

## Impacto presupuestal del Nimotuzumab más quimioradioterapia en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello

### Budget impact of nimotuzumab plus chemoradiotherapy in patients with advanced head and neck cancer

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

Jorge Luis Soriano-García<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Mauricio Mijaíl Rodríguez-Mendoza<sup>3</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0749-5053>

Herman Soto-Molina<sup>4</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1030-6789>

Yaima Galán-Álvarez<sup>5</sup> <http://orcid.org/0000-0001-9953-7577>

Carmen Elena Viada-González<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1604-3545>

Ileana Sonia Fernández-Hernández<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-6667-9760>

Manuel Miguel Collazo-Herrera<sup>6</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7594-3773>

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

<sup>2</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>TAKEDA S.A de C.V. Ciudad de México, México.

<sup>4</sup>Estudios Farmacoeconómicos S.A. de C.V. Ciudad de México, México.

<sup>5</sup>Registro Nacional de Cáncer de Cuba. La Habana, Cuba.

<sup>6</sup>Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM). La Habana, Cuba.

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

## RESUMEN

**Introducción:** Los fármacos oncológicos desarrollados recientemente, incluidas las terapias biológicas tienen un enorme impacto económico en los sistemas sanitarios.

**Objetivo:** Estimar el impacto presupuestario de incorporar Nimotuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello escamoso en estadios avanzados en el Sistema Nacional de Salud.

**Métodos:** Se desarrolló un modelo de impacto presupuestario para comparar dos esquemas con pautas de tratamiento de Nimotuzumab diferentes (escenario futuro) combinado a quimioradioterapia (escenario actual), en horizonte temporal de cinco años. Los costos evitados y número de pacientes potencialmente afectados fueron medidos con datos epidemiológicos del Registro Nacional de Cáncer. Se asumió tasa de penetración de 20 % anualmente hasta alcanzar 100 % al quinto año. Se realizó análisis de sensibilidad determinístico univariado, donde se tomó como caso-base, la media de valor anual de impacto presupuestal obtenido.

**Resultados:** El máximo impacto presupuestal al quinto año con esquema A fue de 83 millones y disminuyó significativamente a 24 millones con esquema B. La media de costos evitados es 33 362 718,08 millones de pesos cubanos. De acuerdo al análisis de sensibilidad realizado, con variaciones de precio de Nimotuzumab ( $\pm 5-10\%$ ), y población diana ( $\pm 20\%$ ), se observó que el cambio en población diana es el más influyente sobre el caso base.

**Conclusiones:** La adición de nimotuzumab a quimioradioterapia en pautas más cortas de administración es más eficiente y su impacto sobre el presupuesto es menor, puede obtenerse una mayor sostenibilidad por el Sistema Nacional de Salud.

**Palabras clave:** nimotuzumab; cáncer de cabeza y cuello; análisis de impacto presupuestario; costos.

## ABSTRACT

**Introduction:** The oncological drugs developed recently, including biological therapies, have a huge economic impact on health care systems.

**Objective:** Estimate the budget impact of incorporating nimotuzumab for the treatment of patients with squamous head and neck cancer at advanced stages in the National Health System.

**Methods:** A budget impact model was developed to compare two schemes with different nimotuzumab therapy regimens (future scenario) combined with chemoradiotherapy (current scenario) in a five-year time period. The costs avoided and the number of patients potentially affected were measured with epidemiological data from the National Cancer Registry. A 20% penetration rate was assumed annually until 100% would be reached at the fifth year. Univariate deterministic sensitivity analysis was performed, taking as base case the mean annual budget impact value obtained.

**Results:** Maximum budget impact at the fifth year with scheme A was 83 million and decreased significantly to 24 million with scheme B. Mean avoided cost is 33 362 718.08 million Cuban pesos. According to the sensitivity analysis performed, with nimotuzumab price variations of  $\pm 5-10\%$  and a target population of  $\pm 20\%$ , the target population change is most influential on the base case.

**Conclusions:** Addition of nimotuzumab to chemoradiotherapy in shorter administration regimens is more efficient and its impact on budget is lower, leading to greater sustainability by the National Health System.

