



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

### Artículo original de investigación

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

Leslie Pérez Ruiz <sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8492-3774>

Manuel Miguel Collazo Herrera <sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7594-3773>

Normando E. Iznaga Escobar †

<sup>1</sup> Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana, Cuba

\* Autor para la correspondencia: [leslie@cim.sld.cu](mailto:leslie@cim.sld.cu)

#### Editor

Lisset González Navarro  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

#### Traductor

Darwin A. Arduengo García  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

#### RESUMEN

**Introducción:** 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. **Objetivos:** 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. **Métodos:** Se realizaron 2 evaluaciones económicas costo-efectividad basadas en los ensayos clínicos fases III y IV, y un análisis de impacto presupuestal. **Resultados:** La primera evaluación arrojó que la combinación nimotuzumab-radioterapia fue una opción eficiente. En el segundo estudio la alternativa radioterapia y quimioterapia secuencial más nimotuzumab resultó no costo-efectiva, aunque al estar el fármaco incluido en el esquema terapéutico del Ministerio de Salud Pública, se puede considerar un umbral de aceptación para tratamientos oncológicos de \$ 33 000.00 por años de vida ganados. El análisis de impacto presupuestario arrojó que aplicar pautas de administración del nimotuzumab más cortas lograría un costo evitado de entre (8-50) millones de pesos cubanos. **Conclusiones:** 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.

**Palabras clave:** evaluación económica; farmacoeconomía; impacto presupuestal; nimotuzumab; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

## Efficiency and budgetary impact of nimotuzumab in the treatment of patients with head and neck cancer in Cuba

#### ABSTRACT

**Introduction:** From the perspective of health economics, there is no evidence of the efficiency of nimotuzumab in the treatment of patients diagnosed with squamous cell cancer

of the head and neck in advanced stages. **Objectives:** To evaluate the efficiency of adding nimotuzumab to treatment alternatives for the patients mentioned above, and to estimate its budgetary impact for the National Health System. **Methods:** They were carried out two cost-effectiveness economic evaluations, based on phase III and IV clinical trials and a budget impact analysis. **Results:** The first evaluation showed that the nimotuzumab-radiotherapy combination was an efficient option. In the second study, the alternative sequence of radiotherapy and chemotherapy plus nimotuzumab increased the cost of the treatment, although since the drug is included in the therapeutic scheme of the Ministry of Public Health, an acceptance threshold for oncological treatments of \$33,000.00 for life years gained. The budget impact analysis showed that applying shorter administration schedules for nimotuzumab would achieve an avoided cost between (8-50) million Cuban pesos. **Conclusions:** The incorporation of nimotuzumab means an additional cost to the health system, but its effectiveness and safety merit its use and will lead to the development of new treatment guidelines based on evidence of its efficiency.

**Keywords:** economic evaluation; pharmacoeconomics; budget impact; nimotuzumab; squamous cell carcinoma of the head and neck

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello 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).<sup>(1)</sup> Estos tratamientos son invasivos y producen elevado porcentaje de reacciones adversas.<sup>(1,2,3)</sup>

El desarrollo de la biotecnología ha facilitado la obtención de nuevas generaciones de productos para el tratamiento del cáncer. La familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es uno de los blancos más investigados.<sup>(4)</sup> Tal es el caso del cetuximab, anticuerpo monoclonal (AcM) de origen quimérico. 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.<sup>(5,6,7)</sup>

En Cuba el Centro de Inmunología Molecular (CIM) generó el AcM R3 humanizado, conocido como nimotuzumab. El fármaco reconoce al dominio externo del EGFR y se une a este impidiendo el crecimiento de células tumorales de origen epitelial.<sup>(8)</sup> 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 QT.<sup>(9)</sup> El nimotuzumab ha demostrado incrementar la tasa de respuesta y supervivencia (SV) de pacientes con CCECC en estadios avanzados en combinación a RT y QT, alcanzada respuesta objetiva entre 70 %-100 % y una tasa de SV anual de 53,7 %.<sup>(10,11,12,13,14)</sup> 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.<sup>(15,16)</sup>

