

**Título: IMPACTOS ECONÓMICOS Y EN SALUD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL VIH/SIDA CON MEDICAMENTOS GENERICOS NACIONALES EN CUBA 2001-2010.**

**Título en Ingles: ECONOMIC AND HEALTH IMPACTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV/AIDS WITH NATIONAL GENERICS DRUGS IN CUBA 2001-2010.**

**Autores:**

Dr. C. Manuel M. Collazo Herrera, Investigador Titular, INHEM (1)

Dr. C. Rolando Tápanes Peraza, Investigador Titular, IPK (2)

Dra. C. Liset Sánchez Valdés, Investigadora Auxiliar, IPK (2)

Lic. Alina Martínez González, Jefa de Farmacia, IPK (2)

Dr. Osvaldo Castro Peraza, especialista médico, IPK (2)

(1) Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM), MINSAP, Cuba.

(2) Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), MINSAP, Cuba.

Autor principal: Prof. Manuel Collazo Herrera, Ph.D

Investigador Titular

Dirección del centro de trabajo:

Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM), MINSAP.

Infanta No. 1158 e/Llinas y Clavel, Centro Habana, La Habana

C.P. 10 300, Cuba

Teléfono: (537) 870-55 31 al 34 Extensión 154

E-mail: [manuel@inhem.sld.cu](mailto:manuel@inhem.sld.cu)

### **Resumen**

**Objetivo:** Realizar una valoración del impacto económico y en salud por el acceso global a la terapia antirretroviral (ARV) de primera línea con medicamentos genéricos nacionales del VIH/sida durante su empleo generalizado de diez años en Cuba.

**Métodos:** Se utilizó la técnica del análisis de impacto presupuestario para la estimación del beneficio económico por los costos potencialmente evitados en la sustitución de importaciones, sobre la base de la equivalencia terapéutica demostrada por los estudios de bioequivalencia realizados a los fármacos nacionales con respecto a los medicamentos patentados foráneos.

**Resultados:** Con el empleo del tratamiento ARV con los medicamentos nacionales se obtuvo una disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad de los pacientes, y con el costo potencialmente evitado se ha podido economizar más del 60 % de los recursos anuales del presupuesto en salud para adquirir estos productos patentados.

**Conclusiones:** La implantación de la terapia ARV con los fármacos nacionales, ha demostrado la voluntad política del gobierno cubano de resolver la problemática de la accesibilidad del tratamiento a los pacientes y poder obtener el beneficio terapéutico, a un costo más razonable para el país.

**Palabras clave:** *análisis de impacto presupuestario, costos, farmacoeconomía, antirretrovirales, VIH/sida.*

### **Abstract**

**Objective:** To assess the health and economic impacts of first-line antiretroviral treatments of HIV/AIDS with national generic drugs, during ten years in Cuba.

**Methods:** The more relevant direct cost was estimated as antiretroviral pharmacotherapy annual costs. It was made a through analytical technique of budget impact analysis to compare different therapies and select the most efficient, as well to estimate saving in treatment total cost for Cuban drug generics, comparing these ones with innovators drugs on the base of its therapeutic equivalence demonstrated by bio-equivalence studies.

**Results:** As the antiretroviral treatment begins, it rebounds in a decrease of morbidity and mortality patients' amount. With the national production of antiretroviral, the country will save for this concept around 60 % of the total of the annual necessary resources, what would imply to have a relationship cost benefit in favour of the antiretroviral of internal billing during the years 2001- 2010.

**Conclusion:** The implementation of global treatment with national antiretroviral generics drugs has demonstrated the political will of Cuban Government treatments to solve accessibility for all the patients. It was produces a patient health betterment with a lower cost, it is why was confirmed the economical convenience to produce this drugs in Cuba.

**Key words:** *budget impact analysis, costs, pharmacoeconomics, antiretroviral, HIV/AIDS.*

## Introducción

El VIH/sida afecta sensiblemente a la población infectada en Cuba, ya que en los últimos años, la cantidad de nuevos casos con VIH ha aumentado de 545 en el 2000 a 1 821 en el 2010 y esta situación producirá en un futuro, un incremento de la morbilidad y mortalidad esperada por sida. No obstante a ello, nuestro país presenta actualmente una tasa de incidencia baja de 41,6 casos de sida por 1000 000 habitantes en el año 2011<sup>1</sup>, y muestra una situación favorable en relación a esta infección con respecto a la mayoría de los países de América Latina y el Caribe<sup>2</sup>

Este aspecto se debe fundamentalmente a la existencia de un Programa Nacional de Control del VIH/sida y la fortaleza que tiene el Sistema Nacional de Salud (SNS) para brindar una asistencia médica especializada, como factores para lograr una disminución de los casos de sida, así como a la decisión política del Estado cubano de producir nacionalmente los fármacos antirretrovirales (ARV) para ofrecer el acceso global al tratamiento de forma gratuita a todos los pacientes que lo requieran en el territorio nacional.

