

**Análisis de costo-efectividad del uso de Soliris®
(eculizumab) versus estándar de cuidado en pacientes con
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en Colombia**

2023

Autores

Eliana Vásquez Melo. Investigador en Economía de la Salud. Bogotá, Colombia, evasquez@neuroeconomix.com

Pieralessandro Lasalvia. Director técnico en NeuroEconomix, Bogotá, Colombia, plasalvia@neuroeconomix.com

Camilo Castañeda. Director de proyectos en NeuroEconomix, Bogotá, Colombia, castaneda@neuroeconomix.co

Diego Rosselli. Profesor, Departamento de Epidemiología clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, diego.rosselli@gmail.com

Fuentes de financiación

Alexion, Colombia

Conflicto de interés

Alexion es la empresa comercializadora de eculizumab en las indicaciones actualmente aprobadas por INVIMA

Correspondencia

NeuroEconomix, Calle 45 # 9-42 Oficina 403, Bogotá, Colombia. Camilo Castañeda, castaneda@neuroeconomix.com, Cel: 3214528112.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente forma: Vásquez E, Lasalvia P, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Análisis de costo-efectividad del uso de Soliris® (eculizumab) versus estándar de cuidado en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna en Colombia. Bogotá, febrero de 2023.

Página web

www.neuroeconomix.com

Derechos de autor

El contenido de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas enunciadas, es propiedad de *Alexion* Colombia.

El estudio desarrollado es netamente informativo para quien la recibe. No se autoriza su reproducción, divulgación, comunicación, copia o distribución en ningún medio físico o electrónico, ya sea total o parcial. Cualquier comunicación a terceros deberá contar con la autorización del titular de la información, so pena del inicio de acciones legales, que haya a lugar.

Este estudio no promueve, ni induce a la prescripción de medicamentos o cualquier clase de productos, ya que dependerá del médico tratante.

Lista de abreviaturas y siglas

ATC:	Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system
AVAC:	Año de vida ajustado por calidad de vida.
FDA:	Food and Drug Administration.
Hb:	Hemoglobina
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
IETS:	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
INVIMA:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISS:	Instituto de Seguro Social
LDH:	Lactato deshidrogenasa
MSPS:	Ministerio de Salud y Protección Social
OMS:	Organización Mundial de la Salud
RCEI:	Razón de costo efectividad incremental
SGSSS:	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED:	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
SoC:	Standard of Care
TE:	Tromboembolismo

Tabla de contenido

1	Introducción	7
2	Metodología	8
2.1	Problema de decisión	8
2.2	Población objetivo	8
2.3	Intervención	8
2.4	Comparador	9
2.5	Desenlaces	9
2.6	Pregunta de evaluación económica	10
2.7	Horizonte temporal	10
2.8	Perspectiva	10
2.9	Modelo de decisión	10
2.9.1	Estructura del modelo	10
2.9.2	Modelamiento	11
2.9.3	Parámetros incluidos en el modelo	12
2.9.4	Medición y valoración de los efectos en salud	12
2.10	Identificación, medición y valoración de recursos	12
2.10.1	Costos de adquisición	13
2.10.2	Costos de los estadios	15
2.10.3	Costos de los eventos adversos	15
2.11	Interpretación de resultados	16
3	Resultados del caso base	16
4	Discusión y conclusiones	18
5	Referencias	19
6	Anexos	22
○	Anexo 1. Costo de eculizumab	22
○	Anexo 2. Detalle de Costos por estadio	23

Lista de tablas

Tabla 1. Eculizumab en Colombia	9
Tabla 2. Parámetros incluidos en el modelo	12
Tabla 3. Costos año de Eculizumab en HPN.....	13
Tabla 4. Costos de administración de eculizumab	13
Tabla 5. Costos de SoC (transfusiones y medicamentos -terapia de soporte).....	14
Tabla 6. Costos por estadio del modelo	15
Tabla 7. Costos de Eventos adversos	15
Tabla 8. Resultados del Caso base.....	16
Tabla 9. Transfusiones totales y per cápita por tratamiento.....	17
Tabla 10. Costo desagregado de complicaciones por no estabilización de HPN	17
Tabla 10. Costos desagregados del estadio de No estabilización	18

1 Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad que puede afectar a personas de cualquier edad, siendo en promedio 30 años la edad de diagnóstico (1). Esta se caracteriza por el desarrollo de hemolisis, lo que desencadena la presentación de anemia, trombosis, insuficiencia de la médula ósea y hemoglobinuria, entre otras complicaciones hematológicas (1). Dentro de estas, la hemolisis se consolida como un mayor riesgo de presentación de trombosis, que es una de las principales causas de muerte de estos pacientes en hasta el 67% de los casos (2).

