

# ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA INFANTIL EN CUBA

## *COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE TREATMENT PROTOCOL FOR INFANTILE ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA IN CUBA*

Milanés Roldán, M.T.<sup>1</sup>; Collazo Herrera, M.<sup>1</sup>; González Otero, A.<sup>2</sup>; Lam Díaz R.M.<sup>2</sup>; Hernández Mullings, A.<sup>1</sup>; Fernández Gutiérrez, L.<sup>1</sup>; Orta, S.T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (Cecmed), Minsap. <sup>2</sup>Instituto de Hematología e Inmunología, Minsap



### Resumen

La Leucemia Linfóide Aguda (LLA) es la enfermedad maligna de la infancia más frecuente en el mundo y también en Cuba. En las últimas décadas se ha logrado elevar considerablemente la supervivencia en estos pacientes, debido entre otros factores al empleo de tratamientos más intensos y por tanto más costosos.

Se realizó un análisis costo-efectividad de dos alternativas de tratamiento para la LLA infantil: Protocolo Intercontinental BFM-2002 y Protocolo GLATHEM, con el objetivo de identificar la alternativa más eficiente, tanto en términos de costo como de los beneficios sobre la salud. Se analizaron de forma retrospectiva las bases de datos de los pacientes incluidos en cada protocolo durante los períodos 1987-2001 y 2002-2007 en todo el país, y se calculó la Supervivencia Libre de Eventos (SLE) a los 60 meses, expresada en años de vida ganados (AVG) para medir la efectividad de la quimioterapia. Como resultado se obtuvo que el protocolo BFM-2002 fue más efectivo que el protocolo GLATHEM en cuanto a SLE expresada en AVG. En el análisis costo-efectividad medio, la mejor alternativa resultó ser el protocolo GLATHEM. Sin embargo en el análisis costo-efectividad incremental, el beneficio extra en salud del protocolo IC- BFM-2002 compensó el mayor nivel de costo incurrido para obtener una eficiencia de \$ USD 5181.4 /AVG adicional. En conclusión, aunque el protocolo IC-BFM-2002 fue el más costoso, su mayor nivel de efectividad terapéutica lo hacen ser integralmente la alternativa más eficiente, ya que se puede obtener un beneficio adicional en la supervivencia del paciente, a un costo razonable para la economía nacional, sobre todo por estar dirigido a la población infantil que padece esta enfermedad en el país.

**Palabras clave:** supervivencia, leucemia, farmacoeconomía, costo-efectividad, años de vida ganados.

### Abstract

The Leukaemia Lymphoid Acute (LLA) is a malignant disease in the most frequent infants in the world and in our country also. In the last decades it has been achieved to raise considerably the survival in these patients due to intense, complex and expensive treatments. It was carried out a cost-effectiveness study of two alternatives of treatments for LLA in infants. Intercontinental BFM-2002 Protocol and GLATHEM Protocol, with the only objective to identify the most efficient alternative in terms of cost-benefit for health.

It was analyzed retrospectively the data base of the patients included in the every protocol during the period 1987-2001 and 2002-2007 in the whole country and was calculate the event-free survival (EFS) to 60 months, expressed in life-years gained (LYG) to measure the effectiveness of Chemotherapy. As a result the IC BFM-2002 Protocol was more effective than GLATHEM Protocol, about EFS expressed in LYG. In relation with the cost-effectiveness the best alternative was the GLATHEM Protocol, in comparison with IC BFM-2002 Protocol. Nevertheless in the cost-effectiveness increased, the extra benefit in health of IC BFM-2002 Protocol compensated the higher level of cost incurred to obtain an efficiency of \$ USD 5181.4 /LYG additional. As a conclusion although the IC BFM-2002 Protocol was the most expensive, its higher therapeutic effectiveness made it the most efficient alternative because we can obtain an additional benefit in the survival of the patient, to a reasonable cost for national economy because it is directed to children..

**Key words:** Survival, leukaemia, cost-effectiveness, life-years gained, pharmacoeconomic.

## INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por una expansión clonal de células precursoras hematopoyéticas transformadas<sup>1</sup>. La leucemia linfocítica aguda (LLA) representa 80 % de los casos de leucemia infantil por lo que constituye la enfermedad maligna más frecuente en este grupo de edad, con una incidencia anual en nuestro país de 3,2 casos por 100 000 habitantes<sup>1</sup>.

Desde la introducción de los esquemas de tratamiento del grupo alemán Berlín-Frankfurt-Munster (BFM) en 1982, el Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (Glatem) incorporó estas concepciones terapéuticas y obtuvo una mejoría significativa en la Sobrevida Libre de Eventos (SLE) y la Sobrevida Global (SG) de la LLA infantil, con respecto a los protocolos anteriores, con un rol muy importante en la curación de estos pacientes<sup>3,4</sup>. Estos protocolos han sido adoptados por muchos países incluidos a Cuba, formando parte de un grupo de estudio International BFM Study Group (I-BFM-SG). El centro coordinador y rector de este estudio en el país, fue el Instituto de Hematología e Inmunología, que pertenece al Ministerio de Salud Pública (Minsap).

Cuba debe aportar al grupo total una cifra de alrededor de 30 a 40 enfermos, a los más de 1 000 que podrán incluirse anualmente, provenientes de más de 12 naciones de 3 continentes. De esta forma, en la actualidad el estándar de tratamiento de la LLA es la aplicación del Protocolo IC-BFM-2002. Los resultados del tratamiento de esta entidad en países desarrollados permiten obtener más del 70% de efectividad en las curaciones.