El CCECC puede imponer una carga económica sustancial.<sup>(17)</sup> Se ha estimado que las consecuencias macroeconómicas a nivel mundial de las muertes atribuibles resultarán en una pérdida acumulada de 535 mil millones de dólares en producción económica entre los años 2018 y 2030.<sup>(18)</sup> Los fármacos oncológicos de origen biológico, tienen un enorme impacto económico tanto en pacientes, como en contribuyentes de la asistencia sanitaria.<sup>(19)</sup> Por este motivo es necesario la incorporación de las evaluaciones económicas de medicamentos (EEM) a los ensayos clínicos (EC), ya que esta disciplina posibilita que la utilización de los fármacos se realice en el contexto del uso racional de los medicamentos.<sup>(20)</sup>

Debido al desconocimiento de la eficiencia del nimotuzumab y constituir este aspecto una información relevante para la comercialización del fármaco, el CIM decidió realizar la presente investigación con el objetivo de evaluar la eficiencia de la adición del nimotuzumab a los tratamientos rutinarios, aplicados a los pacientes con CCECC en estadios avanzados, incluidos en EC fases III y IV realizados en Cuba durante los años 2002-2013. Además, estimar el impacto presupuestario de la incorporación del nimotuzumab al SNS, para el tratamiento de estos pacientes en el período 2021-2025.

## MÉTODOS

Se realizaron 2 evaluaciones económicas (EE) completas tipo costo-eficacia/efectividad. El universo estuvo constituido por todos los pacientes diagnosticados con CCECC en estadios avanzados incluidos en el EC fase III, aleatorizado, multi-

céntrico, doble ciego, controlado con placebo y en el EC fase IV, no aleatorizado, con alcance nacional, en población abierta y multicéntrico. <sup>(16,12,14)</sup>

Las fuentes de obtención de la información fueron las bases de datos (BD) y cuaderno de recogida de datos (CRD) de cada estudio. Las alternativas de tratamiento analizadas para realizar las EE fueron las empleadas en los EC. Alternativas provenientes del EC fase III: 1) RT + nimotuzumab (54 pacientes) y 2) RT + placebo (52 pacientes). Alternativas provenientes del EC fase IV: a) RT + nimotuzumab, b) RT/QT concurrente + nimotuzumab, c) RT/QT secuencial, d) monoterapia con nimotuzumab y e) QT concurrente con nimotuzumab. Ambas EE se realizaron desde la perspectiva del SNS a nivel hospitalario. <sup>(22,23)</sup> El horizonte temporal en ambos estudios abarcó un periodo de 5 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 el indicador costo-eficacia/efectividad de los resultados en salud se pueden evaluar de múltiples maneras. En el campo de la oncología es frecuente la utilización de la supervivencia global (SG). <sup>(23)</sup> En ambos EC se obtuvieron los tiempos de SV de cada paciente. Se calculó la sumatoria del tiempo por 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).

### Medida de los costos. Identificación, cálculos y clasificación

En las 2 EE 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 microcosteo de abajo hacia arriba. <sup>(24)</sup> En ambos estudios se analizaron los costos del tratamiento recibido placebo/nimotuzumab/RT/QT, de los exámenes complementarios y de consulta externa. En la EE a partir del EC fase III, se calculó, además, el costo por tratamiento de EA.

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. 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 III. Para la EE a partir del EC fase IV, se utilizó el costo del nimotuzumab establecido en el protocolo del estudio. Para calcular el costo de administración del nimotuzumab o placebo, se utilizó la fórmula (1):

$$CT = \text{COST UNIT} \times \text{ADMÓN} \quad (1)$$

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

El costo del tratamiento RT se identificó si el paciente acudió a la sesión de RT y se cuantificó el número de sesiones recibidas. El costo de la RT (CRT) se determinó de la manera siguiente (2):