**Key words:** nimotuzumab, head and neck cancer, budget impact analysis, costs

Recibido: 28/06/2021

Aceptado: 14/07/2021

## Introducción

En todo el mundo, se estima que en 2020 se produjeron 19,3 millones de nuevos casos y casi diez millones de muertes por cáncer. Se prevé que la carga mundial de cáncer sea de 28,4 millones de casos en 2040, un 47 % de incremento en relación a 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 asociados con la globalización y una economía creciente<sup>1</sup> El cáncer de cabeza y cuello es el séptimo cáncer más común, en general, lo que representa un estimado de 888 000 nuevos casos en 2018. Se

estima que hubo 453000 muertes y aproximadamente el 75 % ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos.<sup>(2)</sup>

En Cuba, el cáncer constituyó la segunda causa de muerte con más de 25 000 defunciones en 2019, para una tasa bruta de 223 por 100 000 habitantes.<sup>(3)</sup> Se produjeron 891 defunciones por tumores de laringe y 893, por tumores de labio, cavidad bucal y faringe, lo cual representó tasas de 7,9 y 8,0 por cada 100 000 habitantes, respectivamente.<sup>(3)</sup> En 2016, se reportó una incidencia de 2 906 casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello (CCC), y de ellos, 1 307 estaban en estadios avanzados.<sup>(4)</sup>

El CCC puede imponer una carga económica sustancial, y se sabe que muchos pacientes de países de bajos y medianos ingresos pagan la atención médica con su bolsillo y corren un gran riesgo de “catástrofe financiera”.<sup>(5)</sup> 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 2018 y 2030.<sup>(6)</sup>

Los fármacos oncológicos desarrollados recientemente, incluidas las nuevas terapias biológicas, tienen un enorme impacto económico tanto en pacientes, como contribuyentes de la asistencia sanitaria.<sup>(7)</sup> El análisis de impacto presupuestario (AIP) proporciona una estimación de consecuencia financiera de la adopción y difusión de una nueva intervención de salud y predice cómo un cambio en combinación de medicamentos y otras terapias utilizadas para tratar una condición de salud en particular tendrá un impacto en el gasto futuro.<sup>(8, 9)</sup> A pesar de su utilidad, muchos de estos estudios no alcanzan una calidad aceptable en términos de métodos de estimación, y lo peor, es que pocos han intentado estimar AIP, con la utilización de datos de costos locales obtenidos del mundo real.<sup>(10)</sup>

El Centro de Inmunología Molecular (CIM), generó el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab, que reconoce al dominio externo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se une a este impidiendo el crecimiento de células tumorales de origen epitelial.<sup>(11)</sup> El Nimotuzumab ha demostrado incrementar tasa de respuesta y supervivencia de pacientes con CCC de histología escamosa en estadios avanzados en combinación a radioterapia (RT) y/o

quimioterapia (QT).<sup>(12,13)</sup> Con los resultados obtenidos de los estudios clínicos, el Nimotuzumab tiene registro en Cuba, por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), para esa indicación.<sup>(14)</sup>

De acuerdo a la ficha técnica contenida en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) del país, el uso de Nimotuzumab en esta indicación es semanal por seis semanas (durante el tiempo que dure la radioterapia), y posterior a la inducción, se realiza cada dos semanas, hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad.<sup>(15)</sup> Este esquema hace que el impacto del mismo sobre el presupuesto destinado a medicamentos sea elevado, lo cual lo califica como medicamento de alto costo, y limita el acceso al mismo por parte de las instituciones hospitalarias. Por otra parte, *Patil* y otros publican en 2019, los resultados de un ensayo clínico fase III (n=536) realizado en la India, en la que concluyen que la adición de Nimotuzumab concurrentemente a la quimio-radioterapia (QRT) mejora la supervivencia libre de progresión (SLP), control local (CL) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CCC localmente avanzado, que se tratan con intención radical.<sup>(16)</sup> Se obtiene similares resultados a los obtenidos en los ensayos clínicos previos realizados en Cuba, pero con una pauta de administración de Nimotuzumab mucho más corta en el tiempo.

De acuerdo con lo anterior, se realizó el trabajo con el objetivo de estimar el impacto presupuestario de incorporar Nimotuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello escamoso en estadios avanzados en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

## Métodos

Ante la ausencia de recomendaciones nacionales al respecto, el AIP se desarrolló de acuerdo a la Guía para Conducción de Estudios de Evaluación Económica de México,<sup>(17)</sup> y la metodología planteada por la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (ISPOR).<sup>(18)</sup> El estudio se realizó desde el punto de vista de la perspectiva del SNS, como se ha recomendado, ya que el mismo es el financiador de la tecnología evaluada.<sup>(19)</sup>

## Horizonte temporal

El horizonte temporal establecido fue 5 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 fuente de obtención de la información fue el Registro Nacional del Cáncer (RNC)<sup>(4)</sup> y el Anuario Estadístico de Salud de Cuba 2019. <sup>(3)</sup> Se utilizó el programa Excel versión 13.0.