Según reportes en Estados Unidos, la incidencia de esta condición se encuentra entre 12 a 13 personas x 1.000.000 (1,3), mientras que otros reportes mencionan que puede ser de 0,1 a 0,2/100 000 personas/año en la población general y presenta una prevalencia aproximada de 16 por 1.000.000 de habitantes (4). En Colombia, por su parte, mediante la resolución 5265 de 2018 (5) y la ley 1392 de 2010 (6), se ha reconocido a la HPN como una de las enfermedades huérfanas, definidas como enfermedades crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y presentan una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son debilitantes y pueden reducir significativamente la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad (2,7).

El tratamiento de esta condición de salud previamente se relacionaba al cuidado estándar asociado a procesos transfusionales y uso de diferentes terapias de soporte como hierro, ácido fólico, prednisona entre otros medicamentos, que buscaban estabilizar las condiciones hematológicas en los pacientes; no obstante, actualmente Soliris® (eculizumab) (8) un anticuerpo IgG monoclonal humanizado que se une a la proteína C5 del complemento, evitando la escisión en C5a y C5b; ha generado un cambio significativo en el manejo de la condición de salud con mejores resultados clínicos de los pacientes, aunque considerado con un alto costo de manejo para los sistemas de salud.

Debido a que en Colombia, Soliris® (eculizumab) se encuentra aprobado por diferentes protocolos de manejo y uso de expertos clínicos en diferentes instituciones y aún no se cuenta con un estudio que permita cuantificar a nivel de costos el efecto que presenta el medicamento en los pacientes con HPN, se pretende, en el presente documento a través del desarrollo de un modelo económico, determinar el impacto y el beneficio clínico que trae eculizumab en los pacientes con esta condición de salud desde la perspectiva del tercero pagador teniendo en cuenta la mejor evidencia disponible publicada.

2 Metodología

2.1 Problema de decisión

2.2 Población objetivo

Población con diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) en Colombia

2.3 Intervención

La tecnología denominada intervención en este análisis es Soliris® (eculizumab), un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación del complemento, produciendo control de la enfermedad (9), se encuentra aprobado en Colombia por el Invima (10) con ATC L04AA25 y cuenta con las siguientes características:

Cada vial contiene 300 mg de eculizumab en 30 ml (10 mg/ml) (10)

Forma farmacéutica: solución concentrada para infusión (concentrado estéril)

Indicaciones: en el tratamiento de los pacientes con: hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y el Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (10).

Mecanismo de acción:

Eculizumab es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Eculizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos (9).

Posología y forma de administración

La dosis en HPN para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 \pm 2 días (9).

En pacientes pediátricos por su parte, la dosis depende del peso en kg, en niños con peso >40Kg se tiene una posología igual a los adultos, y en niños con peso <40kg consiste en lo siguiente:

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30-<40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3 ^a semana; después 900 mg cada 2 semanas
20-<30 kg	600 mg semanales x 2	600 mg la 3 ^a semana; después 600 mg cada 2 semanas
10-<20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2 ^a semana; después 300 mg cada 2 semanas
5-<10 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2 ^a semana; después 300 mg cada 3 semanas

Registro Sanitario INVIMA:

Se realizó una búsqueda en página del INVIMA (10), con el término eculizumab en el grupo de Biológicos con el objetivo de identificar el registro sanitario disponible en Colombia para su comercialización (10)

Tabla 1. Eculizumab en Colombia

Expediente Sanitario	Registro sanitario	Estado Registro	Nombre del producto	Fecha Vencimiento	Modalidad	Titular(es)
20028870	INVIMA 2017M-0012634-R1	En trámite de renovación	SOLIRIS® 300 MG SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA	-	IMPORTAR Y VENDER	ALEXION PHARMA COLOMBIA SAS

2.4 Comparador

El comparador utilizado para este análisis es el estándar de cuidado que requieren los pacientes con HPN, el cual ha sido establecido dentro del manejo de la enfermedad como la transfusión junto con la terapia de soporte asociada al uso de hierro, ácido fólico, prednisona, entre otros .

2.5 Desenlaces

Para cada brazo de las tecnologías evaluadas, el modelo estimó como desenlace principal las razones de costo efectividad incremental desde los costos totales y los costos relacionados con el manejo de la condición de salud, en el caso de estabilización, dependencia de transfusión y presentación de eventos adversos.