El objetivo de esta investigación consiste en la realización de un análisis de impacto presupuestario (AIP), para estimar el beneficio logrado por la terapia ARV de primera línea para el VIH/sida con medicamentos genéricos nacionales durante la generalización del tratamiento a los pacientes, con lo cual se ha podido estimar la repercusión económica y en salud de esta terapia durante 2001-2010.

## Métodos

El diseño metodológico de la investigación se realizó mediante un estudio farmacoeconómico con la información retrospectiva de los pacientes con tratamiento ARV registrados en la base de datos SIDATRAT en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK). Se consideraron a todos los casos tratados con los medicamentos ARV genéricos nacionales de primera línea durante los años 2001-2010, inicialmente con los cuatro esquemas de tratamiento entre los años 2001 y 2003, y posteriormente, los casos que fueron tratados con los ocho esquemas con estas terapias durante los años 2004-2010.

Se estableció un grupo de terapia ARV compuesto por los ocho esquemas de triterapias con los medicamentos nacionales aplicados a los pacientes con VIH/sida, y se instauró otro grupo de terapia ARV de referencia integrado por la misma cantidad de esquemas de tratamiento con los fármacos patentados de marcas. Se pudo comparar a estos dos grupos de terapia ARV por la equivalencia terapéutica asumida, producto de la bioequivalencia presentada por los medicamentos nacionales con respecto a los fármacos de referencia extranjeros<sup>3,4</sup>.

Los ocho esquemas de terapia ARV de primera línea para los dos grupos de alternativas del tratamiento y las dosis promedio diarias por paciente fueron las siguientes:

- Esquema 1: zidovudina (AZT) 600 mg + lamivudina (3TC) 300 mg + indinavir (IDV) 2 400 mg
- Esquema 2: estavudina (d4T) 80 mg + lamivudina (3TC) 300 mg + indinavir (IDV) 2 400 mg
- Esquema 3: didanosina (ddI) 400 mg + estavudina (d4T) 80 mg + indinavir (IDV) 2 400 mg
- Esquema 4: zidovudina (AZT) 600 mg + didanosina (ddI) 400 mg + indinavir (IDV) 2 400 mg
- Esquema 5: lamivudina (3TC) 300 mg + estavudina (d4T) 80 mg + nevirapina (NVP) 400 mg
- Esquema 6: lamivudina (3TC) 300 mg + zidovudina (AZT) 600 mg + nevirapina (NVP) 400 mg
- Esquema 7: zidovudina (AZT) 600 mg + didanosina (ddI) 400 mg + nevirapina (NVP) 400 mg
- Esquema 8: didanosina (ddI) 400 mg + estavudina (d4T) 80 mg + nevirapina (NVP) 400 mg

El estudio se realizó desde la perspectiva del SNS, como ha sido reconocido<sup>5</sup>, ya que los financiadores de estos fármacos son los servicios sanitarios y estos responden a los intereses económicos que tiene el país. Se realizó una valoración de los impactos económico y en salud, sobre la base de los indicadores para la medición de los efectos directos logrados por el acceso global a la terapia ARV con medicamentos genéricos nacionales<sup>6-9</sup>.

Para la determinación del impacto en salud del tratamiento ARV, se tomaron los valores de los indicadores estadísticos nacionales (tasas de incidencia de los nuevos casos y de la mortalidad por sida), y se estimó la cantidad de pacientes tratados con una mejoría en su estado de salud durante el periodo analizado de la enfermedad (casos y muertes evitadas por sida).

Para la estimación del impacto económico, se consideraron las diferencias existentes del costo potencialmente evitado por concepto de sustitución de importaciones, mediante la diferencia que presentaron los importes del tratamiento ARV de los medicamentos nacionales con respecto a los fármacos patentados.

