

## Factibilidad económica de combinación de interferones para tratar carcinoma renal avanzado o metastásico

### Economic Feasibility of Interferon Combination to Treat Advanced or Metastatic Renal Carcinoma

María Margarita Ríos Cabrera<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0259-3730>

Iraldo Bello Rivero<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0154-9137>

Javier Cruz Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7849-4050>

<sup>1</sup>Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Arnaldo Milián Castro. Santa Clara, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [mariamrc@infomed.cu](mailto:mariamrc@infomed.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma de células renales es una neoplasia en incremento de incidencia y mortalidad a nivel mundial. La combinación de interferones alfa y gamma producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología es una opción terapéutica en desarrollo para esta enfermedad. Los costos crecientes de la atención sanitaria llevan a la búsqueda de tratamientos con eficacia y seguridad demostrada y que resulten viables desde la perspectiva económica.

**Objetivo:** Demostrar la factibilidad económica de la combinación de interferones frente a un grupo control y frente a las terapias empleadas en el mundo para el cáncer renal.

**Métodos:** Se realizó un análisis económico de tipo costoefectividad, se utilizaron los datos clínicos generados prospectivamente durante una investigación clínica para determinar eficacia y seguridad de una combinación de interferones, diseñada

en Cuba, para el tratamiento de tumores avanzados o metastásicos de riñón. Los comparadores empleados fueron las alternativas terapéuticas consideradas en la literatura como efectivas para esta enfermedad y el grupo de control histórico. Se realizó búsqueda en las bases de datos Medline (PubMed), Google académico, Web of Science y otros, se priorizaron artículos publicados entre 2018 y 2021. La revisión para los comparadores se ejecutó con los descriptores: cáncer renal, inmunoterapia, terapia dirigida y en español, inglés, francés, alemán y portugués.

**Resultados:** La intervención sanitaria para cáncer renal avanzado o metastásico con mejor relación coste-efectividad media y coste-efectividad incremental y, por lo tanto, la más eficiente y factible resultó la combinación de interferones, seguido del interferón alfa y de la terapia con everolimus.

**Conclusiones:** La investigación realizada en el estudio de beneficio económico arroja factibilidad para el empleo de la combinación de interferones, al compararlo con las terapias establecidas globalmente para tratar estos pacientes, el producto en estudio generó el costo más bajo por cada mes de vida salvado.

**Palabras clave:** cáncer renal, inmunoterapia, terapia dirigida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Renal cell carcinoma is a neoplasm in increasing incidence and mortality worldwide. The combination of alpha and gamma interferons produced by the Center for Genetic Engineering and Biotechnology is a therapeutic option under development for this disease. The increasing costs of health care lead to the search for treatments with proven efficacy and safety that are feasible from an economic perspective.

**Objective:** To demonstrate the economic feasibility of the combination of interferons versus a control group and versus therapies used worldwide for renal cancer.

**Methods:** A cost-effectiveness economic analysis was carried out using clinical data generated prospectively during a clinical investigation to determine efficacy and safety of a combination of interferons, designed in Cuba, for the treatment of

advanced or metastatic kidney tumors. The comparing indicators used were the therapeutic alternatives considered in the literature as effective for this disease and the historical control group. A search was performed in the databases Medline (PubMed), Google academic, Web of Science and others, articles published between 2018 and 2021 were prioritized. The review for said indicators was executed with the descriptors: renal cancer, immunotherapy, targeted therapy and in Spanish, English, French, German and Portuguese.

**Results:** The health intervention for advanced or metastatic renal cancer with the best mean cost-effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio and, therefore, the most efficient and feasible resulted in the combination of interferons, followed by interferon alpha and everolimus therapy.

**Conclusions:** The research conducted in the economic benefit study yields feasibility for the use of the interferon combination, when compared to globally established therapies to treat these patients, the product under study generated the lowest cost per month of life saved.

**Keywords:** renal cancer; immunotherapy; targeted therapy.

Recibido: 30/06/2022

Aceptado: 09/04/2023

## Introducción

En las últimas décadas se han producido grandes avances en la tecnología médica, repercutiendo estos de manera directa en los enfermos y en la sociedad en general. En el campo de los medicamentos los avances han sido paralelos, pero los recursos económicos no son ilimitados, por lo que se intentan aplicar medidas de contención del gasto sanitario general y del gasto en medicamentos en particular.