2.6 Pregunta de evaluación económica

El problema de decisión se definió mediante la siguiente pregunta:

Desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia, ¿Cuál es la costo-efectividad de Soliris® (eculizumab) + SoC en comparación con el estándar de cuidado en pacientes con HPN?

La pregunta de evaluación económica, así como la estructura del modelo fueron validados por expertos locales.

2.7 Horizonte temporal

Se contemplo como horizonte temporal 20 años, debido a que este debe reflejar la dinámica de la enfermedad y los posibles resultados en salud que proveen las tecnologías evaluadas.

2.8 Perspectiva

La perspectiva de análisis fue la del tercer pagador, que para el caso colombiano corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

2.9 Modelo de decisión

El modelo de esta evaluación de costo-efectividad se desarrolló bajo una estructura de markov, de acuerdo con la representación de la historia natural de la enfermedad. La estructura del modelo y los estadios, fueron validados por los expertos clínicos consultados.

2.9.1 Estructura del modelo

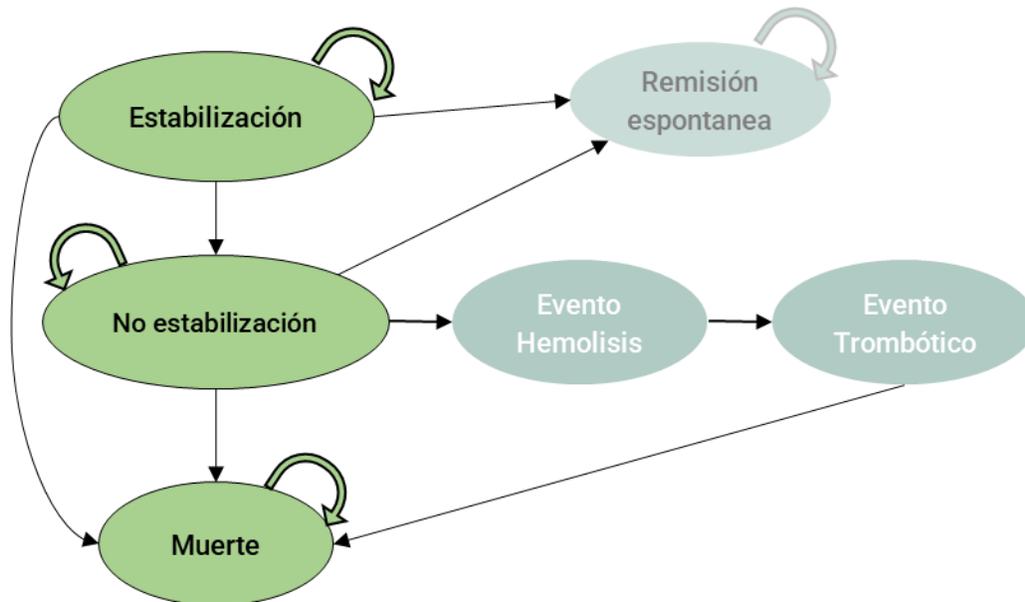
El modelo posee 3 estados principales en los cuales el paciente con HPN puede transitar (Figura 1), definidos de la siguiente manera:

- Estadio de estabilización: el paciente por la terapia que está recibiendo tiene estabilización de niveles hematológicos de Hb y LDH (principales marcadores de la condición de salud)
- Estadio de No estabilización: es el paciente que no ha tenido una adecuada respuesta hematológica y, por tanto, se asocia con probabilidad de presentar eventos de hemólisis, lo que puede dar lugar a eventos trombóticos
- Estadio de muerte: en cualquier momento el paciente puede morir por cualquier causa (cc), por presentar un evento trombótico o por HPN

Las flechas representan el flujo de distribución de los pacientes dentro del modelo, y, en caso dado de empeoramiento de la condición de salud, no se puede devolver a un estado anterior. De igual manera, se contemplan eventos adicionales (representados en color más claro) que pueden

presentar los pacientes, el relacionado con la remisión espontánea puede presentarse desde cualquier estado de salud y, pasa a remisión de la enfermedad sin necesidad de más tratamiento (figura 1).

Figura 1. Estructura del Modelo



2.9.2 Modelamiento

En el modelo se consideró de acuerdo con la historia natural de la enfermedad la edad promedio de los pacientes con HPN, además de modelar los elementos más relevantes relacionados con la estabilización de valores hematológicos como la Hb y el LDH, además de considerar que, ante no estabilización de estos, existe mayor riesgo de tener eventos de hemolisis y, por tanto, de eventos trombóticos que implican mayor consumo de recursos de atención. Se consideraron por su parte, ciclos mensuales.