Los costos de los tratamientos quimioterapéuticos de los esquemas actuales para combatir las enfermedades neoplásicas son muy elevados, cuestión que constituye un serio problema para los países en desarrollo. Uno de los factores que inciden en los costos es que se ven obligados a adquirir muchos de estos medicamentos en las Empresas Multinacionales (EMN) de los países desarrollados<sup>5,6</sup>. Nuestro país no está exento de esta situación, ya que en las últimas décadas ha logrado elevar considerablemente la sobrevida de la población infantil con diagnóstico de LLA, pero a expensas de esquemas más intensos, prolongados, complejos y por tanto, mucho más costosos como es el IC-BFM-2002.

El presente estudio tiene como objetivo identificar la alternativa terapéutica más eficiente, expresada en términos de costo y de beneficio clínico para el paciente, mediante un análisis costo-efectividad de dos alternativas de tratamiento para la LLA infantil, lo que implicaría un fortalecimiento de la infraestructura farmacoterapéutica para el

desarrollo del Programa Nacional de Cáncer en el Sistema Nacional de Salud cubano.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico retrospectivo, de tipo longitudinal, donde se comparan dos opciones de tratamiento para la LLA infantil. Los datos primarios se obtuvieron de dos bases de datos integradas por pacientes de todo el país, que recibieron los protocolos de tratamiento: Glatem o IC-BFM-2002 durante los periodos de tiempo en los años 1987-2001 y 2002-2007, respectivamente.

La muestra total estuvo compuesta por 797 pacientes, de ellos 435 casos (54,58%) eran del sexo masculino y 362 casos (45,42%) del sexo femenino. Del total de casos, 149 pacientes recibieron el protocolo IC-BFM-2002 y 648 pacientes el protocolo Glatem, conformándose dos grupos de estudio para el desarrollo de esta investigación.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad del paciente en el momento del diagnóstico igual o menor a 18 años.
- Diagnóstico de LLA de acuerdo a los criterios definidos en el protocolo.
- Haber recibido uno de los dos protocolos de tratamiento quimioterapéuticos seleccionados, en el periodo de tiempo comprendido para el estudio.

Una vez establecido el diagnóstico de LLA, los pacientes fueron clasificados según el pronóstico en tres grupos: riesgo alto (RA), riesgo intermedio (RI) y riesgo estándar (RE), dependiendo del factor de riesgo inicial (número de leucocitos, edad, tamaño del hígado y el bazo), y de la evolución en los primeros 8 días y cuatro semanas de tratamiento. En ambos protocolos IC-BFM-2002 y el Glatem, el tratamiento se dividió en varias etapas. En las tablas 1 y 2 se pueden apreciar las drogas que forman parte de cada una de ellas.

Según el grupo de riesgo al cual pertenecía cada paciente, fue el esquema de quimioterapia asignado dentro del protocolo.

Para evaluar el éxito del tratamiento, se estimó la efectividad terapéutica, definida como el grado en el que una intervención sanitaria produce un resultado o efecto beneficioso en términos de salud, en condiciones habituales de la práctica clínica en el país<sup>7,8</sup>. La variable principal de respuesta para medir la efectividad fue la SLE a los 60 meses (5 años) de haber iniciado el tratamiento en los 2 grupos de estudio, y se expresó en años de vida ganados (AVG) para facilitar la realización del análisis de costo-efectividad entre ambas alternativas de quimioterapia. No se pudo realizar una estimación y análisis de utilidades, ya que no se contaba en las bases de datos con información relacionada con la medición del estado de salud de los pacientes, para poder realizar una valoración de la calidad de vida,

## Correspondencia:

Dra. María Teresa Milanés Roldán.  
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (Cecmed).

Calle 200 Núm. 1706 e/ 17 y 19,  
Playa, Ciudad de La Habana, C.P  
11600, Cuba.

e-mail: mteresa@cecmed.sld.cu.

**Tabla 1.** PROTOCOLO DE TRATAMIENTO IC-BFM 2002

Etapas	Medicamentos	
	Fase I	Fase II
<b>Protocolo I</b>	Prednisona, Vincristina, Daunorubicina, L-Asparaginasa, Metrotexato iv, TIT *	Ciclofosfamida, MESNA, 6-Mercaptopurina, Citarabina, TIT*
<b>Protocolo M</b>	6-Mercaptopurina, Metrotexato iv, Leucovorin bb 15 mg, TIT *	
<b>Protocolo II</b>	Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, L-Asparaginasa TIT *	Ciclofosfamida, MESNA, 6-Tioguanina, Citarabina, TIT *
<b>Protocolo III</b>	Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, L-Asparaginasa	Ciclofosfamida, MESNA, 6-Tioguanina, Citarabina, TIT *
<b>Bloque RA I</b>	Dexametasona, Vincristina, Metrotexato, Citarabina, Leucovorin, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida, MESNA, G-CSF, TIT *	
<b>Bloque RA II</b>	Dexametasona, Vindesina, Metrotexato iv, Leucovorin, Ifosfamida, MESNA, Daunorubicina, L-Asparaginasa, G-CSF, TIT *	
<b>Bloque RA III</b>	Dexametasona, L-Asparaginasa, Citarabina, Etopóxido, G-CSF, TIT*	

\*TIT: triple intratecal (Metrotexato, Citosina, Prednisona)

Fuente: Instituto de Hematología e Inmunología, Minsap.