Otro impacto económico fue la eficiencia media de la terapia ARV con los fármacos nacionales, medida por la relación costo-efecto existente entre los importes totales del costo del tratamiento y la diferencia que tuvieron los valores absolutos de las tasas esperadas y reales de incidencia de casos y de mortalidad por sida, y su comparación con la razón a obtener por el uso de los medicamentos foráneos.

#### **Indicadores para estimar el impacto en salud**

- Cambios en la morbilidad de los pacientes con VIH a casos de sida
- Modificación en la mortalidad de los casos de sida

#### **Indicadores para estimar el impacto económico**

- Importes del costo potencialmente evitado en la sustitución de importaciones por los medicamentos ARV nacionales
- Eficiencia media de la terapia ARV con medicamentos nacionales y su comparación con el tratamiento ARV con los medicamentos patentados.

Se utilizaron los registros de las tasas de incidencia de casos a sida publicados en los *anuarios estadísticos de salud de Cuba* en el 2002-2011<sup>1,10-14</sup> y los datos reportados sobre la mortalidad por sida en este mismo periodo por la Dirección Nacional de Epidemiología, ambas pertenecientes al MINSAP. Para el estudio se tomaron los precios indicativos de los medicamentos ARV que aparecen en los listados de diferentes catálogos<sup>15-19</sup>. Para los medicamentos ARV nacionales, las fuentes de información que se utilizaron para obtener los costos unitarios de adquisición por dosis de presentación fueron aportadas por parte de la industria farmacéutica del país.

Con este objetivo, se estimó el AIP mediante la expresión<sup>20</sup> siguiente:

$$AIP = [CMa (Na - Nni) ] + (CMni \cdot Nni) - (CMa \cdot Na)$$

donde:

*CMa* Costo medio del tratamiento ARV con los fármacos patentados.

*Na* Número de pacientes que se estiman atendidos con el tratamiento ARV con los medicamentos innovadores.

*CMni* Costo medio del tratamiento ARV con los fármacos nacionales.

*Nni* Número de pacientes que se estiman atendidos con el tratamiento ARV con los medicamentos nacionales.

Se realizó una actualización de estos valores monetarios durante este periodo, mediante la aplicación de una tasa de descuento de 3 %, tal y como ha sido recomendada<sup>5</sup>.

Para la valoración de escenarios, se utilizó el análisis de regresión lineal simple para analizar la existencia de una asociación entre las variables dependientes tasas de incidencia de los casos con sida y de mortalidad por esta misma causa, con la variable predictora años del estudio (2001-2010). Este modelo se definió de la manera siguiente:

$$Y = a + \beta X + e$$

donde:

Y: variable aleatoria observable (dependiente)

X: variable predictora fija (independiente)

$\alpha$  y  $\beta$ : parámetros de la regresión

Este modelo permitió la asociación de una variable cuantitativa (variable dependiente) con otra variable cuantitativa (variable independiente), y calcular las tasas de incidencia y mortalidad esperadas de los pacientes con sida en un periodo determinado<sup>21</sup>. Para la determinación del impacto en salud, se calcularon las diferencias existentes entre las tasas esperadas y reales de incidencia y mortalidad anual por sida, y se estimó este beneficio en los casos evitados de sida y las muertes evitadas por esta misma causa durante diez años.

Para el análisis de eficiencia, se relacionaron los importes del costo de los medicamentos ARV nacionales y los fármacos patentados con las consecuencias obtenidas en salud por la aplicación de estas terapias, medidas por la cantidad de casos y muertes evitadas de sida, y poder estimar el costo por unidad de beneficio terapéutico para el paciente con VIH/sida.

Para comprobar la robustez de los resultados, se realizó un análisis de sensibilidad univariado, para estimar el efecto que tienen las variaciones en las magnitudes de la variable más relevante en el resultado final del estudio<sup>5</sup>. La variable clave estuvo constituida por el costo promedio anual por paciente con el tratamiento ARV de los medicamentos nacionales y se comparó con los costos de la terapia ARV de los fármacos foráneos.

## Resultados

Se realizó un AIP para estimar el importe anual actualizado del costo potencialmente evitado con los medicamentos ARV nacionales en comparación con los fármacos patentados, por la cantidad de casos tratados con esta terapia en el país, como se observa en la tabla No.1.

Tabla No.1. Importe del costo evitado en la sustitución de importaciones. Cuba 2001-2010.