La economía de la salud evalúa la relación entre salud y sus determinantes sociales y económicos, se ocupa de estudiar la oferta y la demanda de cuidados de salud y

mide los recursos necesarios para ofrecer determinados servicios y analiza las distintas alternativas para suministrarlos. También valora los servicios de salud desde una perspectiva macroeconómica y analiza el grado de eficiencia y equidad que alcanza el sistema sanitario a partir de unos recursos que, por definición, son limitados.<sup>(1)</sup> La fármacoeconomía estudia los costes y beneficios de los tratamientos y tecnologías médicas. Combina la economía, la epidemiología, el análisis de decisiones y la bioestadística. Los costos de la atención se suelen clasificar en cuatro tipos: costes médicos directos (personal sanitario, gastos hospitalarios, medicamentos, etcétera); costes no médicos directos, que son los necesarios para recibir atención médica; costes indirectos, que son los de morbilidad por la enfermedad, y costes intangibles, que son los correspondientes al dolor y el sufrimiento causados por la enfermedad.<sup>(1,2)</sup>

Todos los resultados que se obtienen en la evaluación económica de medicamentos, referidos en términos de eficacia, efectividad y disponibilidad, llevan al término de eficiencia, el cual queda definido como el beneficio de la utilización de un medicamento y unos costes mínimos razonables.<sup>(1,3)</sup>

Se pueden comparar dos o más medicamentos, así como intervenciones sanitarias. En las alternativas utilizadas se determinan tanto los costes como los resultados obtenidos. La medida de los costes representa el valor monetario en la utilización de los recursos.

En fármacoeconomía existen cuatro tipos principales de análisis:

- Coste beneficio: Se compara el coste de una intervención médica con el beneficio que produce. Tanto los costes como los beneficios son medidos con las mismas unidades monetarias, lo que constituye una de sus principales limitantes. Además, plantea numerosos problemas éticos derivados de asignar valores monetarios a los resultados del tratamiento.<sup>(4,5,6)</sup>
- Coste-efectividad: Compara los costes de una intervención en términos monetarios con su efectividad, medida en términos clínicos

(número de muertes evitadas o cambio en una variable clínica intermedia). Los resultados se presentan como una razón entre costes y efectos clínicos (por ejemplo, en dólares por vida salvada). Se deben comparar incrementos de costes totales y de efectividad clínica de un nuevo tratamiento con los del tratamiento convencional.<sup>(7,8,9)</sup>

- Coste-utilidad: Los costes de una intervención son medidos y expresados en unidades monetarias, y los resultados son medidos como la ganancia de los pacientes con el tratamiento médico, considerada una valoración subjetiva. Se requiere, por lo tanto, que se asigne un valor, denominado utilidad, a los resultados globales del tratamiento. Los valores de utilidad se usan para crear un criterio o escala de medición de resultados, ajustados por la calidad (por ejemplo, con una escala de 0 a 10 en la que 0 fuera el peor estado de salud imaginable y 10 el correspondiente a una salud perfecta). Uno de los principales retos del análisis coste-utilidad es el desarrollo y la validación en cada caso de sistemas de valoración por el paciente, razón por la que se han creado diversos instrumentos, como escalas de calidad de vida y bienestar.<sup>(5,10,11)</sup>

- Identificación de costes: Enumera los costes necesarios para la atención médica e ignora los resultados. Sirve para determinar los costes de maneras alternativas de dar un servicio. Los resultados se expresan en términos de coste por unidad de servicio prestado. Este análisis solo es adecuado cuando se sabe que los resultados del tratamiento o su efecto son equivalentes.

Los cuatro tipos de análisis miden los costes de los cuidados de salud, pero difieren entre sí en la medida y la expresión de los beneficios obtenidos con estos cuidados. Se pueden producir cuatro tipos de resultados:<sup>(2)</sup> mejoría del resultado a un coste menor (variante ideal), resultados peores a menor coste (variante que deberá ser rechazada), mejoría del resultado a un mayor coste o empeoramiento de resultados con incremento del coste.

El gasto público en sanidad en Cuba en el 2017 fue de 8980,3 millones de euros, 10 145 millones de dólares, con lo que representó un 15,87 % del gasto público total y un 10,47 % del producto interno bruto (PIB). El gasto público per cápita en sanidad fue de 782 euros por habitante. En solo cinco países de América, Canadá, Costa Rica, Cuba, Estados Unidos de América y Uruguay el gasto público sanitario está por encima de 6 % del PIB. En 2017, Cuba se mantuvo en la misma posición en el *ranking* de países por importe invertido en sanidad, en el puesto 39. En cuanto a su proporción respecto al PIB, ha mantenido su posición en el tercer puesto.<sup>(12,13)</sup>

Más del 90 % de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30 %. El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2019 ascendió a USD 1,22 billones.<sup>(14,15)</sup>

Los costos crecientes en la asistencia sanitaria oncológica obligan a buscar nuevas alternativas de atención que los disminuyan y aumenten la eficiencia. Depende, fundamentalmente, del presupuesto disponible y de comparar con los beneficios de otras acciones posibles en el ámbito sanitario para poder priorizar. En la búsqueda del mayor beneficio para la sociedad en su conjunto, siempre se debe priorizar aquellas acciones en donde la asignación de la misma cantidad de recursos reporta mayores beneficios en términos de salud. El incremento del número, la complejidad y el costo de los fármacos utilizados para tratar pacientes con diagnóstico de cáncer hace imprescindible el uso de las evaluaciones fármaco-económicas en los tratamientos oncoespecíficos o de soporte.