**Tabla 2.** PROTOCOLO DE TRATAMIENTO GLATHEM

Etapas	Medicamentos	
	Fase I	Fase II
<b>Protocolo I</b>	Prednisona, Vincristina, Daunorubicina, L-Asparaginasa, Metrotexato iv, TIT *	Ciclofosfamida, MESNA, 6-Mercaptopurina, Citarabina, TIT*
<b>Protocolo M</b>	6-Mercaptopurina, Metrotexato iv, Leucovorin	
<b>Protocolo II</b>	Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida, MESNA, 6-Tioguanina, Citocina, TIT*	
<b>Protocolo III</b>	Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, L-Asparaginasa, 6-Tioguanina, Citarabina, TIT*	
<b>Bloque RA I</b>	Dexametasona, Vincristina, Metrotexato, Citarabina, Leucovorin, L-Asparaginasa, 6-Mercaptopurina, TIT*	
<b>Bloque RA II</b>	Dexametasona, Vindesina, Metrotexato iv, Leucovorin, Ifosfamida, Daunorubicina, L-Asparaginasa, TIT*	
<b>Bloque RA III</b>	Dexametasona, L-Asparaginasa, Citarabina, Etopóxido, TIT*	

\*TIT: Triple intratecal (Metrotexato, Citarabina, Prednisona)

Fuente: Instituto de Hematología e Inmunología, Minsap.

y poder calcular los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) de los casos tratados.

La estimación de la tasa de SLE fue realizada por el método de Kaplan-Meier<sup>9</sup>, usando el *software* estadístico SPSS versión 11.5. Para el análisis comparativo de las curvas de supervivencia se empleó el test de Log Rank, ya que no existió entrecruzamiento de las mismas. La SLE se calculó desde el primer día de tratamiento hasta la recaída o muerte del paciente. El evento en el análisis de este tipo de supervivencia, se define como el fallo de la remisión completa por recaída o muerte del caso tratado<sup>10</sup>.

Otro elemento a tener en cuenta para evaluar la alternativa más eficiente fue el cálculo del importe

en el costo por cada protocolo de tratamiento. Para ello, se estimaron los costos directos más relevantes de cada protocolo, considerándose el costo unitario de adquisición de la quimioterapia empleada (en dólares estadounidenses) por el tiempo de duración del tratamiento<sup>11</sup>. El cálculo del costo unitario de cada droga incluida en cada etapa de los protocolos de estudio se realizó en base a una edad promedio de 10 años, tener 27 kg de peso, y 1 metro cuadrado de superficie corporal. No se tuvieron en cuenta los costos relacionados con la hospitalización, tratamiento de soporte y efectos adversos. Una vez calculado el costo unitario de cada droga, se procedió a calcular el importe del costo por esquema de qui-

mioterapia utilizado dentro de cada protocolo, según el grupo de riesgo al que pertenecía cada paciente (ver tablas 3 y 4).

La técnica de evaluación económica utilizada fue el Análisis Costo-Efectividad (ACE) dado por la relación existente entre los costos más relevantes y la efectividad terapéutica alcanzada<sup>12,13</sup>. Para un estudio costo-efectividad, la relación entre las dos alternativas de tratamiento puede establecerse mediante dos tipos de análisis: el Análisis Costo-Efectividad Medio (ACEM) y el Análisis Costo-Efectividad Incremental (ACEI)<sup>14</sup>.

El ACEM relaciona el cociente costo-efectividad de una alternativa con el cociente costo-efectividad de la otra alternativa, estableciendo una comparación por separado entre el costo por unidad de efectividad de las dos alternativas. En este tipo de análisis, no se relaciona para simultanear las dos opciones del tratamiento<sup>12,14</sup>.

El ACEI se obtiene dividiendo el incremento de

los costos de las alternativas de tratamientos entre los efectos en términos de la salud de las mismas opciones de tratamientos. Los resultados deben ser calculados utilizando el análisis incremental, y ser expresados como costo de una alternativa de tratamiento por unidad de eficacia adicional respecto a la otra alternativa. En este tipo de análisis, si se relaciona para simultanear las dos opciones del tratamiento<sup>12,14</sup>.

Una vez obtenidos los valores de efectividad a partir del estudio clínico realizado y sus respectivos costos, se analizó la eficiencia media de cada alternativa de tratamiento. Para ello se tuvo en cuenta la expresión:  $ACEM = C_n / E_n$ , donde ACEM es la relación costo-efectividad medio,  $C_n$  es el costo de la alternativa de tratamiento y  $E_n$  es su respectiva efectividad, y los esquemas terapéuticos se compararon a través del Análisis Costo-Efectividad Incremental (ACEI) que se expresa por:  $ACEI = C_2 - C_1 / E_2 - E_1$ , donde  $C_2$  y  $C_1$ , y  $E_2$  y  $E_1$  corresponden a la diferen-

**Tabla 3.** ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA POR GRUPO DE RIESGO. PROTOCOLO IC-BFM 2002

Grupo de riesgo	Esquema	Costo (\$)
Riesgo alto (RA)	Protocolo I (Fase I y II)	449,90
	2 Protocolos II	725,64
	Bloques RA (I, II, III) x 3	6.113,160
	Mantenimiento final (62 sem)	75,64
	Tratamiento de sostén	21,92
<b>Subtotal</b>		<b>7.386,23</b>
Riesgo estándar (RE)	Protocolo I (Fase 1 y II)	449,90
	Protocolo M	167,08
	1 Protocolo II	362,82
	Mantenimiento final (62 sem)	75,64
	Tratamiento de sostén	21,92
<b>Subtotal</b>		<b>1.077,76</b>
Riesgo intermedio (RI)	Protocolo I (Fase 1 y II)	449,90
	Protocolo M	167,48
	3 Protocolos III	847,80
	2 Mantenimientos intermedios	24,40
	Mantenimiento final (57 sem)	69,54
	Tratamiento de sostén	21,92
<b>Subtotal</b>		<b>1.581,04</b>
<b>Coste total/paciente</b>		<b>10.045,06</b>