Años	Casos tratados	Importes anuales del costo terapia ARV		Costo evitado en la sustitución de importaciones (\$ miles de USD) <sup>1</sup>
		Medicamentos patentados (\$ miles de USD) <sup>1</sup>	Fármacos nacionales (\$ miles de USD) <sup>1</sup>	
2001	299	1 537,5	523,9	1 013,6
2002	872	4 353,1	1 483,5	2 869,6
2003	1292	6 261,9	2 134,0	4 127,9
2004	1414	6 653,7	2 267,6	4 386,1
2005	1532	6 994,4	2 447,5	4 546,9
2006	2062	9 147,9	3 117,6	6 030,3
2007	2273	8 234,7	3 532,6	4 702,1
2008	2412	8 569,7	3 421,0	5 148,7
2009	2537	8 833,2	3 240,4	5 592,8
2010	3562	12 262,3	4 301,8	7 960,5
Total		72 848,4	26 469,9	46 378,5

<sup>1</sup> Tasa de Actualización: 3 %

Se observa que los beneficios totales que se pueden obtener anualmente como un costo potencialmente evitado por el empleo de los medicamentos ARV nacionales, están en el orden de los \$ 46,0 millones de dólares para el país, por concepto de la sustitución de las importaciones de los medicamentos.

De no haberse podido producir nacionalmente los medicamentos ARV genéricos, el país hubiese tenido que invertir recursos en divisas suficientes para importar y asumir un costo promedio anual en el tratamiento de pacientes con VIH/sida de USD \$ 3 442,5 por caso con los fármacos ARV patentados, es decir, una cifra tres veces superior a la que tendría la terapia anual con los medicamentos nacionales, ya que el costo promedio anual de este tratamiento fue de USD \$ 1 207,7 por paciente, con una diferencia de USD \$ 2 234,8 por caso a favor de los fármacos nacionales.

Se consideraron los distintos escenarios para valorar en términos económicos, el beneficio terapéutico alcanzado por concepto de los casos y muertes evitadas por sida con una u otra alternativa del tratamiento ARV. Se calculó la incidencia esperada de casos sida para el periodo comprendido entre 2003 y 2010, a partir de la línea de tendencia obtenida por el método de regresión lineal ( $R^2 = 0,807$ ), considerando la información obtenida antes del acceso global al tratamiento. La disminución de la tasa de incidencia fue utilizada para estimar la cantidad de casos anuales evitados de sida durante ese periodo, como se muestra en la tabla No.2.

Tabla 2. Disminución de la incidencia de casos anuales de sida. Cuba 2003-2010

Años	Tasa de incidencia a casos de sida			Casos evitados de sida por año
	Esperada (casos por 1 000 000 habitantes)	Real <sup>1</sup> (casos por 1 000 000 habitantes)	Disminución (casos por 1 000 000 habitantes)	
2003	38,2	25,0	13,2	148
2004	40,8	20,1	20,7	233
2005	43,5	25,1	18,4	207
2006	46,1	28,9	17,2	192
2007	48,8	41,8	7,0	78
2008	51,4	40,7	10,7	120
2009	54,0	38,6	15,4	173
2010	55,7	50,1	6,6	74
Total				1 233

<sup>1</sup> Anuarios Estadísticos de Salud. 2002-2011. Dirección Nacional de Estadística, MINSAP.

Este beneficio obtenido en salud de 1233 casos evitado de sida durante 2001-2010, tuvo una importante repercusión en el incremento de la eficiencia terapéutica con los medicamentos ARV nacionales en comparación con los fármacos patentados, con una disminución anual de USD \$ 37 614,3 por caso evitado de sida, con el empleo de los productos cubanos, como se observa en la tabla No.3.

Tabla 3. Relación costo-efecto de la terapia ARV en términos de incidencia.

Alternativas de tratamiento ARV	Total de casos evitados de sida	Importe total costo tratamiento (USD \$)	Relación costo-efecto (USD \$ / caso evitado de sida)
Medicamentos patentados	1 233	72 848,400	59 082,2
Fármacos nacionales	1 233	26 469,900	21 467,9
Diferencia	-	46 378,500	37 614,3

Se calculó la mortalidad esperada de casos de sida para el periodo 2001-2010, a partir de la línea de tendencia obtenida por el método de regresión lineal ( $R^2 = 0,956$ ), considerando la información obtenida antes del acceso global al tratamiento ARV. Esta disminución de la tasa de mortalidad fue utilizada para estimar la cantidad anual de muertes evitadas por sida, como se puede observar en la tabla No. 4.