El carcinoma de células renales (CCR) ha experimentado un incremento llamativo en las últimas décadas y supone el 80-85 % de los tumores malignos renales. Es el más agresivo de los cánceres urológicos, representa un 3 % de los tumores del adulto<sup>(16,17)</sup> y constituye la sexta causa de muerte por cáncer (95 000 decesos anuales en el mundo).<sup>(18)</sup> Las terapias dianas que han sido aprobadas por la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) para su uso en los CCR metastásicos (CCRm) incluyen inhibidores de receptores de proteínas tirosina quinasa (sorafenib,

sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib), anticuerpos monoclonales (bevacizumab), inhibidores de la proteína mTOR serina-treonina-quinasa controladora de la multiplicación celular (temsiromilus, everomilus), los inhibidores de puntos de control inmunitario (nivolumab, pembrolizumab, avelumab, ipilimumab) y las citoquinas.<sup>(19)</sup>

Existe poca o ninguna disponibilidad en Cuba de las terapias de segunda o tercera línea que se emplean en el mundo para el tratamiento de pacientes con cáncer renal de estadio avanzado o metastásico. Desde el 2009, en el Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, se ejecuta un proyecto de investigación para evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de una combinación de interferones alfa y gamma producidas por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, en pacientes con tumores renales en estadios avanzados sin otras opciones terapéuticas disponibles. Dicho estudio contempla un análisis de factibilidad económica de tipo costo-efectividad. La producción de fármacos cubanos, que respondan de modo eficaz a parámetros de supervivencia y factibilidad económica en enfermedades sin opciones terapéuticas, constituye una estrategia gubernamental para reducir importaciones y mejorar la oferta de salud a los pacientes nacionales e internacionales.

Se pretende demostrar la factibilidad económica de la combinación de interferones frente a un grupo control y frente a las terapias empleadas en el mundo para el cáncer renal.

## Métodos

Se realizó un análisis económico de tipo costo-efectividad, que es una de las formas de análisis más usado en la evaluación de tecnologías sanitarias. Se utilizaron los datos clínicos generados prospectivamente durante una investigación clínica, diseñada para determinar la eficacia y seguridad de empleo de una combinación de interferones diseñada en Cuba, en el tratamiento de tumores avanzados o metastásicos de riñón. Se trató de una investigación longitudinal prospectiva, donde

se comparó la combinación de interferones con un control histórico ejecutado en la misma institución de salud y enfermedad. Se realizó en el Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Arnaldo Milián Castro de la provincia Villa Clara. Se enmarcó temporalmente desde mayo de 2009 a diciembre de 2020.

El estudio se realizó con pacientes que presentaban carcinoma renal avanzado o metastásico, se consideró la muestra intencional, consistente en series de casos consecutivos en las cuales la inclusión de los pacientes se ejecutó siguiendo criterios estrictos de inclusión y exclusión. Se incluyeron 56 enfermos: grupo experimental (combinación de interferones) 32 pacientes y grupo control histórico (interferón alfa) 24 casos. Se empleó como control histórico un estudio de tratamiento de carcinoma renal de células claras con interferón alfa. La inclusión de pacientes en el grupo control histórico se realizó desde el 2009 al 2011, y en el grupo experimental de 2011 a 2016.

Variable independiente: Administración de 7 MUI de combinación de interferones alfa y gamma endovenosa en un volumen de 5 mL dos veces por semana, por cuatro semanas durante la fase de inducción. En la fase de mantenimiento se administró 3,5 MUI de la combinación, con igual frecuencia. El tratamiento se mantuvo mientras fue tolerado por el paciente, o en tanto no sucediera alguna causa de interrupción.

### **Análisis de costoefectividad**

Se llevó a cabo una evaluación económica completa del tipo costo efectividad (CE), tomando como medida de efectividad la supervivencia global (SG) en meses de los pacientes tratados. Los resultados se expresaron bajo la relación costo efectividad media (CEM) y costo efectividad incremental (CEI). La perspectiva adoptada en el estudio fue la correspondiente a un proveedor de servicios de salud pública. El horizonte temporal para este análisis fue de 12 meses, compatible con el modelo propuesto adoptado, y consistente con el tiempo promedio de SG para estas enfermedades registrado en la literatura, por tanto, no se utilizó la tasa de descuento.