$$\text{CRT} = \text{COST UNIT RT} \times \text{SRT} \quad (2)$$

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

El costo del tratamiento QT se identificó si el paciente asistió para recibir la QT y se cuantificó el número de ciclos recibidos. Se valoraron los costos de los medicamentos empleados, de acuerdo al costo unitario de cada uno, según su posología y esquema de tratamiento establecido, como se muestra en la fórmula siguiente (3):

$$\text{CQT} = \text{COST UNIT QT} \times \text{CiQT} \quad (3)$$

donde COST UNIT QT es costo unitario del esquema de QT; CiQT, ciclos de QT por paciente. El costo de consulta se identificó si el paciente asistió a la consulta y se cuantificó el número de consultas. Se valoró el costo de la consulta externa en cada hospital de acuerdo a la BD del viceministerio de economía y administración del MINSAP; y para el Hospital Hermanos Ameijeiras (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 (4):

$$\text{CC} = \text{COST UNIT CE} \times \text{NC} \quad (4)$$

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

Los costos de los exámenes complementarios (laboratorio e imagenología) se identificaron con la participación del paciente en los exámenes de laboratorio estipulados en cada protocolo de EC. El costo por examen de laboratorio (CEL) se calculó mediante la fórmula (5):

$$\text{CEL} = \text{COST UNIT EL} \times \text{ND} \quad (5)$$

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

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

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, entendiéndose tratamiento con nimotuzumab o placebo (CT), tratamiento con RT (CRT), tratamiento con QT (CQT), consulta (CC), exa-

men 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 (6):

$$CTAP = CTTO + CC + CEL + CEA \quad (6)$$

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

En la EE realizada a partir del EC fase IV, se determinó mediante la fórmula (7):

$$CTAP = CTTO + CC + CEL + CPI \quad (7)$$

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

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. 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 del análisis costo-eficacia/efectividad utilizados fueron el CEM y la RCEI. El CEM se obtuvo dividiendo el costo promedio (C) entre la eficacia o efectividad promedio en AVG (E) de cada alternativa ( $CEM = \frac{C}{E}$ ). Se comparó el valor de cada CEM y se seleccionó la alternativa más eficiente, las alternativas dominadas y las dominantes. El CEM se expresó con el indicador \$/AVG.

Se estimó el costo incremental (diferencia de los costos de cada opción,  $\Delta C$ ) y la eficacia/efectividad incremental (diferencia entre las eficacias/efectividades de cada tratamiento,  $\Delta E$ ). Con las diferencias obtenidas, se calcularon las RCEI dividiendo el costo incremental entre la eficacia incremental ( $\Delta C/\Delta E$ ).<sup>(23)</sup>

donde CA es costo de la alternativa más costosa; CB es costo de la alternativa menos costosa; EA es efectividad de la alternativa más costosa; EB es efectividad de la alternativa menos costosa.

En el caso de la EE realizada a partir del EC fase IV se analizaron las 5 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.

$$RCEI = \frac{CA - CB}{EA - EB}$$

Posteriormente, se realizó un análisis de dominancia y se fueron excluyendo las alternativas dominadas, para finalmente, poder calcular la RCEI entre las 2 alternativas dominantes. Cada RCEI se expresó en unidades monetarias adicionales necesarias para ganar un año de vida extra por paciente (\$/AVG adicional).

### Regla de decisión

Se utilizó como regla de decisión el criterio para la selección de intervenciones costo-efectivas (CHOICE), recomendado por la comisión de macroeconomía y salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para países que no tienen establecido un umbral de decisión, como es el caso de Cuba.<sup>(25)</sup>

Los resultados de RCEI obtenidos en cada EE se compararon con el PIB per cápita de Cuba que está disponible en la literatura (\$ 9601 por habitante en el año 2020).<sup>(26)</sup> Se consideró que si los valores de RCEI estaban por debajo de 3 veces el valor del PIB per cápita (\$ 28 803), las tecnologías evaluadas eran costo-efectivas.