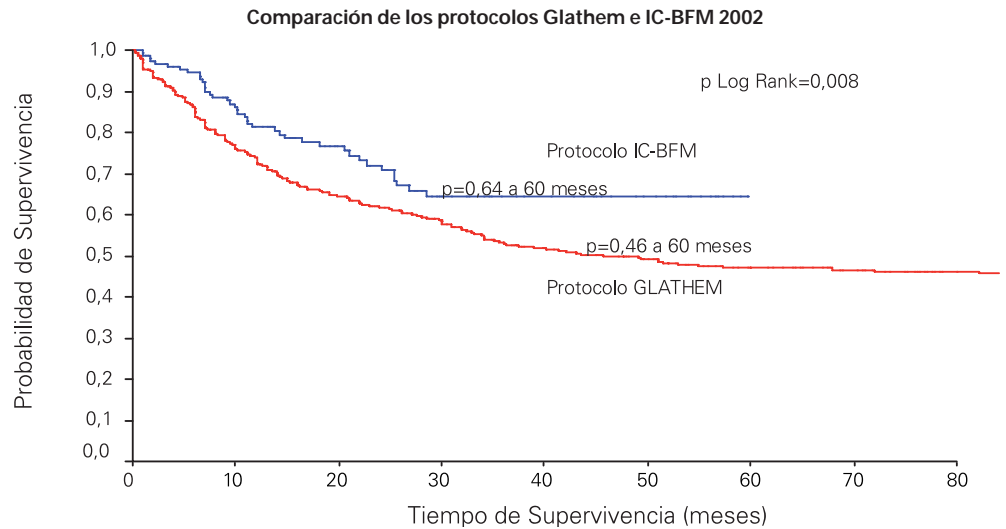
Instituto de Hematología e Inmunología, MINSAP  
Empresa Importadora MEDICUBA, MINSAP.

**Tabla 4.** ESQUEMA QUIMIOTERAPIA POR GRUPO DE RIESGO. PROTOCOLO GLATHEM

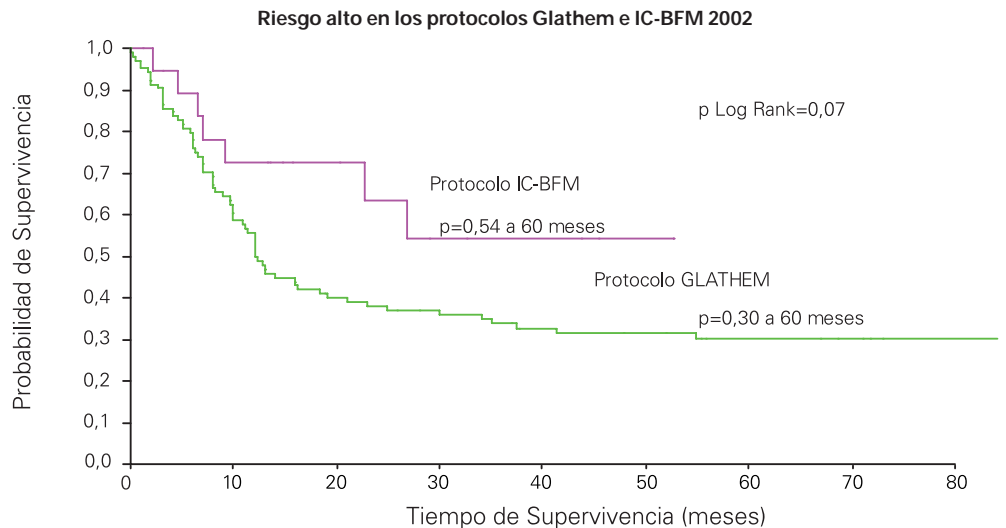
Grupo de riesgo	Esquema	Costo (\$)
Riesgo alto (RA)	Protocolo I (Fase 1)	411,27
	Bloques RA (I, II, III) x 3	2.232,96
	Mantenimiento final (62 sem)	73,2
<b>Subtotal</b>		<b>2.717,43</b>
Riesgo estándar (RE)	Protocolo I (Fase 1 y II)	452,23
	Protocolo M	167,48
	Protocolo III	282,39
	Mantenimiento final (72 sem)	87,84
<b>Subtotal</b>		<b>989,54</b>
Riesgo intermedio (RI)	Protocolo I (Fase 1 y II)	452,23
	Protocolo M	167,48
	Protocolo II	353,21
	Mantenimiento final (68 sem)	82,96
<b>Subtotal</b>		<b>1.674,79</b>
<b>Coste total/paciente</b>		<b>5.381,76</b>

Instituto de Hematología e Inmunología, MINSAP  
Empresa Importadora MEDICUBA, MINSAP.