La SG se estableció a los 12, 24 meses y al cierre del estudio, se calculó del total de pacientes que recibieron tratamiento, el porcentaje de pacientes vivos a los 12, 24 meses y al fin de la investigación, a partir del diagnóstico y del inicio de tratamiento por grupo.

Los comparadores empleados fueron las alternativas terapéuticas consideradas en la literatura como efectivas para esta enfermedad y el grupo de control histórico. El parámetro de efectividad para cada uno de los comparadores se obtuvo haciendo una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed) y Cochrane, se seleccionaron las fuentes de información de efectividad teniendo en cuenta: nivel de evidencia I o II de acuerdo con el tipo de diseño, el poder, el grado de confiabilidad, el tamaño de muestra y la tasa de discontinuación, estándar equiparable de efectividad y descripción del resultado más favorable para cada fármaco. En consecuencia, con la efectividad reportada, se especifica la dosis correspondiente para cada medicamento. Se asumieron como costos el precio de compra de los medicamentos en el mundo, sin contemplar los costos por manejo de los eventos adversos de cada molécula ni los costos del paciente o de la sociedad debidos a la pérdida de productividad.

El CEM se interpretó como el costo adicional que se debe pagar para obtener una unidad del beneficio y se expresa como el cociente que se obtiene al dividir el coste neto de la intervención por su beneficio neto o efectividad. Se consideró una variable cuantitativa continua.

El CEI representó el costo adicional en el que se debe incurrir para obtener una unidad adicional de efectividad entre un esquema y otro. Se presentaron como la razón entre la diferencia en el costo de dos posibles intervenciones y la diferencia en su efecto. Es decir, los costos de la mezcla de interferones menos los costos del comparador, sobre los beneficios de esta menos los beneficios del comparador. Se consideró una variable cuantitativa continua.

Se realizó una evaluación económica completa, se compararon los efectos sobre la salud y sobre los recursos de varias opciones de tratamiento. Los efectos sobre los recursos o costos se valoraron en unidades monetarias, y los efectos sobre la salud

en unidades naturales de efectividad, supervivencia global en meses en el caso específico de este estudio. Fue condición indispensable que los efectos de los tratamientos se midieran en la misma unidad de efectividad en las diferentes alternativas. La principal ventaja de este análisis es la posibilidad de expresar los resultados en las mismas unidades usadas en investigaciones clínicas o en la práctica diaria.

Para el análisis estadístico se empleó el *software* SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 20.0, que permitió la captura, almacenamiento y gestión electrónica de los datos recogidos en el CRD.

El proyecto de esta investigación fue sometido a revisión por el Consejo Científico Institucional y el Comité de Ética de la Investigación Clínica, quienes lo evaluaron desde el punto de vista científico, metodológico y ético. Se determinó que se ajustaba a la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial, Seúl 2008).<sup>(20)</sup> Este estudio y sus procedimientos se llevaron a cabo según lo normado en los códigos nacionales e internacionales de ética y regulaciones legales vigentes en Cuba (Normas de Buenas Prácticas Clínicas, CECMED 2001), así como en la Guía de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización. Quedó recogido el modo de protección de derechos y bienestar de los pacientes involucrados y se cumplió con las normas y requisitos mínimos establecidos para la obtención del consentimiento.

## Resultados

La tabla 1 muestra las fuentes de efectividad seleccionadas para el análisis de costos.

**Tabla 1** - Efectividad para costo

**Cáncer renal estadios avanzados**

Medicamento	No. de artículos revisados	Grado de evidencia de artículo seleccionado	Descripción de artículo seleccionado	Dosis	SG (meses)	Costo total (USD) ¥
Avastin/ Bevacizumab	6	1	Estudio AVOREN. <sup>(20)</sup> Tipo de estudio: Aleatorizado, controlado doble ciego, grupos paralelos, N: 649 con CR Células claras metastásico. HR: 0,91, IC 95 %: 0,76–110, $p = 0,3360$	10 mg/kg/cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable	23,3	80 263,6
Axitinib	8	1	Estudio NCT02639182. <sup>(21)</sup> Tipo de estudio: Aleatorizado, abierto, multicéntrico, N: 133 con CR metastásico. HR: 1,079; IC 95 %: 0,681-1,707; $p = 0,747$	5 mg dos veces al día hasta progresión o toxicidad inaceptable	15,4	74 669,1
Cabozantinib	6	1	Estudio NCT01865747. <sup>(22)</sup> Tipo de estudio: Aleatorizado, abierto, multicéntrico, N: 658 con CR avanzado. HR: 0,70; IC 95 %: 0,58 – 0,85; $p = 0,0002$	60 mg diario hasta progresión o toxicidad inaceptable	21,4	97 489,4
Pazopanib	7	1	Estudio: Análisis clínico y económico. <sup>(23)</sup> Tipo de estudio: retrospectivo, multicéntrico, N: 522 con CR avanzado, HR: 0,83, IC 95 %: 0,72-0,97; $p = 0,016$	800 mg diario hasta progresión o toxicidad inaceptable	18,2	419129,4
Sorafenib	9	1	Estudio NCT02627963. <sup>(24)</sup> Tipo de estudio: Aleatorizado, controlado abierto, grupos paralelos, N: 350 con CR avanzado. HR: 0,99; IC 95 %: 0,76 – 1,29; $p = 0,05$	400 mg dos veces al día en ciclos de seis semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable	19,7	52 324,2
Sunitinib	8	1	Estudio: Análisis clínico y económico. <sup>(23)</sup> Tipo de estudio: retrospectivo, multicéntrico, N: 522 con CR avanzado. HR: 0,83, IC 95 %: 0,72-0,97; $p = 0,016$	50 mg diario por 9 ciclos de 4 semanas hasta toxicidad inaceptable	14,6	655072,0