La incidencia se obtuvo desde el año 2009 hasta 2016. Con esos datos, se realizó una proyección mediante un modelo de regresión lineal de los años 2017-2025 y se tomaron para el AIP, los valores de 2021 a 2025 (3 841, 4 011, 4 182, 4 352 y 4523 casos en ese orden correspondiente,  $y = 170,32x + 1\ 627,3$   $R^2 = 0,9826$ ). Se obtuvieron los datos de prevalencia de los años 2012-2015 y se utilizó la relación entre ambos valores ( $R = \text{prevalencia/incidencia}$ ) para los años 2012-2015, y se extrapolaron estos valores para 2021-2025. Los valores de R obtenidos período 2012-2015 fueron 1,29, 1,27, 1,25 y 1,12 respectivamente. A estos valores se le determinó su valor promedio, el cual fue de 1,23. Con este y los valores de incidencia de los años 2021-2025, se despejó en la fórmula la prevalencia para el período analizado, se obtuvieron los siguientes valores: 4 724, 4 934, 5 144, 5 353 y 5563, en orden correspondiente para el quinquenio 2021-2025.

## Población diana

De la población con la enfermedad, se tuvieron en cuenta los datos de prevalencia de los pacientes con CCECC en estadios III y IV. Se asumió, de acuerdo al RNC, que aproximadamente, 45 % del total de pacientes correspondieron a estadios III/IV. Con esta premisa planteada, se obtuvieron los siguientes valores de prevalencia para estadios III/IV en el período analizado 2021-2025 que correspondieron con la población diana establecida (2 126, 2 221, 2 315, 2 409 casos y 2503 casos, respectivamente).

## Escenario actual

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

Radiaciones Ionizantes (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 impacto presupuestal se hizo 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. Serían 7,6 semanas que se aproximaron a 8 semanas.

Quimioterapia (QT)

Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> días 1, 22 y 43 concomitante con RT.

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

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

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 a QRT. Se planteó un análisis comparativo de dos pautas de administración diferentes: Esquema A: según lo dispuesto en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM), <sup>(15)</sup> y Esquema B: según los resultados obtenidos en el ensayo clínico de Nimotuzumab combinado a QRT, realizado en la India. <sup>(16)</sup>

El esquema A se desarrolla en dos etapas:

- Inducción: Nimotuzumab a dosis de 200 mg semanal por 6 semanas concomitante a la QRT. Se tomó una semana = 7 días, por tanto seis semanas son 42 días.
- Mantenimiento: Nimotuzumab a dosis de 200 mg semanal cada 15 días hasta progresión del paciente.

Para el cálculo del número de administraciones de mantenimiento en un año, se asumió que era igual a 365 días. Por tanto, se le restaron los 42 días de la fase de inducción, dando como resultado 323 días. Este valor se dividió entre quince, y se obtuvo un valor de 21,53 administraciones que se aproximaron a 21. El total de administraciones en el año fue 27 (seis en la inducción y veintiuno de mantenimiento por paciente).

Esquema B:

- Nimotuzumab a dosis de 200 mg semanal por ocho semanas concomitante a la QRT. Se incluye el número extra de semanas (2), teniendo en cuenta 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:

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

CECN: costo estimado con Nimotuzumab; CTSN: costo del tratamiento sin Nimotuzumab; PD: población diana; TPA: tasa de penetración anual; CTN: costo del tratamiento con 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 cuesta 127,88 CUP. Se estableció un supuesto de 38 sesiones de RT, el costo de RT por paciente es de 4 859,44 CUP.
- QT: Cada bulbo de cisplatino (50 mg) cuesta 61,29 CUP. Se realizó el cálculo bajo el supuesto de que un adulto promedio tiene 1,7 m<sup>2</sup> de superficie corporal, y la dosis establecida es de 100 mg/m<sup>2</sup>, se necesitan 4 bulbos, lo que arroja un valor de 245,16 CUP, y al ser tres ciclos, serían 735,48 CUP por paciente.

Teniendo en cuenta lo anterior, el tratamiento QRT por paciente cuesta 5 594,92 CUP.

Nimotuzumab: Cada bulbo de 50 mg cuesta 320,435 CUP, y la dosis establecida es de 200 mg. Por tanto, al ser cuatro bulbos por dosis, el costo de una dosis fue 1 281,74 CUP.

De acuerdo al esquema A, fueron 27 administraciones de Nimotuzumab en un año (seis dosis de inducción con costo de 7 690,44 CUP, y 21 de mantenimiento con costo de 26 916,54 CUP). Por lo que, el costo total por paciente fue 34 606,98 CUP. Según el esquema B, el Nimotuzumab se administra semanalmente concomitante a la QRT, y con el supuesto de tratamiento de ocho semanas, el costo total por paciente sería 10 253,92 CUP.

El costo por paciente de QRT más Nimotuzumab según esquema A fue 40 201,90 CUP y por el esquema B fue 15 848,84 CUP.