### Análisis de sensibilidad

En ambas EE se realizaron los análisis de sensibilidad (AS) tanto determinístico como probabilístico para las variables costo y eficacia/efectividad.<sup>(23,27,28)</sup>

#### Análisis de sensibilidad 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 variaciones de  $\pm 10\%$  y  $\pm 5\%$  con respecto al resultado del caso base en las variables costo y eficacia/efectividad, según guía de evaluaciones económicas de México.<sup>(29)</sup> Se obtuvo un valor de RCEI con cada variación efectuada y con estos resultados, se realizó un diagrama de tornado.

#### Análisis de sensibilidad probabilístico

Para las variables costo y eficacia/efectividad se realizaron 1000 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).<sup>(27,28)</sup> Con las 1000 simulaciones obtenidas se generaron las curvas de aceptabilidad. Cada conjunto de costos y efectos (eficacia/efectividad) se transformó en beneficio neto monetario (BNM). 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.

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.

### **Análisis de impacto presupuestal**

Ante la ausencia de recomendaciones nacionales respecto al análisis de impacto presupuestal (AIP) se desarrolló este estudio de acuerdo a la Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica de México <sup>(29)</sup> y la metodología planteada por la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (ISPOR). <sup>(30)</sup> 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. El estudio se realizó desde el punto de vista del SNS. <sup>(21,23,29,30)</sup> El horizonte temporal establecido fue de 5 años (2021-2025). Para la determinación de la población con la enfermedad se tuvieron en cuenta los datos de incidencia y prevalencia en adultos diagnosticados con CCECC.

En el escenario actual se consideró solamente el esquema de tratamiento QRT (sin la adición de nimotuzumab). En el escenario futuro se consideró la adición de nimotuzumab al esquema combinado QRT. Se planteó un análisis comparativo de 2 pautas de administración diferentes. En el esquema A según lo dispuesto en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) <sup>(31)</sup> y en el esquema B, según los resultados obtenidos en el EC realizado en la India, durante los años 2021-2018, con la combinación nimotuzumab y QRT. <sup>(32)</sup>

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.

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.

## **RESULTADOS**

Se analizaron los datos de los 492 sujetos incluidos en los EC, de ellos 106 pertenecieron al EC fase III y 386 al EC fase IV.

Referente a la medición de eficacia en el EC fase III, 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.

En el EC fase IV el esquema de tratamiento que tuvo una mayor SG fue RT/QT secuencial + nimotuzumab 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 con una media de 12,83 meses y mediana de 8,3 meses.

Respecto al costo del EC fase III 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. En el caso del EC fase IV, 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 (\$ 2810 598,15), RT + nimotuzumab (\$ 2 529 490,25) y finalmente, QT + nimotuzumab (\$ 1518 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 nimotuzumab (\$ 24 685,99/paciente). El costo total del EC fase III fue \$ 329 726,13. La partida de mayor costo fue el tratamiento con un valor de \$ 289 975,56; que constituyó el 87,9 % del costo total del ensayo. De este costo total de tratamiento, el 34,2 % correspondió a nimotuzumab.

El costo total del EC fase IV fue \$ 17 107 891,55. 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 76,7 % correspondió al nimotuzumab. Las tablas 1 y 2 muestran el costo promedio, la eficacia/efectividad promedio expresada en años, el CEM y la RCEI de cada opción analizada.

La opción nimotuzumab + RT tuvo el costo promedio más elevado y una mayor eficacia (\$ 4 031,39 por paciente y 1,893 AVG). El valor de la RCEI fue \$ 4501,08 adicionales por cada AVG adicional por paciente. Por lo tanto, por cada año extra de vida de un paciente con CCECC en estadio avanzado, el SNS debe asumir un costo adicional por paciente de \$ 4501,08. El valor de la RCEI obtenido fue menor que el PIB per cápita (\$ 9601), por lo que se catalogó la tecnología evaluada como muy alta la

**Tabla 1.** Costo promedio, eficacia promedio, costo-efectividad medio y razón costo-efectividad incremental de cada alternativa de tratamiento. Ensayo clínico fase III, años 2002-2008

Tratamientos	CP (\$/paciente)	CI (\$)	Eficacia (AVG)	EI (AVG)	CEM (\$/AVG)	RCEI (\$/AVG extra)
Placebo + RT	2154,44	1876,95	1,476	0,417	1459,65	4501,08
Nimotuzumab + RT	4031,39		1,893		2129,63	

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

relación costo-efectiva.<sup>(26)</sup> 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 2.