Las probabilidades de transición fueron calculadas con base en la literatura encontrada de efectividad y seguridad de la tecnología de intervención y de su comparador, estas probabilidades fueron socializadas y validadas por los expertos clínicos consultados. No obstante, es de mencionar que la literatura correspondiente al brazo comparador es muy limitada.

Los supuestos que se tuvieron en cuenta para desarrollar este análisis son:

1. Los pacientes no se devuelven a un estado menos grave
2. Que la remisión espontánea puede ocurrir desde cualquier estadio contemplado en el modelo de acuerdo con lo reportado por la literatura y es aplicada a ambos brazos por igual.

3. Para los eventos trombóticos se asumió que el comportamiento en el brazo del cuidado estándar es igual al reportado para placebo en los estudios de eculizumab.

2.9.3 Parámetros incluidos en el modelo

Los parámetros del modelo incluyen las probabilidades calculadas según la duración de cada ciclo de tratamiento correspondiente a un mes. Se evidencian los inputs utilizados para el caso base, además de la fuente correspondiente (tabla 2). Todos los parámetros utilizados en el modelo fueron validados por expertos clínicos.

Tabla 2. Parámetros incluidos en el modelo

	Parámetro	Input	Referencia
Soliris® (eculizumab)	Estabilización niveles de hemoglobina	10,63%	Hillmen, 2006 (11)
	Evento hemolisis	0,39%	
	Evento Trombótico	0,07%	Kelly, 2011 (12)
	Presentación de eventos adversos serios	1,56%	Hillmen, 2006 (11)
	Tasa de transfusiones al mes (unidades)	0,60	Hillmen, 2004 (13)
SoC	Estabilización niveles de hemoglobina	0%	Hillmen, 2006 (11)
	Evento hemolisis	0,01%	
	Evento Trombótico	2,54%	Kelly, 2011 (12)
	Presentación de eventos adversos serios	3,66%	Hillmen, 2006 (11)
	Tasa de transfusiones al mes (unidades)	2,10	Hillmen, 2004 (13)
Probabilidades aplicadas a ambos brazos	Prob_ hospitalización x evento trombótico	4,20%	Schrezenmeier et al, 2014 (2)
	Prob_ remisión espontánea	0,03%	Gurnari, 2021 (14)
	Muerte por HPN	0,0003%	Cruz, 2021 (15)
	Muerte por evento trombótico	0,01%	
	Muerte_cc_Adultos	0,17%	DANE, 2021 (16)

La dependencia transfusional aplicada a cada brazo del modelo económico se basó en lo extrapolado para cada mes del KM del estudio Hillmen, 2013 (17). Posteriormente a los 33 meses, se usó la misma probabilidad de manera extendida dentro del modelo.

2.9.4 Medición y valoración de los efectos en salud

2.10 Identificación, medición y valoración de recursos

La identificación, medición y valoración de recursos se realizó desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social (SGSS), se tuvieron en cuenta los costos médicos directos: costos de adquisición del medicamento, administración y monitorización. Todos los costos fueron

expresados en pesos colombianos de 2022. La identificación y medición de recursos se basó en la información proporcionada mediante la consulta con expertos clínicos.

Para la obtención del costo eculizumab se consultaron las siguientes fuentes: Reporte (2021 Q1-Q4) del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (Sismed) (18) y la circular de regulación de precios de medicamentos emitidas por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), específicamente el Anexo 5. Tablas Circular 12 de 2021 (19). La metodología aplicada consistió en calcular el precio promedio ponderando por unidad mínima de medida a partir de las unidades vendidas reportadas en el canal "institucional". De igual manera se validó que para los medicamentos regulados ninguno de los precios superase el máximo permitido según las circulares de regulación de precios (19).

La valoración de los laboratorios, procedimientos, estancia y/o consultas requeridas se empleó el Manual tarifario ISS 2001 (20) cuyas tarifas fueron ajustadas al +/- 30%.

2.10.1 Costos de adquisición

El costo de los medicamentos tuvo en cuenta la dosis y frecuencia de administración recomendada para Soliris® (eculizumab) en el manejo de HPN. La información de precios de medicamentos fue obtenida del reporte Sismed del último año (2021Q1-Q4) (anexo 1). Además, se contempló el costo de administración del medicamento (tabla 4).

En la Tabla 3 se presentan los costos año de Soliris® (eculizumab).