### Tasa de penetración

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

### Variabilidad e incertidumbre

Se realizó un análisis de sensibilidad (AS) determinístico univariado. Para efectuar el mismo se tomó cada valor anual de impacto presupuestal obtenido, y se calculó su media. Este valor fue tomado como caso base.

El precio de Nimotuzumab se varió entre  $\pm 10\%$  y  $\pm 5\%$ , y la población diana, se varió en rango de  $\pm 20\%$ . Las cifras obtenidas se compararon con el caso base, 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. El AS se realizó para ambos esquemas.

## Aspectos éticos

La investigación estuvo avalada y autorizada por el Consejo Científico del CIM, y cumplió con las recomendaciones establecidas para garantizar aspectos éticos en estudios biomédicos. No se requirió la solicitud de consentimiento informado, ni la aprobación de Comité de Ética para la Investigación Clínica, al no utilizar bases de datos de pacientes, ni sujetos de investigación.

## Resultados

La tabla 1 muestra que la adición de Nimotuzumab a QRT según el esquema A cuesta al SNS entre 14-86 millones de CUP, en el horizonte de 5 años, con tasa de penetración de 20 % a 100 %, en la población diana seleccionada y bajo los supuestos de tratamientos establecidos.

**Tabla 1-** Costo total por escenario e impacto presupuestal. Período 2021-2025.

### Esquema A

Año	Costo total (CUP) Escenario actual	Costo total (CUP) Escenario futuro	Diferencia costos (CUP)	% de incremento
2021	11 894 799,92	26 609 687,82	14 714 887,90	124
2022	12 426 317,32	43 171 158,35	30 744 841,03	247
2023	12 952 239,80	61 021 335,02	48 069 095,22	371
2024	13 478 162,98	80 172 734,14	66 694 571,86	495
2025	14 004 084,76	100 625 355,70	86 621 270,70	619

Escenario actual: QRT; Escenario futuro: QRT + Nimotuzumab; CUP: peso cubano.

De acuerdo a los resultados reflejados en la tabla 2, la adición de Nimotuzumab según el esquema B, arroja un impacto presupuestal aproximado entre 4 y 25 millones de pesos cubanos (CUP).

**Tabla 2-** Costo total por escenario, impacto presupuestal y porcentaje de incremento.

### Período 2021-2025. Esquema B

Año	Costo total (CUP) Escenario actual	Costo total (CUP) Escenario futuro	Diferencia costos (CUP)	% de incremento
2021	11 894 799,92	16 254 766,70	4 359 966,78	37
2022	12 426 317,32	21 635 899,53	9 109 582,53	73

2023	12 952 239,80	27 194 934,68	14 242 694,88	110
2024	13 478 162,28	33 239 516,90	19 761 354,62	147
2025	14 004 084,52	25 665 561,76	25 665 561,76	183

Escenario actual: QRT; Escenario futuro: QRT + Nimotuzumab; CUP: peso cubano.

Las cifras de diferencia anual se muestran en la tabla 3, donde se muestra que el impacto presupuestal disminuye significativamente de 14-84 millones (esquema A) a 4-25 millones (esquema B), siendo una marcada diferencia entre ambos, con una media de 34 741 101,27 millones de pesos cubanos (CUP).

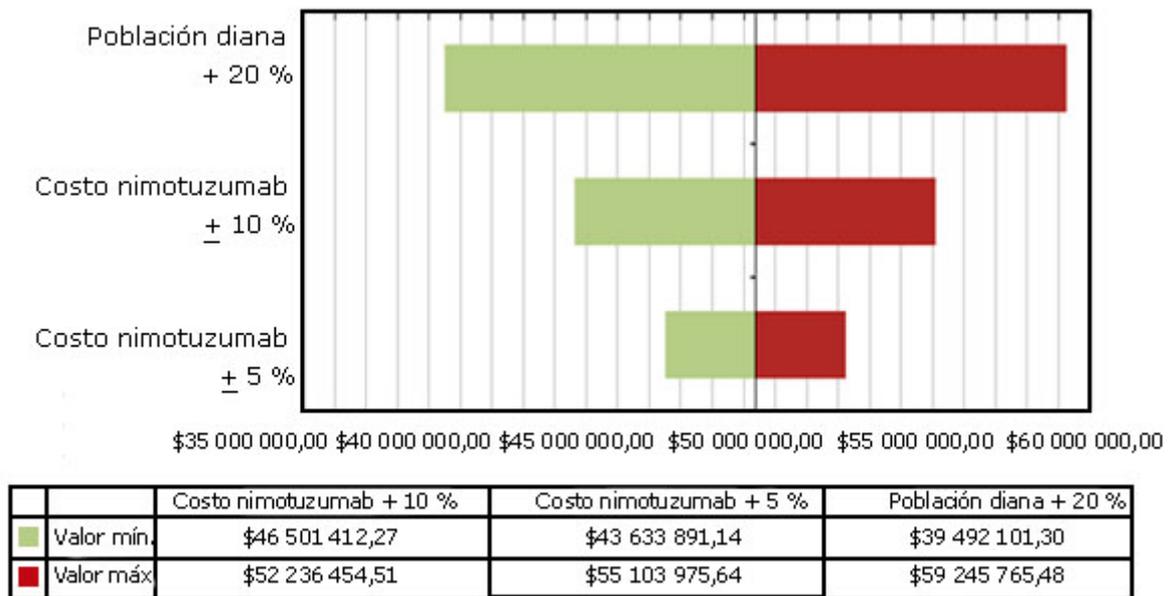
**Tabla 3-** Costo evitado entre impactos presupuestales de cada esquema de tratamiento. Período 2021-2025