Como se observa en la tabla 2 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 y se eliminó del análisis.

Al evaluar las otras 3 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). La diferencia de los costos incrementales ( $\Delta C$ ) fue \$ 40 737,10 y la efectividad incremental ( $\Delta E$ ) 1,242 AVG. El valor de la RCEI fue \$ 32 799,60/AVG adicional. Por tanto, 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 3 veces el PIB per cápita del país (\$ 28 803,00).<sup>(26)</sup> La tec-

**Tabla 2.** Costo promedio, efectividad media, costo-efectividad medio y razón costo-efectividad incremental en cada alternativa de tratamiento. Ensayo clínico 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

Nota: 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.

nología evaluada se catalogó no costo-efectividad 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.

El análisis determinístico realizado en el primer estudio farmacoeconómico, arrojó que tanto, en el peor como en el mejor escenario, la tecnología fue muy costo-efectiva. Los valores de RCEI obtenidos fueron \$ 5491,06 AVG extra por paciente y \$ 3688,31 AVG extra por paciente para el peor y mejor escenario, respectivamente.

Los resultados del AS determinístico para la segunda EE, entre las opciones QT concurrente + nimotuzumab vs. RT/QT secuencial + nimotuzumab, evidenciaron que en la mayoría de los escenarios la alternativa evaluada no fue costo-efectiva, resultado similar al caso base. Sólo en 3 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). Las curvas de aceptabilidad para el análisis probabilístico de las evaluaciones económicas realizadas se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente.

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.

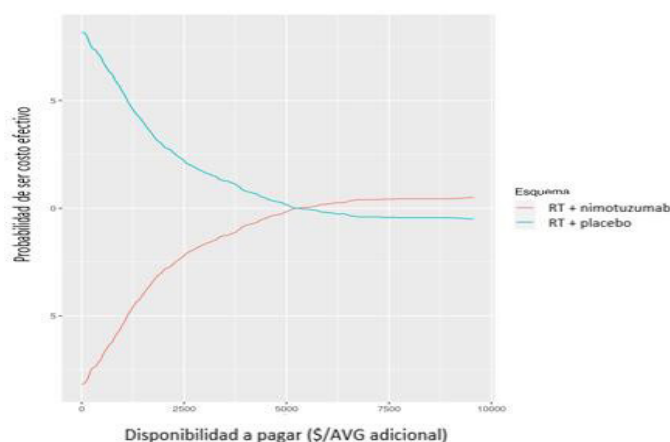
De acuerdo a las características de las curvas obtenidas, a medida que exista una mayor disponibilidad de presupuesto a pagar para conseguir una unidad adicional de efectividad, expresada en AVG, la opción RT/QT secuencial más nimotuzumab será más costo-efectiva. Por ejemplo, para una disponibilidad 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).