Tabla 3. Costos año de Eculizumab en HPN

Población	Costo inducción	Costo Mantenimiento	Costo 1 año	Costo 2 año
Adultos	\$ 107.647.373,10	\$ 989.010.240,31	\$ 1.096.657.613,41	\$ 1.049.561.887,68

Tabla 4. Costos de administración de eculizumab

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	ISS + 30%
Consulta enfermería	890305	1	100%	\$ 5.337
Consulta medicina general	890301	1	100%	\$ 11.382
Sala especial de procedimientos (de 111 a 130 UVR)	S22211	1	100%	\$ 99.502
Infusión	992503	1	100%	\$ 124.449
Costo Total de admón.				\$ 240.669

Para el caso de la transfusión se calcularon los costos mediante la validación de la consulta con expertos clínicos y la terapia de soporte para soportar un solo costo de SoC para el presente modelo (tabla 5).

Tabla 5. Costos de SoC (transfusiones y medicamentos -terapia de soporte)

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	Costo ISS + 30%
Procedimientos necesarios en la transfusión				
Procesamiento de unidades de eritrocitos	911106	1	100%	\$ 151.015
Aplicación de la unidad de eritrocitos	912002	1	100%	\$ 24.440
Pruebas de laboratorio				
Hemograma	902210	1	100%	\$ 14.320
Grupo Sanguíneo y Rh (prueba de grupo sanguíneo)	902212	1	100%	\$ 5.460
Anticuerpos irregulares	911004	1	100%	\$ 43.069
Prueba de compatibilidad cruzada (PRUEBA DE COMPATIBILIDAD, CRUZADA MAYOR EN TUBO)	911022	1	100%	\$ 17.167
Medicamentos usados como terapia de soporte				
Hierro (100 - 200 mg/día)			100%	\$ 489.288
Ácido fólico (2 - 5 mg/día)			100%	\$ 794.554
Prednisona (40 mg)			100%	\$ 7.988
Subtotal Costo SoC				\$ 1.547.300,22
Costo de administración del SoC				
Consulta enfermería	890305	1	100%	\$ 5.337
Consulta especialista	890202	1	100%	\$ 16.263
Derechos de Sala	30206	1	100%	\$ 88.660
Sala de observación urgencias	S20101	1	100%	\$ 36.589
Subtotal, Costo admon de la transfusión				\$ 146.848
Costo Total de SoC				\$ 1.694.148

Debido que el modelo contempla la cantidad de unidades de eritrocitos transfundidas adicionales para cada brazo, se tuvo en cuenta un costo de \$175.454,50 por cada unidad de eritrocitos, las cuales se aplican de acuerdo con la probabilidad aplicada para cada brazo.

El costo de administración del SoC corresponde al personal y la sala necesaria para la transfusión, además contempla la estimación que el paciente requiera ser observado en ámbito de urgencias por algún evento presentado dentro del proceso de la transfusión (tabla 5).

2.10.2 Costos de los estadios

Mediante la estrategia de microcosteo y bajo la consulta con expertos clínicos se refinó la cantidad de recursos usados dentro de los estadios del presente modelo económico, tal y como se pueden observar dentro de la siguiente tabla:

Tabla 6. Costos por estadio del modelo

Parámetro	Input	Min	Max
Costos de estabilización de la enfermedad*	\$ 346.359	\$ 311.723	\$ 380.995
Costos de No estabilización de la enfermedad*	\$ 1.508.568	\$ 1.357.711	\$ 1.659.425
Costo de evento de Hemólisis	\$ 4.000.739	\$ 3.600.665	\$ 4.400.812
Costo de evento Trombótico	\$ 1.830.114	\$ 1.647.103	\$ 2.013.125
Costo por unidad adicional de eritrocitos	\$ 175.455	\$ 157.909	\$ 193.000

*Costos desagregados en el anexo 2

2.10.3 Costos de los eventos adversos

Para este análisis se tuvo en cuenta la presentación de los eventos adversos relacionados con el uso de eculizumab y el SoC, estableciendo el costo de los eventos por microcosteo. Los costos aplicados dentro del modelo se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla 7. Costos de Eventos adversos

Evento Adverso	Min	Max	Promedio
Exacerbation of PNH*	\$ 1.357.711	\$ 1.659.425	\$ 1.508.568
Renal colic	\$ 119.075	\$ 140.985	\$ 123.838
Lumbar- or sacral-disk prolapse	\$ 208.317	\$ 348.267	\$ 232.723
α -Hemolytic streptococcal bacteremia	\$ 2.190.726	\$ 2.764.949	\$ 2.321.357
Central-line and urinary tract infections	\$ 820.192	\$ 1.240.429	\$ 871.221
Upper respiratory tract infection	\$ 970.577	\$ 1.247.733	\$ 1.023.446
Probable viral infection	\$ 797.794	\$ 944.588	\$ 829.706
Cellulitis, folliculitis	\$ 671.621	\$ 876.779	\$ 709.739
Neutropenia	\$ 1.194.590	\$ 1.454.602	\$ 1.247.277
Pirexia	\$ 337.760	\$ 399.908	\$ 351.271
Anemia	\$ 783.261	\$ 928.906	\$ 815.217

* Se asumió el mismo costo que en un evento de no estabilización de la enfermedad

2.11 Interpretación de resultados

En la comparación de costos y efectividad de las tecnologías evaluadas se tienen los siguientes escenarios:

1. La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación
2. La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva
3. La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o
4. Es más costosa y efectiva.