**Figura 1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO EN NIÑOS CON LLA**



**Figura 2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO EN NIÑOS CON LLA**



**Tabla 5. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO Y GRUPOS DE RIESGO**

Protocolo	Grupos de Riesgo			Total Casos
	RA Casos	RI Casos	RE Casos	
IC BFM -2002	20	90	39	149
Glatthem	104	342	202	648
Total de casos por grupos de riesgo	124	429	240	797

Fuente: Instituto de Hematología e Inmunología, MINSAP

cia entre los respectivos costos y efectividades de ambas terapias<sup>14-16</sup>.

Para comprobar la robustez de los resultados alcanzados, se realizó un análisis de sensibilidad que consistió en cambios en los valores de determinados parámetros, para calcular los resultados bajo diversas hipótesis, con respecto a las variables claves en el estudio: costo y efectividad de las alternativas quimioterapéuticas empleadas<sup>17,18</sup>.

**RESULTADOS**

La probabilidad de SLE a los 60 meses (5 años) de haber iniciado el tratamiento fue mayor en el grupo de pacientes que recibió el protocolo IC-BFM 2002 (64% de supervivencia), que en el que recibió el protocolo Glatthem (46% de supervivencia). La diferencia encontrada al comparar ambas curvas de supervivencia fue estadísticamente significativa  $p = 0,008$ , como se refleja en la figura 1.

Del total de casos incluidos en el estudio, 124 pacientes (15,5%) fueron clasificados de RA, 429 pacientes (53,8%) de RI y 240 pacientes (30,1%) de RE, como se refleja en la tabla 5.

Como muestra la figura número 2 el grupo de RA tratado con el Protocolo IC BFM-2002 tuvo una probabilidad de SLE a los 5 años mayor ( $p = 0,54$ ) que el grupo de RA tratado con el protocolo Glathem ( $p = 0,30$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas curvas ( $p > 0,005$ ) (ver figura 2).

La SLE alcanzada con el protocolo IC-BFM-2002 fue de un total de 477 AVG, producto de la multiplicación de los pacientes de este grupo (149 casos) por la tasa de supervivencia alcanzada (64%), por los cinco años de vida de los casos tratados en el seguimiento de la enfermedad, y con el protocolo Glathem fue de un total de 1.490 AVG, producto de la multiplicación de los pacientes de este grupo (648 casos) por la tasa de supervivencia alcanzada (46%), por los cinco años de vida de los casos tratados. Como promedio por paciente, con el protocolo IC-BFM-2002 se obtuvo una probabilidad de supervivencia total de 3,2 AVG/paciente, producto de dividir los 477 AVG por la cantidad de casos tratados (149 casos) y con el protocolo Glathem se obtuvo una supervivencia media de 2,3 AVG/paciente, producto de la división de los 1.490 AVG por la cantidad de casos tratados (648 casos). La diferencia total obtenida fue de 0,9 AVG/paciente a favor de la primera alternativa de quimioterapia, expresado en la tabla 6.

Cuando se analizó el costo del esquema de quimioterapia por grupo de riesgo, el protocolo IC-BFM-2002 tuvo un importe de 10.045,1 dólares/caso tratado y el Glathem tuvo un importe de 5.381,8 dólares/caso tratado (en ambos casos sólo por concepto de medicamentos), para una diferencia de 4.663,3 dólares/caso tratado a favor del segundo esquema de tratamiento, como se aprecia en la tabla 7.

Desde el punto de la relación costo efectividad, el protocolo IC-BFM-2002 presentó una eficiencia promedio de 3.139,1 dólares/AVG y el Glathem tuvo una eficiencia media de 2.339,9 dólares AVG. Por lo tanto, resultó necesario evaluar ambos esquemas de tratamiento en términos incrementales, para saber si el beneficio extra ganado en salud con el esquema IC-BFM-2002, compensó el costo adicional incurrido, como se muestra en la tabla 8.

En este sentido, la diferencia de costo de los esquemas de quimioterapia (4.663,3 dólares/caso tratado), se dividió entre la diferencia de efectividad alcanzada de las dos alternativas de tratamiento (0,9 AVG), lo que arrojó un resultado de 5.181,4 dólares/AVG adicionales alcanzado por el protocolo IC-BFM-2002.

El análisis de sensibilidad se realizó para las varia-

bles: efectividad y costos directos más relevantes (tratamiento farmacológico). Se estimó las variaciones en los valores alcanzados que tuvieron estos parámetros, para conocer si se produjo un cambio importante de estas variables en el resultado final de la eficiencia media para la evaluación económica realizada, como se expresa en las tablas 9 y 10.

Como se puede apreciar en la tabla 9, al realizar variaciones crecientes de los valores en los costos directos en un rango mayor de hasta el 15% que el valor alcanzado en el estudio, las magnitudes de esta variable se mantendrán favorables como un costo adicional razonable para el protocolo IC-BFM-2002 con respecto al protocolo Glathem, aspecto por el cual la hará ser la alternativa más eficiente en términos incrementales.

En la tabla 10 se puede observar, que al realizar variaciones decrecientes de los valores en la efectividad en un rango menor de hasta el 8% que el valor alcanzado en el estudio, las magnitudes de esta variable se mantendrán favorables como un beneficio extra en términos de salud para el protocolo IC-BFM-2002 con respecto al protocolo Glathem, aspecto por el cual será la opción terapéutica más eficiente en términos incrementales.