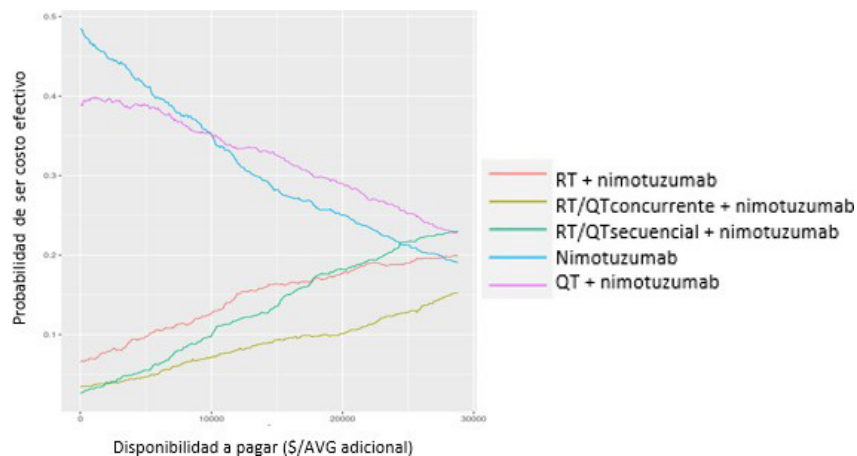
## DISCUSIÓN

La eficacia y seguridad de nimotuzumab en pacientes con CCECC de nuevo diagnóstico han sido evaluadas en diferentes EC. Las reacciones adversas relacionadas con el monoclonal, son en su mayoría, de intensidad leve-moderada.<sup>(9,12,31)</sup> Nimotuzumab es el AcM más seguro de su clase, ya que se dirige selectivamente a las células tumorales con alta expresión del receptor (como es el caso del CCECC), sin unirse a los tejidos normales.<sup>(14)</sup>

Los diferentes EC realizados confirman los beneficios de salud en términos de supervivencia libre de progresión y SG de la combinación de nimotuzumab más QRT, en población abier-



**Fig 1.** Curva de aceptabilidad de ser costo efectivo, resultados del análisis de sensibilidad probabilística para evaluar la influencia de los parámetros sobre la razón costo-efectividad incremental. Evaluación económica ensayo clínico fase III, 2002-2008



**Fig 2.** Curva de aceptabilidad de ser costo-efectivos los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico para evaluar la influencia de los parámetros sobre la razón costo-efectividad incremental. Evaluación económica ensayo clínico fase IV, 2009-2013.

ta de pacientes recién diagnosticados con CCECC en estadios avanzados, en comparación con la administración de nimotuzumab como monoterapia, o combinado a QT o RT. <sup>(12,14,33)</sup>

Otros AcM contra el EGFR se han evaluado en EC 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. <sup>(34,35)</sup>

En otras investigaciones llevadas a cabo con la utilización de los regímenes de platino combinados con el cetuximab, se obtuvieron valores de SG menores que los reportados en este EC fase IV con la combinación nimotuzumab más QT. <sup>(36,37,38)</sup> En otros estudios se han obtenido medianas de SG de 10,1 meses y 9,2 meses con la combinación de QT más cetuximab; y ambos valores son ligeramente menores al obtenido con la combinación del nimotuzumab + QT (10,5 meses). <sup>(39,40)</sup>

Por todo lo anteriormente expresado, el tratamiento con nimotuzumab puede añadir un beneficio clínico en comparación a otros AcM de su clase, tanto en términos de supervivencia y control local, como de seguridad del paciente. <sup>(14)</sup> Las opciones analizadas muestran que la adición del nimotuzumab a las terapias establecidas para el tratamiento del CCECC, implican un mayor costo. Es decir, la obtención de mejores beneficios en salud expresados en valores mayores de SV, significa una mayor inversión de recursos.

Una revisión realizada por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) 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-£ 30 000) 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. <sup>(41)</sup>

Según 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 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). <sup>(42)</sup>

En China la combinación cetuximab más QRT de acuerdo a investigación de Lang y Dong, tiene un costo promedio de USD 27 182 y una RCEI de USD 172 702/AVAC. Por lo tanto, es una estrategia no costo-efectividad de acuerdo al umbral establecido en China (USD 30 201). <sup>(43)</sup>

Los resultados de RCEI obtenidos en la EE realizada con la estrategia QRT más nimotuzumab concuerdan con los estudios anteriores. <sup>(41-43)</sup> No obstante, el nimotuzumab está aprobado en las guías cubanas de tratamiento para el CCECC y en el FNM, 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. <sup>(31,44)</sup> Se podría establecer a partir de los resultados de este estudio, un umbral de \$ 33 000/AVG para fármacos oncológicos en Cuba.

Los resultados del AIP evidenciaron que el esquema de tratamiento con nimotuzumab, de acuerdo al EC desarrollado en la India, logra un costo evitado entre (8 y 50) millones de pesos cubanos. Lo anterior contribuiría a hacer a este fármaco más asequible económicamente en las instituciones de salud, ya que el gasto en medicamentos oncológicos es elevado.