Año	Impacto presupuestal Esquema A (CUP)	Impacto presupuestal Esquema B (CUP)	Diferencia (costo evitado) (CUP)
2021	14 714 887,90	4 359 966,78	10 354 921,11
2022	30 744 841,03	9 109 582,53	21 635 258,50
2023	48 069 095,22	14 242 694,88	33 826 400,34
2024	66 694 571,86	19 761 354,62	46 933 217,23
2025	86 621 270,70	25 665 561,76	60 955 709,18

CUP: Peso cubano.

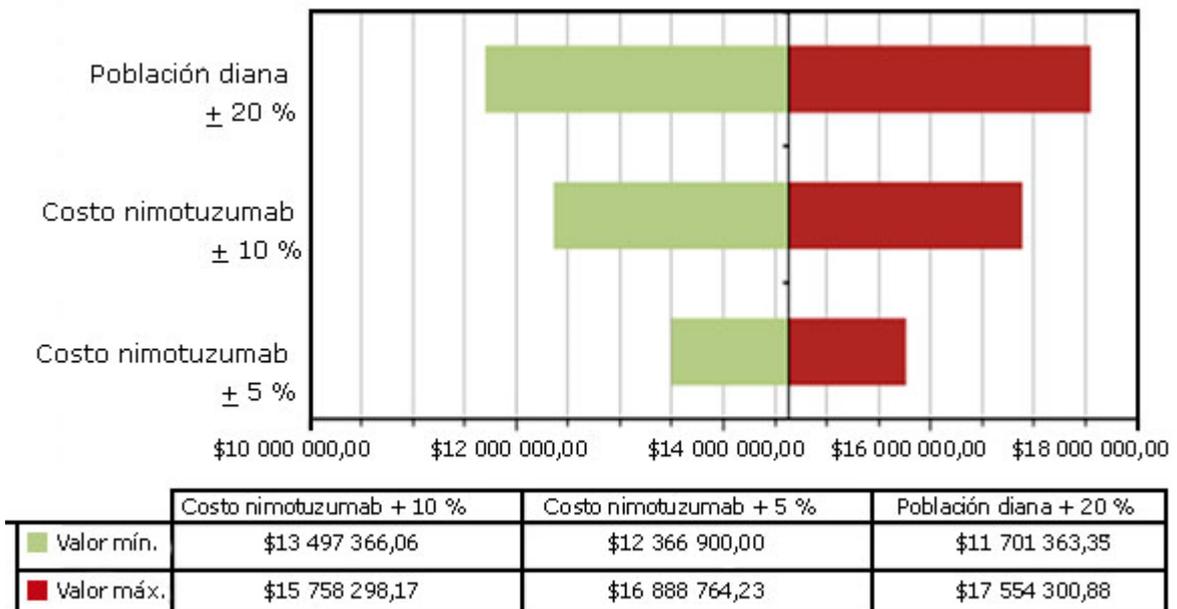
### Análisis de sensibilidad

De acuerdo al análisis de sensibilidad realizado, se observó que la variación en la población diana es el cambio que más influye en las diferencias del caso base, como se muestra en las figuras 1 y 2. En el caso del esquema A, la variación en  $\pm 20\%$  de la población diana representa casi veinte millones de pesos cubanos, que es superior a las obtenidas al cambiar el precio de Nimotuzumab en cualquiera de las dos opciones ( $\pm 5-10\%$ ), mientras que en el caso del esquema B, la variación en  $\pm 20\%$  de la población diana representó poco menos de seis millones de pesos cubanos, que también es superior a lo obtenido si se modificara el precio de Nimotuzumab ( $\pm 5-10\%$ ) que solo representaría de dos a cuatro millones de pesos cubanos.