## DISCUSIÓN

El hecho de que el protocolo más efectivo en términos de AVG resultara ser el IC-BFM-2002 pudiera estar relacionado con la presencia en este tipo de esquema, de dosis más altas de algunas de las drogas que se utilizaban anteriormente como el metotrexato o la citarabina y a la adición de fármacos que no se utilizaban en el protocolo Glathem, como es el caso del factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF). Este último fármaco acorta la fase de aplasia medular en los pacientes, reduciendo así la probabilidad de aparición de sepsis graves y en muchos casos fatal en estos pacientes<sup>19</sup>. Aunque la diferencia encontrada entre las curvas de supervivencia libre de eventos de los grupos de alto riesgo de ambos protocolos (figura 2) no fue significativa, los resultados coinciden con lo reportado en la literatura, donde se plantea que después de la introducción del protocolo BFM mejoró considerablemente la supervivencia de los pacientes con LLA infantil de riesgo alto<sup>20,21</sup>.

Esta investigación evidenció que la farmacoeconomía aplicada al tratamiento de la quimioterapia para la LLA infantil posibilita que la prescripción de diferentes alternativas de tratamiento se realice en el contexto del uso racional de los medicamentos, lo cual implica el empleo eficiente de los recursos sanitarios<sup>22,23</sup>. El costo en los tratamientos de quimioterapia y su valoración en términos de eficiencia, permite conocer las combinaciones más efectivas y mejor toleradas para la salud del paciente, y de ese modo

**Tabla 6.** COMPARACIÓN DE LAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Indicador	IC-BFM-2002	Glatthem	Diferencia
Efectividad (porcentaje de supervivencia libre eventos)	64	46	18
Tiempo de Seguimiento en los pacientes (años)	5	5	-
Promedio Años de Vida Ganados/paciente	3,2	2,3	0,9
Costo Total del Tratamiento (\$/paciente)	10.045,1	5.381,8	4.663,3

**Tabla 7.** COSTO DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO SEGÚN PROTOCOLO Y GRUPOS DE RIESGO

Grupo de riesgo	Protocolo de tratamiento	
	IC-BFM-2002	GLATHEM
RE (\$/caso tratado)	1.077,76	989,54
RI (\$/caso tratado)	1.581,04	1.674,79
RA (\$/caso tratado)	7.386,26	2.717,43
Costo total (\$/caso tratado)	10.045,1	5.381,8
Diferencia (\$/ caso tratado)		4.663,3

**Tabla 8.** EFECTIVIDAD Y ACEI DE LAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Alternativa de tratamiento	Efectividad (AVG/paciente)
IC-BFM-2002	3,2
Glatthem	2,3
<b>Diferencia</b>	0,9
ACEI del IC-BFM-2002 versus Glatthem	5.181,4 \$/AVG adicional alcanzado

orientar la toma de decisiones sin sustituirlas. En este sentido, el estudio arrojó que el resultado terapéutico alcanzado por el protocolo IC-BFM-2002 no es excesivamente costoso, ya que representó tan solo 2,2 veces la eficiencia promedio alcanzada por el protocolo Glatthem. Esto también quedó evidenciado por el análisis de sensibilidad realizado, ya que el cambio de valores de los parámetros fundamentales (efectividad y costo) en el protocolo IC-BFM-2002, tan solo representó una proporción entre dos y tres veces mayor que la eficiencia promedio alcanzada por el esquema Glatthem. Por lo tanto, el análisis de sensibilidad desarrollado no cambió los resultados en este estudio.

Además se podría enfocar el ACEI que presenta el protocolo IC-BFM como un costo adicional de 5.181,4 dólares/AVG por caso extra de beneficio terapéutico con respecto al protocolo Glatthem, y que es un importe económico razonable dada su mayor efectividad terapéutica, que también se verá compensado por repercutir en un menor grado de gravedad del paciente, al poder asociarse con una mayor supervivencia expresada en SLE, definida como el nivel de fallo de remisión completa por recaída o muerte del caso tratado<sup>10,24</sup>, y las implicaciones que este aspecto pudiera tener sobre el estado de salud de los pacientes con este tratamiento quimioterapéutico, sobre todo su repercusión en la mejoría de la calidad de vida de los niños enfermos de leucemia en nuestro país.

Es de señalar, que aunque este estudio es de interés tanto desde el punto de vista científico como aplicado, para comparar dos protocolos alternativos de tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) infantil utilizando un análisis de coste-efec-

tividad, tiene algunas limitaciones en su realización, y que son las siguientes.

En primer lugar, el diseño del estudio adolece de un posible problema de sesgo, ya que el grupo de pacientes a quienes se les administró el protocolo Glatthem comprende el periodo 1987-2001, mientras que el grupo IC-BFM-2002 recibió el tratamiento durante el periodo 2002-2007 en Cuba. Este aspecto se podría tener en cuenta en el horizonte temporal del estudio, al poder realizarse un reajuste para la actualización de los valores obtenidos en las variables de efectividad terapéutica y de costos del tratamiento, aspecto que no fue contemplado en los objetivos iniciales de este estudio.

Otra limitación que tuvo el estudio es la realización de un análisis más completo de los distintos costos directos sanitarios, ya que por falta de información que tenían las bases de datos de los pacientes, sólo se consideró el costo del tratamiento quimioterapéutico. Es de señalar que este costo directo más relevante es la partida del gasto sanitario que tiene un mayor importe económico, a los efectos de evaluar uno u otro protocolo para la leucemia linfocítica infantil.

Se recomienda para otros estudios que se realicen sobre esta temática, la inclusión de otros costos directos relevantes, como son: la hospitalización, reacciones adversas, tratamientos de soporte, etc., que puedan dar una valoración más integral de los gastos incurridos en el seguimiento de la enfermedad, sobre todo su posible impacto en los resultados del análisis costo-efectividad realizado.