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 trata-



miento 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.

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.

### Limitaciones de las evaluaciones económicas e impacto presupuestal

La limitación principal que tuvo el estudio fue que se realizó sobre la base de fuentes de información retrospectivas, a partir de los datos obtenidos de EC terminados, los cuales en su diseño no contemplaron la realización de una EE. Las limitaciones de este estudio pudieran calificarse en 2 sentidos.

La primera limitación es con 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 calidad de vida relacionada a la salud en los EC y que, en Cuba, no existen trabajos previos de medición de este parámetro en pacientes con CCECC. Debido a lo anterior, el criterio de decisión CHOICE-OMS se estableció para los AVG y no para los AVAC/AVAD. 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 CCECC reportados 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 (cobertura inicial de 100 % y la proyección del número de casos) redujeron considerablemente, la posibilidad de haber subestimado el AIP. En el futuro la industria biofarmacéutica deberá coordinar con el MINSAP, la demanda interna del fármaco, para tener una estimación del potencial de venta interno del producto en el país.

La segunda limitante es con respecto al cálculo de los costos. 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, se utilizaron bases nacionales de costos, tal y como se recomienda en la literatura.<sup>(23)</sup>

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 implican que, una vez que se hayan culminado estos ajustes, se deben recalcular los costos obtenidos con una información más actualizada que pueda influir en los resultados de esta investigación, con vista a la toma de decisiones en el campo sanitario.<sup>(45)</sup>

### Conclusiones

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. En la evaluación económica basada en el EC fase IV, la alternativa RT/QT secuencial más nimotuzumab resultó no ser costo-efectividad. 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.

El análisis de impacto presupuestal de la alternativa QRT 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. La incorporación del nimotuzumab significa un costo adicional para el sistema sanitario, pero su elevada efectividad y buena seguridad demuestra en su desarrollo clínico, ameritan su empleo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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):873-98. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0031

2. 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>
3. Ferreira J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Med Bilbao*. 2003;100:69-74.
4. Vanhoef 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.
5. 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 ene 15;117(2):318-26.
6. Specenier P, Vermorken J. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics*. 2013;7:77-90.
7. 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.
8. Saúrez G, Bencomo A. Nimotuzumab, inmunoterapia eficaz para el tratamiento de tumores epiteliales malignos. *Biotecnología Aplicada*. 2014;31:150-8.
9. Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED). Nimotuzumab. Resumen de las características del producto [Internet]. 2020 [citado el 30 may 2021]. Disponible en: <https://www.cecmeced.cu/registro/rcp/cimaherr-nimotuzumab>
10. 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.
11. 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.
12. 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: Metaanálisis de ensayos controlados. *Bio-Natura*. 2020;5(1):1056-62. DOI: 10.21931/RB/2020.05.01.8
13. 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
14. Crombet T, Mestre B, Mazorra Z, Iznaga NE. Nimotuzumab for patients with inoperable cancer of head and neck. *Front. Oncol*. 2020;10(817). DOI: 10.3389/fonc.2020.00817
15. 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](https://doi.org/10.1007/s00520-019-05283-1). 2011 abr;9(1):18-19.
16. Osorio M, Cruz T, del Castillo R, Roca C, Azcue M, Neninger E, *et al*. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Biology & Therapy*. 2010 Mar 1;9(5):343-9.
17. 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):971-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2015.02.012>
18. 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>
19. 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>
20. Cejas EC. La Industria Farmacéutica en Cuba. Research Gate [Internet]. La Habana: Universidad de Ciencias Pedagógicas Enrique José Varona; 6 Feb 2018. [citado 15 de jul 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/237639669\\_La\\_Industria\\_Farmacautica\\_en\\_Cuba](https://www.researchgate.net/publication/237639669_La_Industria_Farmacautica_en_Cuba)
21. 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.
22. Gálvez AM, García A. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el contexto sanitario cubano. La Habana: ENSAP; 2013.
23. Soto J. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. Madrid: Springer SBM Spain, S.A.U; 2012. Capítulo 1, Fundamento e introducción a la evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias;9-20. [http://inch.org/fileadmin/public\\_web\\_site/ich\\_products/guidelines/efficacy/e9\\_guideline.pdf](http://inch.org/fileadmin/public_web_site/ich_products/guidelines/efficacy/e9_guideline.pdf)
24. 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):610-20.
25. 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):118-24.
26. Oficina Nacional de Estadística e Información (ONEI). Anuario Estadístico Cuba 2020. Capítulo 5: Cuentas nacionales [Internet]. La Habana: ONEI; 2021 [citado 7 sept 2021]. Disponible en: <http://www.onei.gob.cu/node/16275>
27. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare. Oxford: Oxford University Press; 2012.
28. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. New York: Oxford University Press Inc; 2011.
29. 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 23 jul 2019]. Disponible en: [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro\\_basico/guias/conduccion\\_estudios/GCEEE\\_2017\\_Diciembre\\_x1x.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro_basico/guias/conduccion_estudios/GCEEE_2017_Diciembre_x1x.pdf)
30. 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.
31. Alfonso I, Alonso L, Alonso P, Broche L, Calvo DM, Cruz MA, *et al*. *Formulario Nacional de Medicamentos*. 4th ed. La Habana: ECIMED; 2014.
  32. 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>
  33. 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.
  34. 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>
  35. 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)
  36. 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.
  37. 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.
  38. Trigo R, Hitt R, Koralewski P, Díaz-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.
  39. 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):1116-27.
  40. Burtneess 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.
  41. 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):439-48.
  42. Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winkquist 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)
  43. 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;12:11383-90.
  44. González NE, Morales PP, Frómata 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.
  45. Pérez L. *Eficiencia e impacto presupuestario del Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba [Tesis doctoral]*. La Habana: Biblioteca Virtual de Salud; 2023. Recuperado a partir de: <https://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=236>