Fuente: Tornado del análisis de sensibilidad determinístico del AIP según esquema de tratamiento A.

Fig. 1- Valor promedio del quinquenio 2021-2025.



Fuente: Tornado del análisis de sensibilidad determinístico del AIP según esquema de tratamiento B.

Fig. 2- Valor promedio del quinquenio 2021-2025.

## Discusión

La eficacia y seguridad de Nimotuzumab en pacientes con tumores irresecables avanzados de cabeza y cuello de nuevo diagnóstico, ha sido evaluada en diferentes estudios clínicos, siendo la mayoría de estos, de tipo controlado y aleatorizados. Las reacciones adversas relacionadas con el monoclonal son en su mayoría, de intensidad leve-moderada.<sup>(20)</sup> Nimotuzumab es el anticuerpo 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 receptor de factor de crecimiento epidérmico (R-EGF, por sus siglas en inglés).<sup>(21)</sup>

Después de la aprobación de comercialización de Nimotuzumab en Cuba, se realizó un estudio fase IV en 225 sujetos (RPCEC00000145).<sup>(22)</sup> Aunque sin diferencias significativas se mostró en el análisis por intención de tratar, que hubo una tendencia hacia un beneficio a favor de Nimotuzumab más QRT, no solo relacionado con SLP (22,4 meses;  $p = 0,065$ ), sino también a supervivencia global (SG) (24,3 meses;  $p = 0,089$ ), con mayor supervivencia a los 12 y 24 meses para la SLP (67,3 % y 46,3 %, respectivamente) y la SG (70,1 % y 50,3 %, respectivamente), en comparación con los otros regímenes. Este estudio confirma la eficiencia mejorada 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 quimioterapia o radioterapia. Los resultados de este ensayo también sostienen que la administración del anticuerpo monoclonal es seguro.<sup>(22)</sup>

Recientemente, un estudio fase III (CTRI/2014/09/004980) realizado en el Tata Memorial Hospital, en Mumbai, India, incluyó 536 pacientes y evaluó el impacto de Nimotuzumab más QRT en SLP.<sup>(16)</sup> Adicionalmente se realizaron estimaciones de SLE, CL, SG, y seguridad. Los pacientes que reciben Nimotuzumab combinado a QRT tienen un beneficio de 31% en SLP: 60,3 meses (grupo experimental) frente a 21 meses (grupo control) (HR 0,69;  $p = 0,004$ ). La tasa de SLP a dos 2 años fue 61,8 % (grupo experimental) frente a 50,1 % (grupo control), mientras que el índice de riesgo de SLP para pacientes con cánceres orofaríngeos con p16

negativos fue 0,54. La adición de Nimotuzumab produjo un beneficio constante en todos los subgrupos analizados. En un análisis post hoc, el beneficio de Nimotuzumab se observó incluso en pacientes que recibieron una dosis acumulativa de cisplatino  $\geq 200 \text{ mg/m}^2$  (HR: 0,73;  $p = 0,036$ ). La frecuencia de eventos adversos fue similar en los 2 grupos.<sup>(16)</sup>

Otros anticuerpos monoclonales contra el R-EGF se han evaluado en ensayos clínicos 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, y han fracasado en obtener beneficios en las principales variables principales de respuesta analizadas.<sup>(23,24)</sup> El estudio fase III RTOG 0522 evaluó la hipótesis que agregar cetuximab a radioterapia más cisplatino ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) mejoraría la SLP. La adición de cetuximab no aumentó SLP, SG, CL, o metástasis a distancia. El régimen causó efectos adversos más graves, que tuvieron un impacto negativo sobre el cumplimiento de la radioterapia, se neutraliza cualquier beneficio potencial en el control tumoral.<sup>(23)</sup> En Concert 1, 153 pacientes fueron aleatorizados a recibir quimioradioterapia o panitumumab más quimioradioterapia. No se encontraron diferencias en CL, SLP, y SG entre los dos brazos. Reacciones adversas severas y muy graves (disfagia, mucositis y radiodermatitis) fueron más frecuentes en el grupo de panitumumab.<sup>(24)</sup>

Teniendo en cuenta lo anterior, el tratamiento con Nimotuzumab puede añadir un beneficio clínico en comparación a otros anticuerpos monoclonales de su clase tanto en términos de supervivencia, control local, como de seguridad.<sup>(21)</sup> No obstante, si se comparan los resultados obtenidos por los estudios clínicos realizados en Cuba en relación con el desarrollado en India en el mismo subgrupo de pacientes, se observa que este último, es más eficiente, pues logra una efectividad superior tanto en término clínico como económico.