Everolimus	7	1	Estudio NCT01865747. <sup>(22)</sup> Tipo de estudio: Aleatorizado, abierto, multicéntrico, N: 658 con CR avanzado, HR: 0,70; IC 95 %: 0,58 – 0,85; $p = 0,0002$	10 mg diario hasta progresión o toxicidad inaceptable	16,5	27 035,3
Temsirolimus	6	1	Estudio NCT00065468. <sup>(25)</sup> Tipo de estudio: Aleatorizado, abierto, multicéntrico, N: 626 con CR metastásico, HR: 0,73; IC:95 %: 0,58 – 0,92; $p = 0,008$	25 mg semanal hasta progresión o toxicidad inaceptable	19,3	56 227,2
Interleucina	5	1	Estudio PMID: 10685660. <sup>(26)</sup> Tipo de estudio: Aleatorizado, abierto, multicéntrico, N: 255 con CR metastásico. HR:0,87; IC: 95 % 0,61-1,23; $p = 0,428$	18 MUI cada 8 horas hasta 9 dosis o hasta toxicidad inaceptable	17,1	32 130,0
Nivolumab	8	1	Estudio NCT01668784. <sup>(27)</sup> Tipo de estudio: Aleatorizado, abierto, multicéntrico, N: 221 con CR metastásico. HR: 0,73; IC:98,5 % 0,57-0,93; $p = 0,0018$	240 mg cada 2 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable	16,3	103 455
Interferón alfa	9	1	Estudio IIC-RD-EC0108. <sup>(28)</sup> Tipo de estudio: Aleatorizado, abierto, multicéntrico N: 40 con CR avanzado o metastásico. IC 95 % 62,1- 96,7 $p = 0,451$	3 MUI 1ra semana, 5 MUI 2da semana, 10 MUI a partir de la 3ra semana hasta el 1er año de tratamiento, y 5 MUI hasta el 2do año de tratamiento	32,6	40,560

¥ Tasa de cambio de € a USD de 1,21 el 24 de febrero de 2021. Todos los costos se refieren de la página web VADEMECUM España 2021 [acceso 24/02/2021]. Disponible en: <http://www.vademecum.es>

La tabulación de costoeffectividad medio y costeeffectividad incremental se recogieron en la tabla 2. Los esquemas de tratamiento evaluados son compuestos por medicamentos genéricos, de los cuales solo el interferón alfa y la combinación de interferones son de fabricación nacional, los costos de los tratamientos se estimaron multiplicando el costo unitario del medicamento por la unidad de

presentación, por la dosis recomendada antes de un ciclo de tratamiento, por un año de tratamiento.

**Tabla 2** - Análisis de costoefectividad medio y costeefectividad incremental para cáncer renal avanzado. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario Arnaldo Milián Castro, 2009/2020

Opciones terapéuticas	Costo USD	SG (meses)	CEM o Costo / mes de vida salvado	CEI
Bevacizumab	80 263,6	23,3	3444,78	-425,16 (dominada)
Axitinib	74 669,1	15,4	4850,59	-352,54 (dominada)
Cabozantinib	97 489,4	21,4	4555,57	-1396,23 (dominada)
Pazopanib	419 129,4	18,2	23029,08	-3219,33 (dominada)
Sorafenib	52 324,2	19,7	2656,05	-177,51 (dominada)
Sunitinib	655 072,0	14,6	44867,94	-5027,17 (dominada)
Everolimus	27 035,3	16,5	1638,50	34,08
Temsirolimus	56 227,2	19,3	2913,32	-209,6 (dominada)
Interleucina	32 130,0	17,1	1878,94	-7,64 (dominada)
Nivolumab	103 455	16,3	6346,93	-509,31 (dominada)
Interferón alfa	40 560	32,6	1244,17	-88,21 (dominada)
Mezcla de interferones	31 200	138,7	224,9	