Los resultados alcanzados demuestran que los análisis farmacoeconómicos aportan una información primordial para poder comparar diferentes opciones terapéuticas, en la medida en que los costos incurridos al utilizar un determinado esquema quimioterapéutico, repercuten en los efectos beneficiosos sobre la salud de los pacientes enfermos de cáncer<sup>25,26</sup>.

Aunque tradicionalmente la eficacia sin relación con el costo era el criterio principal de selección de una alternativa de terapia oncológica, en la actualidad la relación entre costos y efectos se está abrien-

**Tabla 9.** ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PARA LA VARIABLE CLAVE: COSTO DEL TRATAMIENTO

Parámetros a evaluar	Valor Estudio	Análisis de sensibilidad		
		+5%	+10%	+15%
Costo del tratamiento				
IC-BFM-2002 (\$/caso tratado)	10.045,1	10.547,4	11.049,6	11.551,9
<b>Eficiencia Media del Tratamiento</b>				
IC-BFM-2002 (\$/AVG paciente)	3.139,1	3.296,1	3.453,0	3.610,0
Glathem (\$/ AVG paciente)	2.339,0	2.339,0	2.339,0	2.339,0
Diferencia (\$/ AVG paciente)	799,2	956,2	1.113,1	1.270,1
ACEI IC-BFM-2002 vs. Glathem (\$/AVG adicional por paciente)	5.181,4	5.739,6	6.297,5	6.855,7
Proporción representativa de ACEI del Protocolo IC-BFM-2002 sobre el ACEM del Glathem	2,2	2,4	2,7	2,9

**Tabla 10.** ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PARA LA VARIABLE CLAVE: EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA

Parámetros a evaluar	Valor Estudio	Análisis de sensibilidad		
		- 2 %	- 6 %	- 8 %
Efectividad terapéutica				
IC-BFM-2002 (AVG por paciente)	3,2	3,1	3,0	2,94
<b>Eficiencia Media del Tratamiento</b>				
IC-BFM-2002 (\$/AVG paciente)	3.139,1	3.240,4	3.348,4	3.416,7
Glathem (\$/ AVG paciente)	2.339,9	2.339,9	2.339,9	2.339,9
Diferencia (\$/ AVG paciente)	799,2	900,5	1.008,5	1.076,8
ACEI IC-BFM-2002 vs GLATHEM (\$/AVG adicional por paciente)	5.181,4	5.829,1	6.661,8	7.286,4
Proporción representativa de ACEI del Protocolo IC-BFM-2002 sobre el ACEM del Glathem	2,2	2,5	2,8	3,0

do paso como criterio de selección al garantizar una utilización de los recursos más racional y eficiente para el tratamiento antineoplásico<sup>27,28</sup>.

La aplicación de la farmacoeconomía en la actividad hospitalaria en Cuba se fundamenta en la participación activa de todos los agentes sanitarios en estos estudios, debido a la creciente formación del personal de la salud en estas técnicas de evaluación económica; incorporando de forma sistemática el criterio farmacoeconómico en los formularios terapéuticos y los protocolos clínicos; lo cual constituye un valioso instrumento para la racionalización del consumo farmacéutico hospitalario en el país<sup>29</sup>.

Estos estudios farmacoeconómicos propician la realización de un trabajo cohesionado en equipos multidisciplinares de profesionales de la salud, que permitan introducir en la actividad hospitalaria, la aplicación de los criterios de eficiencia y racionalidad farmacoterapéuticos; fundamentalmente en lo referente a las drogas citostáticas en el ámbito nacional de los hospitales, ya que el uso racional de estos

medicamentos exige siempre una prescripción racional que puede mejorarse, si se consideran los criterios farmacoeconómicos en su elección<sup>18,30</sup>.

Sobre la base de la situación que presentan los fármacos antineoplásicos, se hace imprescindible la evaluación económica de estas drogas en los esquemas de tratamientos quimioterapéuticos, con el fin de obtener un mayor grado de efectividad de los resultados a costos razonables, que permitan obtener un efecto económico-social considerable para el Sistema Nacional de Salud.

Realizar estudios de tipo costo-efectividad que sean válidos y confiables en los esquemas quimioterapéuticos para las enfermedades malignas, resultan imprescindibles como instrumento de análisis para obtener un alto grado de eficiencia en los resultados terapéuticos, y poder hacer un uso más racional de los recursos destinados al Sistema Nacional de Salud, en particular al desarrollo del Programa Nacional de Cáncer y a su infraestructura farmacoterapéutica en el país.

## CONCLUSIONES

• Aunque el protocolo IC-BFM-2002 resultó ser el más costoso, su mayor nivel de efectividad terapéutica lo hacen ser integralmente la alternativa más eficiente en términos incrementales, ya que el beneficio adicional obtenido en cuanto a la mayor supervivencia del paciente, se logra a un costo razonable para la economía nacional, sobre todo por estar dirigida esta quimioterapia oncológica a una parte de la

población infantil de nuestro país.