En el mundo, cada vez, es mayor la necesidad de generar AIP junto con análisis de costo-efectividad y costo-utilidad. Muchos países de Europa y Norte-América exigen de forma explícita la realización de AIP en las normas que se precisan para la financiación pública de medicamentos, ya que son considerados como un elemento necesario para la toma de decisiones que van a complementar a los

estudios de evaluación económica. Ambas evaluaciones en conjunto, son una herramienta de gran utilidad para el decisor en el sector sanitario a la hora de asignar de la mejor manera los limitados recursos disponibles con que cuenta el sistema.<sup>(19,25)</sup>

Un AIP es la estimación de costos financieros netos que le representarían a una institución, SNS, pagador o financiador dar cobertura a una determinada intervención. Este análisis se puede hacer tomándose como base diferentes esquemas de tratamientos (como el realizado en la presente investigación), para optimizar los limitados recursos que tiene el sistema sanitario en la búsqueda de estrategias clínicas eficientes.<sup>(25)</sup> El esquema de tratamiento denominado B, de curso corto de administración de Nimotuzumab, logró un costo evitado que oscila entre diez y sesenta millones de pesos cubanos, incluso solo con el ahorro monetario obtenido en los dos primeros años, es posible alcanzar cobertura del 100 % de penetración teóricamente planteada con el esquema para el quinto año. Estos valores no son despreciables, sobre todo en un momento actual donde la situación epidemiológica ha aumentado la demanda de recursos, mientras que la disponibilidad de los mismos cada vez es más limitada.

Lo anterior ayudaría a hacer más asequible el fármaco a las instituciones de salud, ya que el gasto en medicamentos es elevado y muy fundamentalmente, los fármacos oncológicos. Esto permitiría un porcentaje mayor de cobertura para todo paciente que lo necesite; facilita equidad en la población tributaria al tratamiento con el mismo. Además, permitiría a los decisores en salud reubicar y utilizar parte del presupuesto destinado anteriormente a las compras del fármaco, en otras necesidades de saludes crecientes y no satisfechas, presentes en la población cubana.

Los AS son necesarios para complementar los AIP, ya que permiten evaluar cómo cambian los resultados en función de modificaciones en las principales variables. Puede definirse como una técnica de evaluación de incertidumbre, que se utiliza para comprobar el grado de estabilidad de resultados en un análisis y hasta qué punto pueden ser afectadas las variables principales o las estimaciones efectuadas, cuando se modifican estas dentro de unos límites razonables.<sup>(19)</sup> Se decidió realizar el tipo determinístico ya que evalúa la solidez de resultados del

análisis económico, modifica las variables más relevantes de análisis en un rango fijo de valores, sin asociarles una distribución probabilística, y univariante, porque se modifica únicamente el valor de un parámetro cada vez.<sup>(19,25)</sup>

De acuerdo a las variaciones efectuadas en las variables costo de Nimotuzumab y población diana; se observó que la variación en esta última, fue el cambio que más influenció al comparar los valores obtenidos con el caso base. Lo anterior se obtuvo para ambos esquemas. Por lo tanto, sería el parámetro que más incidiría en el presupuesto destinado a sufragar esta terapia. Se debe prestar atención a variaciones mayores para reducir su incertidumbre y, por tanto, su efecto en los resultados alcanzados.

### **Alcance y limitaciones del impacto presupuestal realizado**

Al no tener disponibilidad de datos epidemiológicos desglosados de la totalidad de pacientes reportados al RNC de CCC por etapas clínicas y aquellos que presentan una recurrencia o enfermedad metastásica evolutiva, así como la no información de cobertura actual del fármaco no permite hacer una estimación más exacta en las variables que pueden influenciar en el impacto presupuestario. En el futuro, la industria debería coordinar con el MINSAP, la información sobre la demanda interna del fármaco para tener una idea del potencial de venta interno.

Otras estrategias de tratamiento se han incorporado en el manejo de pacientes de CCC en estadios localmente avanzados (como los esquemas de inducción) que deberán ser evaluados desde el punto de vista económico y que no han sido contemplados en la presente investigación, pero de igual forma, reportan beneficios clínicos con la adición de Nimotuzumab.<sup>(26)</sup> También se debe analizar y comparar el impacto clínico y económico de la administración de cisplatino en esquemas semanales o trisemanales combinado a Nimotuzumab, si se tiene en cuenta los óptimos resultados clínicos, que incluye seguridad, obtenidos en estudios en los que se emplean estos esquemas sin la utilización de un antagonista de R-EGF.<sup>(27,28)</sup>

Por otra parte, el AIP se calculó en el contexto de la reorganización que incluye medidas de política fiscal y monetaria. Esto presupone que se debe

recalcular cuando los ajustes microeconómicos de la economía nacional culminen y las fichas de costos, así como, las bases de datos sean actualizadas.