## Discusión

El costo de un año de tratamiento con la combinación de interferones resultó inferior a todos los costes para igual tiempo evaluados en el estudio, exceptuando al everolimus. Por otro lado, la efectividad, evaluada como meses de supervivencia global, alcanzada con el producto de investigación, fue mayor que todas las descritas: 8,5 veces superior a la reportada con sorafenib y nivolumab, y 8,1 veces superior a las planteadas para el pazopanib y la interleucina. En posiciones de efectividad un poco mejores se encuentran el sunitinib y el avastin, la mezcla de interferones fue 3 veces superior a la reportada por estos fármacos.

El CEM obtenido se interpretó como el costo adicional que se debe pagar para obtener una unidad del beneficio. En general, las intervenciones con CEM bajos son costoefectivas (eficientes), ya que tienen un menor coste por cada unidad de beneficio neto o efectividad que producen. Por otro lado, las intervenciones con CEM altos son menos eficientes. El CEM más eficiente resultó el de la mezcla de interferones, seguido del interferón alfa y de la terapia con everolimus.

Desde la perspectiva social, los conceptos de utilidad terapéutica y grado de innovación de los nuevos medicamentos deben ser referidos al valor social añadido por los mismos respecto a las alternativas de tratamiento disponibles y los costes añadidos que comporten, esto es, a su relación CEI. Como pudo observarse, en diez análisis de CEI el resultado es negativo, algo infrecuente que sucedió porque la combinación de interferones resultó menos costosa que las oficialmente empleadas a nivel internacional. Este resultado no es usual en el mundo farmacéutico globalizado; como regla, un nuevo fármaco es más costoso que el anterior, pese al estrecho margen de eficacia o utilidad que en ocasiones presenta la mayoría. Por tal razón, dichas estrategias terapéuticas con CEI negativo se consideraron “dominadas”, más costosas y menos efectivas. Al ser estos tratamientos mutuamente excluyentes, o sea, la administración de una de estas terapias no se recomienda de forma concomitante con otra, se debería elegir la que ofrece un CEI menor. Adicionalmente, la alternativa terapéutica con la mezcla de interferones es más efectiva en función de la supervivencia global, lo que la haría la más eficiente (mejor razón de costo efectividad incremental) y por lo tanto “dominante” frente a las demás.

Se han ejecutado varios análisis de costoefectividad y costoutilidad en tratamientos de primera línea para pacientes con cáncer renal. Un estudio de sunitinib frente a interferón alfa en Colombia, se demostró una diferencia a favor del sunitinib de 13,47 millones, con una efectividad superior en 0,23 años libres de progresión, un incremento de 0,05 años de vida y a un aumento en años de vida ajustada por calidad (AVAC) de 0,07, las razones de costoefectividad incremental y de costoutilidad incremental fueron negativas.<sup>(29)</sup> En un análisis en España, el

costoefectividad incremental del sunitinib respecto al temsirolimus en primera línea, calculado sin ajustar por la calidad de vida, fue de 11 206,6 euros por año de vida ganado.<sup>(30)</sup> Un estudio en China comparó la terapia de sunitinib frente a la combinación de nivolumab más ipilimumab en cáncer renal avanzado, donde nivolumab más ipilimumab ganó 0,70-0,76 AVAC en comparación con sunitinib.<sup>(31)</sup> En Estados Unidos de América, un estudio de 2018 evalúa rentabilidad de nivolumab frente a everolimus, y obtuvo la relación costoutilidad incremental de 51,714 USD por AVAC ganado para nivolumab versus everolimus, y una relación costoefectividad incremental de 44,576 USD por año de vida ganado para nivolumab versus everolimus.<sup>(32)</sup> En 2019, Brasil presentó un estudio que compara los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK), sunitinib y pazopanib, y obtuvieron resultados comparables de costo y efectividad en ambos tratamientos, pero con un perfil de seguridad superior para el pazopanib.<sup>(33,34)</sup> Los resultados de este estudio se consideran superiores.

### **Limitaciones del estudio**

La evaluación económica necesita considerar una diversidad de entornos de salud para una fácil transferencia de costos entre diferentes regiones. Únicamente se consideraron los precios ajustados a la Comunidad Europea y referidos a un único material de consulta, pero se conoce que los precios de los medicamentos varían entre las diferentes regiones, debido a la asequibilidad local y al esquema de evaluación del mercado. Las dosis de los comparadores y, por consiguiente, el costo total, está contemplado para un peso corporal normal, y está demostrado que el peso es uno de los más fuertes indicadores de sensibilidad en los modelos de tratamiento. Este estudio no pudo rastrear completamente el curso natural de la enfermedad en el mundo real para los comparadores, por lo que pudieran no estar adecuadamente reflejados la eficacia y el consumo de recursos en la rutina clínica. En conclusión, la investigación realizada en el estudio de beneficio económico arroja factibilidad para el empleo de la combinación de interferones, al compararlo con las

terapias establecidas globalmente para tratar estos pacientes, el producto en estudio generó el costo más bajo por cada mes de vida salvado.