Para los dos últimos casos, se calculará la razón incremental de costo-efectividad (RICE):

$$RCEI = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

El numerador representa el costo incremental de la tecnología evaluada, con respecto al comparador y en el denominador la efectividad incremental. Para Colombia se ha adoptado un umbral de costo-efectividad que se encuentra entre 1 PIB por cada Año de vida ajustado por calidad de vida (AVAC), los autores consideraron esta regla de decisión, sin, embargo, los desenlaces del presente estudio son diferentes. Se considera que la intervención es “costo-efectiva” si la RCEI está por debajo de 1 PIB per cápita.

3 Resultados del caso base

En un horizonte temporal de 20 años en una cohorte hipotética de 100 pacientes con HPN, se encontró que Soliris® (eculizumab) presenta un mayor costo total \$ 11.171.612.413, siendo el principal direccionador de costo la adquisición de la tecnología en el 99,3%, mientras que en el grupo de SoC el costo total fue de \$ 455.251.671,94 siendo el 47% relacionado con el costo de adquisición del tratamiento (tabla 8).

Tabla 8. Resultados del Caso base

Intervención	Costos totales	Costos por la enfermedad y por complicaciones	Años Estabilizados	Dependientes de transfusión
Soliris® (eculizumab) + SoC	\$ 11.171.612.413	\$ 81.872.321	1,12	2,43
SoC	\$ 455.251.672	\$ 241.342.642	0,00	7,64
Incrementales	\$ 10.716.360.741	-\$ 159.470.322	1,12	-5,21
RICE costos Totales			\$ 9.580.211.372	-\$ 2.057.979.320
RICE costos por la enfermedad y complicaciones			-\$ 142.563.266	\$ 30.624.821

La dependencia de transfusión fue menor en el grupo de Soliris® (eculizumab) lo que implica menos costos de manejo por este rubro, ya que los costos por transfusión por paciente fueron de

\$45.108.101 frente a \$141.793.780 que cuestan en el grupo de pacientes tratados con el SoC, es decir, cuestan 3,14 veces menos que lo que cuestan en el grupo SoC. De igual manera, si se tiene en cuenta la cantidad de unidades transfundidas para cada grupo, estas son menos en el grupo de Soliris® (eculizumab) frente a lo que se usa en el grupo de SoC y, por tanto, dentro del horizonte temporal contemplado se evidencia que el costo es menor siendo de \$ 3.068.992 y de \$ 33.764.972, para eculizumab y SoC, respectivamente.

Se estimó que la cantidad de transfusiones durante el horizonte temporal contemplado por paciente fueron en el grupo de Soliris® (eculizumab) 17,49 frente a 192,44 en el grupo de SoC (tabla 9), lo que permite mostrar que el uso de Soliris® (eculizumab) es una alternativa importante para el manejo de los pacientes con HPN.

Tabla 9. Transfusiones per cápita por tratamiento

Intervención	Transfusiones per cápita
Soliris® (eculizumab) + SoC	17,49
SoC	192,44

Debido a que son menores las complicaciones en el grupo de Soliris® (eculizumab) (tabla 10), se encuentra menos costo de atención siendo en promedio de \$59.042.869 frente a \$191.508.341 que cuesta por paciente en el grupo de SoC, es decir, que se reducen 3,24 veces los costos de atención por tener adecuada estabilización de las condiciones hematológicas.

Por su parte, en caso de los eventos adversos, estos son menores en el grupo de eculizumab frente a lo que se presenta dentro del SoC, y por tanto se reduce el costo de manejo de estos dentro del sistema de salud (tabla 10), en el caso del SoC, el manejo por eventos adversos representa el 7,5% del costo total.