La adición de Nimotuzumab (en pautas de administración más cortas) a la terapia estándar establecida en Cuba para el tratamiento de pacientes con CCC de histología escamosa en estadios localmente avanzados y/o irresecables aumenta la supervivencia con un excelente perfil de seguridad y eficiencia desde el punto de vista económico. El Nimotuzumab, al ser catalogado como medicamento de alto costo, necesita un monto monetario elevado para dar cobertura de 100 % a todo paciente que lo precise en esta localización y escenario clínico. Por tanto, se debe encontrar un punto de confluencia entre equidad, eficiencia y presupuesto disponible. El modelo empleado en el presente estudio puede servir de ejemplo de cómo las evaluaciones económicas en salud pudieran ser útiles en los análisis de incorporación de nuevos fármacos oncológicos tanto nacionales como importados en el SNS.

## 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. 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>.
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba 2019. MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud: La Habana. 2020 [acceso 30/05/2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/AnuarioElectrónico-Español-2019-ed-2020.pdf>

4. Galán Y, Iglesias Y, Kindelan G, Planas S, Fernández LM. Incidencia de cáncer en Cuba en el 2016. *Rev Cub Oncol*. 2020 [acceso 30/05/2021];18(3):e\_46. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/46/36>
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. Van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. A critical systematic review of budget impact analyses on drugs in the EU countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12:33-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40258-013-0064-7>.
9. Faleiros DR, Alvare J, Almeida AM, Eloisa de Araujo V, Andrade EIG, Godman B, et al. Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(2):257-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2016.1159958>.
10. Godman B, Bucsics A, Vella Bonanno P, Oortwijn W, Rothe CC, Ferrario A, et al. Barriers for access to new medicines: searching for the balance between rising costs and limited budgets. *Front Publ Health*. 2018;6:328. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2018.00328>.
11. Suárez G, Bencomo A. Nimotuzumab, inmunoterapia eficaz para el tratamiento de tumores epiteliales malignos. *Biotechnología Aplicada*. 2014;31:150-8.
12. 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 Biol Ther*. 2010;9(5):343-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/cbt.9.5.10981>

13. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/cbt.10.7.12793>.
14. Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED). Nimotuzumab. Resumen de las características del producto. 2020 [acceso 30/05/2021]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/registro/rcp/cimaherr-nimotuzumab>
15. Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. En: Calvo Barbado DM, Delgado Martínez I, editores. Formulario nacional de medicamentos. 4th ed. La Habana: ECIMED; 2014.
16. 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>.
17. 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. México DF: Dirección General Adjunta de Priorización. 2017 [acceso 23/05/2021]. 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)
18. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014;17(1):5-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>.
19. Mauskopf J, Earnshaw SR, Brogan A, Wolowacz S, Brodtkorb TH. Budget-Impact Analysis of Health Care Interventions. A practical guide. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017.
20. Viada C, 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. *Rev Bionatura.* 2020;5(1):1056-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2020.05.01.8>.

21. Crombet-Ramos T, Mestre-Fernández B, Mazorra-Herrera Z, Iznaga-Escobar N. Nimotuzumab for patients with inoperable cancer of the head and neck. *Front Oncol.* 2020;10:817. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00817>
22. 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.
23. 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>
24. 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).
25. 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. Barcelona: Departament de Salut. Servei Català de la Salut. 2014 [acceso 10/05/2021]. Disponible en: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/gaeip\\_publica\\_castellano\\_octubre2014\\_catsalut.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/gaeip_publica_castellano_octubre2014_catsalut.pdf)
26. Koramati SL, Sarathy V, Varayathu H, Thomas BE, Naik R. Addition of Nimotuzumab to standard TPF regimen in locally advanced head and neck cancer: a single institutional study. *J Oncol.* 2021;2021:6641963. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6641963>.
27. Mohamed A, Twardy B, Zordok MA, Ashraf K, Alkhoder A, Schrapp K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with weekly versus triweekly cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: comparative analysis. *Head Neck.* 2019;41:1490-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.25379>

28. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, Tahara M, Prabhash K, Noronha V, et al. Low-Dose vs. high-dose cisplatin: lessons learned from 59 chemoradiotherapy trials in head and neck cancer. *Front Oncol.* 2019;9:86. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00086>.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Leslie Pérez-Ruiz:* Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

*Jorge Luis Soriano-García:* Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

*Mauricio Mijail Rodríguez-Mendoza:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*Herman Soto-Molina:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*Yaima Galán-Álvarez:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*Carmen Elena Viada-González:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*Ileana Sonia Fernández-Hernández:* Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

*Manuel Miguel Collazo-Herrera:* Conceptualización, análisis formal, metodología, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.