Tabla 4. Disminución de la mortalidad de los casos por sida. Cuba 2001-2010

Años	Tasa de mortalidad por sida			Muertes evitadas de sida por año
	Esperada (casos por 100 000 habitantes)	Real <sup>1</sup> (casos por 100 000 habitantes)	Disminución (casos por 100 000 habitantes)	
2001	1,4	1,0	0,4	40
2002	1,5	0,8	0,8	76
2003	1,6	0,7	0,9	99
2004	1,7	1,0	0,7	78
2005	1,8	1,1	0,7	79
2006	1,9	1,0	0,9	102
2007	2,0	1,1	0,9	103
2008	2,1	1,5	0,6	70
2009	2,2	1,6	0,6	71
2010	2,3	1,8	0,5	62
Total				780

<sup>1</sup> Programa Nacional de VIH/sida, Dirección Nacional de Epidemiología, MINSAP, 2011.

Como indica esta tabla, se ha disminuido y estabilizado el número de fallecidos por sida a partir de 2001, lo que se traduce en una significativa reducción de la tasa de mortalidad, y se han estimados en 780 muertes evitadas por sida.

El beneficio alcanzado se obtuvo con una mayor eficiencia de la terapia con los fármacos ARV nacionales en comparación con los medicamentos patentados, con una disminución anual de USD \$ 59 459,6 por muerte evitada de sida, como se refleja en la tabla No.5.

Tabla 5. Relación costo-efecto de la terapia ARV en términos de mortalidad.

Alternativas de tratamiento ARV	Total de muertes evitadas por sida	Importe anual del costo de tratamiento (USD \$)	Relación costo-efecto (USD \$ /muerte evitada)

Medicamentos patentados	780	72 848,400	93 395,4
Fármacos nacionales	780	26 469,900	33 935,8
Diferencia	-	46 378,500	59 459,6

## Discusión

La mejor demostración de que globalmente el tratamiento ARV ha sido efectivo, la aporta la importante reducción de la mortalidad y morbilidad alcanzada en la progresión a sida de los pacientes infectados por el VIH, después de instaurada la cobertura global de esta terapia en el país<sup>7-9,22,23</sup>. Se comprobó que a los dos años de haber iniciado el tratamiento ARV con los medicamentos nacionales y lograr una cobertura global de los pacientes tratados, se redujo el número de casos de sida todos los años.

También se partió de la base de que ambos tratamientos ARV (con medicamentos genéricos y fármacos innovadores) resultan igualmente efectivos, al ser considerados como equivalentes terapéuticos. Esto se logró mediante los estudios que establecen la bioequivalencia entre los medicamentos ARV nacionales, y los productos innovadores de biodisponibilidad conocida y cuya seguridad y eficacia han sido determinados a través de rigurosos estudios clínicos<sup>24,25</sup>. Por lo tanto, se podrá obtener el mismo resultado en salud, bajo el supuesto de haber podido ser tratado el paciente con VIH/sida indistintamente con uno u otro tratamiento ARV, dada su intercambiabilidad terapéutica asumida en los estudios de bioequivalencia<sup>3,4</sup>.

En general, la terapia ARV de primera línea con los medicamentos nacionales ha resultado costo-efectiva por los resultados alcanzados en los indicadores de salud y económicos a los efectos del país. Con este costo potencialmente evitado se pueden atender adicionalmente dos pacientes más con los medicamentos ARV nacionales, en comparación con los fármacos patentados, ya que el país podrá economizar las dos terceras partes de los recursos anuales en divisas de su presupuesto para adquirir estos productos.

Por lo tanto, se hizo evidente la importancia y necesidad que tuvo la aplicación de la farmacoeconomía a esta problemática de salud, ya que la incorporación de esta herramienta de trabajo por parte del SNS, ha permitido cuantificar los efectos alcanzados por la generalización del tratamiento ARV de primera línea con los medicamentos nacionales durante 2001-2010 en el país.

## Conclusiones

La farmacoeconomía aplicada a la terapia ARV de primera línea con los medicamentos nacionales ha posibilitado valorar los impactos económico y en salud, asociados a la generalización del empleo de los fármacos genéricos durante diez años, expresados por una disminución de la mortalidad y morbilidad de los casos infectados a sida después de instaurada la terapia, con una reducción importante en el costo del tratamiento, y por tanto, de una mayor eficiencia terapéutica en comparación con los medicamentos ARV patentados.