Tabla 10. Costo desagregado de complicaciones por no estabilización de HPN

Intervención	Costo no estabilización	Costo Evento hemólisis y evento trombótico	Costo Dependencia transfusión	Costo Unidades Transfundidas	Costo Eventos Adversos
Soliris® (eculizumab) + SoC	\$ 14.185.616	\$ 2.191.294,98	\$ 45.108.101	\$ 3.068.992	\$ 8.256.401
SoC	\$ 15.873.087	\$ 6.243.221,65	\$ 141.793.780	\$ 33.764.972	\$ 33.961.215
Diferencia de costo Ecu vs SoC	-\$ 1.687.471	-\$ 4.051.926,68	-\$ 96.685.679	-\$ 30.695.981	-\$ 25.704.814

El costo de no estabilización contempla lo relacionado a los costos por consultas por medicina especializada, exámenes de seguimiento, imágenes y hospitalización, donde se evidencia que los pacientes tratados con eculizumab + SoC presentan menos costos en cada uno de los ítems relacionados frente al SoC solo (tabla 11), de la siguiente manera:

Tabla 11. Costos desagregados del estadio de No estabilización

Costo de no estabilización	Soliris® (eculizumab) + SoC	SoC
Consulta por medicina especializada	\$1.844.130,08	\$2.063.501,31
Exámenes de seguimiento	\$8.795.081,92	\$9.841.313,94
Imágenes	\$2.553.410,88	\$2.857.155,66
Hospitalización	\$992.993,12	\$1.111.116,09

4 Discusión y conclusiones

En la hemoglobinuria paroxística nocturna se ha mencionado que el uso de Soliris® (eculizumab) genera una reducción de más del 50% en las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad, lo que permite una mejoría importante de la sintomatología y calidad de vida de los pacientes (21); así mismo, el medicamento permite controlar el desenlace de hemólisis intercurrente, lo cual está asociado con la presentación de trombosis, complicaciones y hospitalizaciones derivadas de la falta de estabilización de condiciones hematológicas (1,2). Es por ello por lo que se asocia que el uso del medicamento permite también reducir los costos de atención relacionados con dichas complicaciones (1).

Dentro de los desenlaces evaluados en el presente análisis de impacto económico, se evidencia que la RCEI de los pacientes controlados teniendo en cuenta los costos totales se encuentra por encima del umbral referenciado para Colombia; no obstante, al considerar otros elementos generadores de costo propios de la enfermedad, el uso de Soliris® (eculizumab) presenta ahorro considerable, lo que hace que se presente una RCEI de -\$ 142.563.266 presentando mayor estabilización hematológica, y por tanto, menos costos relacionados con complicaciones.

Los resultados acá presentados son importantes en el contexto colombiano, puesto que se consolidan como el primer estudio de este tipo, ya que no se cuenta con antecedentes de valoración desde el impacto económico en el sistema de salud de Soliris® (eculizumab) en HPN, es por ello que, al ser la base, se pueden tener a futuro mayor disponibilidad de la información o seguimiento directamente dentro de las instituciones con datos de la vida real que permitan estimar el impacto de la terapia en términos económicos y en efectividad, que fortalezca el direccionamiento en la toma de decisiones para el manejo de enfermedades de alto costo.

Las principales limitaciones del presente estudio se encuentran las relacionadas con la evidencia clínica disponible, ya que para el caso del comparador, no existe suficiente seguimiento de los pacientes con dicha terapia, lo que hizo necesario tomar datos de publicación antiguos y asumir algunos otros elementos relacionados cuando se usa placebo en algunos de los estudios cuando

esta eculizumab como tecnología de intervención, lo que puede ocasionar que se pueda estar subvalorando la efectividad del SoC.

De acuerdo con los hallazgos encontrados en el presente estudio, se puede concluir que:

- Soliris® (eculizumab) provee beneficios clínicos importantes en la estabilización de condiciones hematológicas, lo que hace que haya menos complicaciones de hemólisis intercurrente y eventos trombóticos, lo que influye en una reducción de costos relacionados con dicho manejo para los pacientes con HPN, por tanto, se podría considerar como una alternativa indispensable en el manejo de HPN en el país.
- Al considerar elementos de costo diferentes al costo per se del medicamento, se evidencia que los pacientes tratados con el medicamento incurren en menores costos de manejo, menor dependencia transfusional y menor cantidad de transfusiones, por tanto, menores costos de atención por estas condiciones, lo que hace que eculizumab pueda ser una alternativa rentable para el manejo de los pacientes con HPN en las instituciones de salud.

