Ramal BioCubaFarma. Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba. Del 28 al 29 de octubre de 2019.
- 21. Pérez L**, Collazo MM, Escobar NE, García A, Soto H, Galán Y, Viada CE. Economic evaluation and budget impact analysis of nimotuzumab in Cuban adult patients diagnosed with head and neck cancer. Pharmacology Havana 2019/7th International Workshop on the Design and Management of Clinical Trials. Hotel Habana Libre Tryp, La Habana, Cuba. Del 27 al 31 de octubre de 2019. Trabajo premiado.
- 22. Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE, García A, Soto H, Rodríguez MM. Economic evaluation and budget impact analysis of nimotuzumab in Cuban adult patients diagnosed with head and neck cancer. 4th Biomanufacturing Challenges of

Immunotherapy (BIOM-IT). Cayo Santa María, Cuba. Del 11 al 15 de noviembre de 2019.

Publicaciones

1. Collazo MM, **Pérez L**, Bobillo H. Importance of pharmacoeconomics for comprehensive training of pharmacists in Cuba. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*. Dec 2014; 11 (4): 147-153.
2. **Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE. Importance of pharmacoeconomics in clinical trials with biotech products. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2014; 43 (1):101-118.
3. **Pérez L**, Collazo M, Iznaga NE, Viada CE. Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. *PharmacoEcon Span Res Artic.* 2016; 13(4): 133-140.
4. Collazo M, **Pérez L**. Importance of Pharmacoeconomics in the Pharmacovigilance for National Health Systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Feb 2017; 5(2): 79-84.
5. **Pérez L**, Collazo MM, Iznaga N, Viada CE. Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. *Vitae*. 2017; 24 Supl.1: S135-138. Suplemento especial del IV Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica.
6. **Pérez L**, Collazo MM, Iznaga NE, García A. Garay OU. Eficiencia del nimotuzumab en la atención a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. *PharmacoEcon Span Res Artic.* 2018. doi.org/10.1007/s40277-018-0078-5.

-
7. Fariñas A, **Pérez L**. Sección XIV. Evaluación económica y ensayos clínicos. Capítulo 41. Evaluación económica y ensayos clínicos. En: Consideraciones sobre Ensayos Clínicos: Experiencias en Cuba. La Habana: ECIMED; 2020. ISBN 978-969-313-755-3.
 8. **Pérez L**, Rodríguez MM, Soto H, Galán Y, Viada CE, Collazo MM. Nimotuzumab en pacientes cubanos con cáncer de cabeza y cuello estadios III/IV: Análisis de impacto presupuestario. VacciMonitor. 2020; 28(1): 14-21.
 9. **Pérez L**, Soriano JL, Rodríguez MM, Soto H, Galán Y, Viada CE, Fernández IS, Collazo MM. Impacto presupuestal del Nimotuzumab más quimiorradioterapia en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello. Revista Cubana de Oncología. 2021 (May-Ago); 19(2): e_136.

Tutora de la tesis de grado de un estudiante de la especialidad de Economía, titulada "Evaluación farmacoeconómica del tratamiento con NeuroEPO en pacientes con síndrome demencial tipo Alzheimer leve-moderado. 2017-2020". La tesis fue defendida el 18 de noviembre de 2021, y obtuvo un valor de 5 puntos.