## Referencias bibliográficas

1. Paladino JM. La evaluación económica de medicamentos y la farmacoeconomía. 2016 [acceso 20/01/2021]. Disponible en: <https://fundanest.org.ar/wp-content/uploads/2016/07/ZZ-Modulo-Farmacoeconomia-1.doc>
2. Lauer JA, Morton A, Culyer AJ, Chalkidou K. What counts in economic evaluations in health?: benefit-cost analysis compared to other forms of economic evaluations. Phoenix: World Health Organization; 2020 [acceso 20/01/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335899>
3. Silva EP, Guerra LD. Revisão integrativa: intercambialidade e aspectos farmacoeconômicos dos medicamentos biossimilares. J Manag Prim Health Care. 2019 [acceso 20/01/2021];11(1). Disponible en: <https://jmphc.com.br/jmphc/article/view/747>
4. Solano S, Francisco de Paula JF. Análisis comparativo de costo-beneficio del implante TAVI vs. Cirugía de cambio valvular aórtico en la Fundación Cardiovascular de Colombia. Medicine. 2020 [acceso 20/01/2021];3(11). Disponible en: [https://www.semanticscholar.org/paper/An\\_%C3\\_%A1lisis-comparativo-de-costo-beneficio-del-TAVI-de-Solano-Paula/dc5a23434adc7ae559ccb5828435d51a0eff9e8a](https://www.semanticscholar.org/paper/An_%C3_%A1lisis-comparativo-de-costo-beneficio-del-TAVI-de-Solano-Paula/dc5a23434adc7ae559ccb5828435d51a0eff9e8a)
5. Xu H, Li Y, Du S, Zhang Q, Liu A, Sun J, *et al.* Cost–utility and cost–benefit analyses of school-based obesity prevention program. BMC Public Health. 2020;20(1608). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09718-x>
6. Park M, Jit M, Wu JT. Cost-benefit analysis of vaccination: a comparative analysis of eight approaches for valuing changes to mortality and morbidity risks. BMC Med. 2018.;16(139). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1130-7>
7. Bruijning-Verhagen P, van Dongen JAP, Verberk JDM, Pijnacker R, van Gaalen RD, Klinkenberg D, *et al.* Updated cost-effectiveness and risk-benefit analysis of two



infant rotavirus vaccination strategies in a high-income, low-endemic setting. *BMC Med.* 2018;16(168). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1134-3>

8. Yang CY, Chen YR, Ou HT, Kuo S. Cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonists versus insulin for the treatment of type 2 diabetes: a real-world study and systematic review. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(21). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01211-4>

9. Hammond A, Prior Y, Cotterill S, Sutton C, Camacho E, Heal C, et al. Clinical and cost effectiveness of arthritis gloves in rheumatoid arthritis (A-GLOVES): randomised controlled trial with economic analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(47). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03917-8>

10. Gajdoš O, Kamenský V, Doskočilová K, Caithamlová M, Kubátová I. Cost-utility analysis of cardiovascular outpatient rehabilitation care and spa treatment care for patients with heart disease. *Cost Eff Resour Alloc.* 2020;18(39). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00236-6>

11. Bring C, Kruse M, Ankarfeldt MZ, Brúnés N, Pedersen M, Petersen J, et al. Post-hospital medical respite care for homeless people in Denmark: a randomized controlled trial and cost-utility analysis. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(508). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05358-4>

12. Gálvez AM, González R, Álvarez M, Vidal MJ, Suárez NC, Vázquez M. Consideraciones económicas sobre la salud pública cubana y su relación con la Salud Universal. *Rev Panam Salud Pública.* 2018;42(e28). DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.28>

13. Gasto sanitario público. Datos macro de Cuba. Madrid: Expansión; 2021 [acceso 20/01/2021]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/estado/gasto/salud/cuba>

14. Sucasaca N. Eficiencia económica y validación farmacéutica en una unidad de mezclas oncológicas. [Tesis de Maestría en internet] Perú: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2018 [acceso 21/01/2021]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/9918>