Los medicamentos ARV nacionales han tenido asociado un impacto económico importante desde su introducción y generalización para el tratamiento de los pacientes con VIH/sida en el país, cuyos beneficios se puede estimar en unos cuantiosos importes del costo potencialmente evitado en la sustitución de importaciones para el país.

### Referencias Bibliográficas

1. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2011". Edición Especial. La Habana: MINSAP, 2012.
2. Organización Panamericana de la Salud. (2011). Situación de salud en las Américas. Indicadores Básicos 2011. Washington D. C: OPS.
3. Tarinas, A. *et al.* Bioequivalence study: generics and trade formulations of stavudine, lamivudine, zidovudine and indinavir in HIV-infected cuban subjects. *Rev Cubana Farm.* 2006 [serie en Internet]; 40 (2): [aprox. 9 p.] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttex&pid=s0034-75](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex&pid=s0034-75).
4. Tarinas, A. *et al.* Bioequivalence study of two nevirapine tablet formulations in human immunodeficiency virus-infected patients". *Rev Farm Hosp.* 2007; 31(3):165-68.
5. Drummond, M. *et al.* Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitarias. 3 ed. Madrid: Díaz de Santos, 2005.
6. Collazo, M. *et al.* La farmacoeconomía: ¿debe ser de interés para evaluar la terapia antirretroviral en el VIH/sida? *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles* 2010; 7 (3): 142-150.
7. Freedberg, K, *et al.* Clinical impact and cost-effectiveness of antiretroviral therapy in India: starting criteria and second line therapy. *AIDS* 2007; 21(Suppl.4): S117-S128.
8. Nunn, A. *et al.* Evolution of antiretroviral drugs costs in Brazil in the context of free universal access to AIDS treatment. *PLoS Med* 2007; 4(11):e305.
9. Reyes, A, *et al.* Impacto de la terapia antirretroviral de alta eficacia en la respuesta clínica e inmunoviológica en enfermos de SIDA. *Rev Cubana Med Trop.* 2007. [serie en Internet]; 59(2):[aprox.10p.]Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/med.trop/vol59\\_2\\_07/med.trop59207.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/med.trop/vol59_2_07/med.trop59207.htm)
10. Dirección Nacional de Estadística. Anuario estadístico de salud 2002. La Habana: MINSAP, 2003.
11. Dirección Nacional de Estadística. Anuario estadístico de salud 2005. La Habana: MINSAP, 2006.
12. Dirección Nacional de Estadística. Anuario estadístico de salud 2006. La Habana: MINSAP, 2007.

13. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2008. La Habana: MINSAP, 2009.
14. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2010. La Habana: MINSAP, 2011.
15. World Health Organization. Fuentes y precios de medicamentos y diagnósticos seleccionados para personas viviendo con VIH/SIDA. Geneva: WHO, 2002.
16. World Health Organization. Fuentes y precios de medicamentos y diagnósticos seleccionados para personas viviendo con VIH/SIDA. Geneva: WHO, 2003.
17. World Health Organization. Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS. 6 th ed. Geneva: WHO, 2005. Disponible en:[www.unaids.org](http://www.unaids.org)
18. Management Science for Health. International drug price indicator guide.2007 Edition. Center for Pharmaceutical Management: Arlington, VA, 2008.
19. Management Science for Health. International drug price indicator guide.2009 Edition. Center for Pharmaceutical Management: Arlington, VA, 2010.
20. Brosa, M, *et al.* Principios, métodos y aplicaciones de impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles* 2005;2(2):64-78.
21. Kutner, M, *et al.* Applied statistical models. Fifth ed. New York: McGraw-Hill International Edition, 2005.
22. Collazo, M, *et al.* Evaluación económica del tratamiento con los antirretrovirales de producción nacional para los pacientes VIH/SIDA en Cuba. *Rev Esp Econ Salud* 2007; 6 (5): 312-320.
23. Pérez, J. *et al.* Approaches to the management of HIV/AIDS in Cuba. Case study. Geneva: WHO, 2004.
24. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Regulación No. 18-07 [Informe]. La Habana: CECMED, 2007.
25. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Requerimientos de la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de los productos farmacéuticos multiorigen. [Informe]. La Habana: CECMED, 2008.