---

 Recibido: 30/06/2024

 Aprobado: 30/07/2024
 

---

### Agradecimientos

Los autores agradecen a las siguientes personas que colaboraron en la obtención de los resultados: al equipo de investigación y pacientes de los ensayos clínicos, cuyos resultados se utilizaron en el presente estudio; Dr. C. Agustín Lage Dávila, M. Sc. Carmen E. Viada González, Dr. C. Lizet Sánchez (CIM), M. Sc. Yaima Galán Álvarez (RNC), Dr. Braulio Fernández (INOR), M.Sc. Ileana Fleitas (OPS, Cuba); 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, Lic. Ileana Fernández (HHA); Dr.C. Alberto Baly (IPK), M.Sc. Ana Monzón (EMCOMED); Dr. C. Anai García (Instituto Finlay de Vacunas); Dr. C. Ana M. Gálvez (ENSAP); 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.).

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación a la investigación presentada.

### Contribuciones de los autores

Conceptualización: Leslie Pérez Ruiz  
 Curación de datos: Leslie Pérez Ruiz  
 Análisis formal: Leslie Pérez Ruiz  
 Investigación: Leslie Pérez Ruiz  
 Metodologías: Leslie Pérez Ruiz; Manuel M. Collazo Herrera; Normando E. Iznaga Escobar  
 Administración de proyecto: Leslie Pérez Ruiz  
 Recursos: Leslie Pérez Ruiz  
 Supervisión: Manuel M. Collazo Herrera; Normando E. Iznaga Escobar  
 Redacción-borrador original: Leslie Pérez Ruiz  
 Redacción-revisión y edición: Leslie Pérez Ruiz, Manuel M. Collazo Herrera

### Financiamientos

La investigación fue financiada por el Centro de Inmunología Molecular (CIM).

### Cómo citar este artículo

Pérez Ruiz L, Collazo Herrera MM, Iznaga Escobar NE. Eficiencia e impacto presupuestario del nimotuzumab en el tratamiento de

pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. *An Acad Cienc Cuba* [internet] 2024 [citado en día, mes y año];14(3):e1629. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1629>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-

NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