• Los análisis de sensibilidad realizados a las variables claves del estudio (efectividad terapéutica y costos del tratamiento quimioterapéutico), arrojaron que no existen cambios significativos en los resultados alcanzados de esta investigación, ya que al cambiar determinados rangos de valores en los parámetros analizados, se consideran robustas las consecuencias arribadas en este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Farhi DC, Rosenthal NS. Acute lymphoblastic leucemia. Clin Lab Med 2000; 20 (1): 17-28.
- MINSAP. Anuario Estadístico del Registro Nacional del Cáncer. Cuba. Año 2006. La Habana: Ministerio de Salud Pública, 2007.
- Dibar E, Makiya M, Lastiri F.J, Bustelo P, Svarch E, Quesada E, Aversa L, Kohan R, Kvicala R, Matus M, Pavlocsky S. Treatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with BFM type protocols. The GATLA experience. SIOP XXVII th Meeting, Montevideo, 1995.
- Negro F, Rodríguez S, Schejtman A, Neihmuller A. Análisis de Costo-Minimización en el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en niños. SLAOP 2004,1(3).
- OPS. Suministro y utilización de medicamentos antineoplásicos en América Latina y el Caribe Perfil de Proyecto. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1984.
- Collazo M. La aplicación práctica de la farmacoeconomía en la utilización de los medicamentos en Cuba. Rev Bras Cienc Farm 2004, 40 (4), 539-548.
- SOIKOS. Glosarios de términos y conceptos de uso frecuente en la evaluación económica de medicamentos y programas sanitarios. Barcelona: Química Farmacéutica Bayer, 1996.
- Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. 2a ed. Barcelona: Comunicación en Ciencias de la Salud. División de Biomedical Systems Group; 2001.
- Chim CS, Kwong YC, Chu CH, Chan LC, Chan KF, Wong TK. ALL-Trans retinoic acid (ATRA) in the treatment of acute promyelocytic leukaemia. Hematological Oncology 1996, 14: 147-154.
- Esteve J, Benhamou E, Raymond L. Statistical method in cancer research. Volume 4. Descriptive Epidemiology. IARC Scientific Publications No. 128. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994.
- Haycox A, Bagust A. La farmacoeconomía y los ensayos clínicos. En: Waley T, Haycox A, Boland (eds). Farmacoeconomía. 1ra ed. Madrid: Elsevier España, 2005.
- Antoñanzas F. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. En: Sacristán J, Badía X, Rovira J.(eds). Farmacoeconomía: evaluación económica de los medicamentos. Madrid: Editores Médicos, 1995.
- Drummond M, O'Brien B, Stoddart L. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. 3 ra ed. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2005.
- Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terres C, Pinto JL, Rovira J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc) 2004; 122 (13): 505-10.
- Cárdenas JM, Collazo M, Gávez AM, González R, Cosme J, Miyar R. Alcance y aplicación de la economía de la salud. Serie Desarrollo No 24.La Habana: Organización Panamericana de la Salud, 2001.
- Badía, X. Rovira, J. Evaluación económica de medicamentos. Un instrumento para la toma de decisiones en la práctica clínica y la política sanitaria. Barcelona: Luzán 5, 1994.
- Gálvez A. Guía metodológica para la evaluación económica en salud. Cuba 2003. Rev Cub Salud Pública 2004; 30 (1). Disponible en: <http://cielo.sld.cielo.php?script=sci.abstract&pid=s0864-34>
- Collazo M. Farmacoeconomía. Eficiencia y uso racional de los medicamentos. Revista Bras Cienc Farm 2004, 40 (4): 445-453.
- Delorme J, Badin S, Corroller Le AG, Auvrignon AA, Auclere MF, Gandemer V, Bordigoni P et al. Economic evaluation of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in very high-risk childhood acute lymphoblastic leucemia. J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25 (6): 441-7.
- Sackmann Muriel, F; Fernández Brabieri, MA; Santarelli, MT; Sosa, P; Rossi, J; Sciucati, G; Felice, M; Zubizarreta, P Improved outcome in children with higher-risk acute lymphoblastic leukaemia (ALL) after "back-bone" BFM therapy with weekly rotational continuation therapy. Med Ped Ann Oncol 1992, 20: 339.
- Reiter, A, Schrappe, M, Ludwig W, Hiddemann W, Auter S, Henge G et al: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukaemia patients. Results and conclusion of the multicenter trial ALL-BFM 86. Blood 1994, 84: S 3122-3133.
- Rovira J. Evaluación económica en salud: de la investigación a la toma de decisiones. Rev Esp Econ Salud 2004, 78: 293-295.
- Ortega A. Farmacoeconomía. En: Borrall J, et al (eds). Farmacia Hospitalaria. 3 ed. Madrid, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2002.
- Reed S, Anstrom K, Li Y, Schulman K. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon (alpha) plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. Pharmacoeconomics 2008; 26 (5): 435-446.
- Sánchez L. Farmacoeconomía aplicada: evaluación y uso de datos farmacoeconómicos de la literatura. Rev Esp Econ Salud 2002, 1 (1), 41-50.
- Mason JM, Mason A R. The generalisability of pharmacoeconomic studies: issues and challenges ahead. Pharmacoeconomics 2006, 24 (10): 937-45.
- Buxton MJ. Economic evaluation and decision making in the UK. Pharmacoeconomics, 2006, 24 (11): 1133-42
- Laupacis A. Economic evaluation in the Canadian common drugs review. Pharmacoeconomics 2006, 24 (11): 1157-62.
- Collazo M, Gundian J, Machado A, Areu A, León R. La farmacoeconomía como estrategia de racionalización farmacohospitalaria de antimicrobianos en Cuba. Rev Mex Cienc Farm 2005, 36 (2): 26-40.
- Collazo M, Rovira J. Criterios sobre la evaluación económica de los medicamentos antineoplásicos. Rev Cub Oncol 1997, 13 (1): 23-30.