15. Bero L, Chen YY, Moctar A, Hill A, Potashnik T, Saleh S, *et al.* Systematic reviews for the update of the WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. Phoenix: World Health Organization. 2020. [acceso 21/01/2021]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335704>
16. American Cancer Society. Acerca del cáncer de riñón. Atlanta: American Cancer Society. 2020 [acceso 20/02/2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/acerca/estadisticas-clave.html>
17. Álvarez IM, Polo Y, Zaragoza R, Sánchez IM. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con adenocarcinoma de células renales tratados con nefrectomía radical. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2020 [acceso 20/01/2021];45(6). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2335>
18. Casado P. Características epidemiológicas, formas de presentación y conducta terapéutica en los tumores renales. Rev. Cubana Urol. 2018 [acceso 20/01/2021];7(2). Disponible en: <http://revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/329>
19. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de riñón. Atlanta: American Cancer Society. 2021 [acceso 20/01/2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/tratamiento.html>
20. Mazzanti Di Ruggiero MA. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Rev. Col. Bioet. 2015;6(1). DOI: <https://doi.org/10.18270/rcb.v6i1.821>
21. Garcia J, Hurwitz H, Sandler A, Miles D, Coleman R, Deurloo R. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook, Cancer Treatment Reviews. 2020;86(10201). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>.
22. Kollmannsberger C, Choueiri T, Heng D, George S, Jie F, Croituro R, *et al.* A Randomized Phase II Study of AGS-16C3F Versus Axitinib in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. The Oncologist. 2021 [acceso

20/01/2022];26. Disponible en:

<https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/onco.13628>

23. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, *et al.* Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7). DOI: [http://doi:10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](http://doi:10.1016/S1470-2045(16)30107-3)

24. Vogelzang N, Pal S, Ghate S, Swallow E, Li N, Peeple M, *et al.* Clinical and Economic Outcomes in Elderly Advanced Renal Cell Carcinoma Patients Starting Pazopanib or Sunitinib Treatment: A Retrospective Medicare Claims Analysis. *Advances in therapy*. 2017;34(11). DOI: <http://doi:10.1007/s12325-017-0628-2>

25. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C, *et al.* Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study, *The Lancet Oncology*. 2020;21(1). DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30735-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30735-1)

26. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, *et al.* Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma *N Engl J Med*. 2007;356(22). DOI: <http://doi:10.1056/NEJMoa066838>

27. Fisher R, Rosenberg S, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am*. 2000 [acceso 20/01/2022];(Suppl 1):S55-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685660/>

28. Motzer R, Escudier B, McDermott D, George S, Hammers H, Srinivas S, *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19). DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>

29. Informe final del ensayo clínico: Estudio del efecto y la seguridad del preparado vacunal NAcGM3 / VSSP/ Montanide ISA 51 combinado con el IFN $\alpha$ R en el tratamiento del Carcinoma de Células Claras del Riñón Estadío III o IV. 2014.

30. Godoy J, Cardona AF, Alvis N, Arango CH, Romero M, Spath A, *et al.* Evaluación económica de sunitinib frente a interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ) en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales metastásico en Colombia. *Rev Colomb*

Cancerol. 2008 [acceso 20/01/2021];2(2). Disponible en: [www.cancer.gov.co/images/revistas/2008/volumen2/2.%20Evaluacion%20economica%20de%20sunitinib %20frente.pdf](http://www.cancer.gov.co/images/revistas/2008/volumen2/2.%20Evaluacion%20economica%20de%20sunitinib%20frente.pdf)

31. Sastre AJ. Evaluación del tratamiento y de los modelos de clasificación del cáncer de células renales avanzado [tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2017 [acceso 20/01/2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/46509/1/T39605.pdf>

32. Wu B, Zhang Q, Sun J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. *J. immunotherapy cancer*. 2018;6(124). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0440-9>

33. McCrea C, Johal S, Yang S, Doan J. Cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma treated in the United States. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7(4). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40164-018-0095-8>

34. Oliveira I, Nunes DH, Saar R. Custo-efetividade do pazopanibe comparado ao sunitinibe para câncer renal metastático na perspectiva de um hospital do Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública*. 2019;35(8):e00108218. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00108218>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* María Margarita Ríos Cabrera.

*Curación de datos:* Javier Cruz Rodríguez.

*Análisis formal:* María Margarita Ríos Cabrera, Javier Cruz Rodríguez, Iraldo Bello Rivero.

*Investigación:* María Margarita Ríos Cabrera, Javier Cruz Rodríguez, Iraldo Bello Rivero.

*Metodología:* María Margarita Ríos Cabrera, Javier Cruz Rodríguez.

*Administración del proyecto:* María Margarita Ríos Cabrera.

*Supervisión:* Iraldo Bello Rivero.

*Validación:* María Margarita Ríos Cabrera.

*Redacción-borrador original:* María Margarita Ríos Cabrera.

*Redacción-revisión y edición:* María Margarita Ríos Cabrera, Javier Cruz Rodríguez, Iraldo Bello Rivero.