5 Referencias

1. Cheng WY, Sarda SP, et al. Real-World Healthcare Resource Utilization (HRU) and Costs of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Receiving Eculizumab in a US Population. *Adv Ther.* 2021 Aug 1;38(8):4461–79.
2. Schrezenmeier H, Muus P, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014 May 1;99(5):922–9.
3. Jalbert JJ, Chaudhari U, et al. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood.* 2019 Nov 13;134(Supplement_1):3407.
4. Hill A, Platts PJ, et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire CHIESA Project View project Refugial Populations at the Trailing Edge Range Margins: Attributes, Survival and Conservation (REFUGIA) View proje. 12th Congress of the European Hematology Association. 2007;24–5.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5265 De 2018. Listado de Enfermedades Huérfanas. Ministerio de Salud y Protección Social. 2018;26.
6. Ministerio de Salud y Protección. Ley 1392 de 2010. 2010. 2010;(1. Ministerio de Salud y Protección. Ley 1392 de 2010. 2010 [Internet]. 2010;6. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>;6.

7. Bektas M, Copley-Merriman C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Dec 1;26(12-b Suppl):S8–14.
8. Socie G, Caby-Tosi M-PP, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol*. 2019;185(2):297–310.
9. European Medicines Agency. Ficha técnica de Eculizumab.
10. Invima. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Registro Sanitario [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 21]. Available from: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
11. Hillmen P, Young NS, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006 Sep 21;355(12):1233–43.
12. Kelly RJ, Hill A, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6786–92.
13. Hillmen P, Hall C, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004 Feb 5;350(6):552–9.
14. Gurnari C, Pagliuca S, et al. Is nature truly healing itself? Spontaneous remissions in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood Cancer Journal* 2021 11:11. 2021 Nov 27;11(11):1–3.
15. Cruz DS, da Silva Santos M, et al. Cost-Utility Analysis of Eculizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria From the Perspective of the Brazilian Public Health System. *Value Health Reg Issues*. 2021 Dec 1;26:113–25.
16. DANE. Estimaciones de mortalidad por sexo nal-2018-2070. Bogotá; 2020.
17. Hillmen P, Muus P, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):62–73.
18. Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) - . SISMED -Sistema de información de precios de medicamentos. Reporte SISMED 2021 . [Internet]. 2021.
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Regulación de precios de medicamentos - Circular 12 de 2021 [Internet]. 2021.
20. Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001. Manual de tarifas de la Entidad Promotora de Salud EPS-ISS [Internet]. 2001.

21. Lee JW, de Fontbrune FS, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):530–9.

6 Anexos

○ Anexo 1. Costo de eculizumab

ATC	Nombre producto	Unidad	Precio unidad minima - canal primaria institucional					Precio por presentación					
			Min	Max	Promedio	Precio de regulación/mg	Periodo	Presentación	Contenido	Min	Max	Promedio	Precio de regulación
L04AA25	Eculizumab	mg	\$43.699,17	\$44.860,92	\$44.853,07	\$45.586,77	q1 - q4 2021	Ampolla	300	\$13.109.750	\$13.458.276	\$13.455.922	\$13.676.031

○ **Anexo 2. Detalle de Costos por estadio**

Costos de estabilización de la enfermedad

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	ISS + 30%	Costo Total
Medicina general	890301	4	100%	\$ 11.382	\$ 45.526
Hemograma	902210	1	100%	\$ 14.320	\$ 14.320
Citometria de flujo	906702	1	50%	\$ 42.504	\$ 21.252
	906704	1	50%	\$ 42.504	\$ 21.252
Deshidrogenasa lactica (LDH)	903828	4	100%	\$ 7.475	\$ 29.900
Hemoglobina libre en plasma	902113	4	100%	\$ 12.864	\$ 51.454
Citometria Hematica (recuento de reticulocitos)	902224	1	100%	\$ 77.058	\$ 77.058
Creatinina	903825	4	100%	\$ 4.024	\$ 16.094
Hierro en Suero	903846	1	100%	\$ 22.386	\$ 22.386
Ferritina	903016	1	100%	\$ 20.989	\$ 20.989
Bilirrubina	903809	4	100%	\$ 6.533	\$ 26.130
				Total	\$ 346.359,00

Costos de No estabilización de la enfermedad

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	ISS + 30%	Costo Total
Medicina especializada	890301	12	100%	\$ 16.263	\$ 195.156
Hemograma	902210	12	100%	\$ 14.320	\$ 171.834
Citometria de flujo	906702	6	50%	\$ 42.504	\$ 127.511
	906704	6	50%	\$ 42.504	\$ 127.511
Deshidrogenasa lactica (LDH)	903828	6	100%	\$ 7.475	\$ 44.850
Hemoglobina libre en plasma	902113	6	100%	\$ 12.864	\$ 77.181
Citometria Hematica (recuento de reticulocitos)	902224	2	100%	\$ 77.058	\$ 154.115
Creatinina	903825	6	100%	\$ 4.024	\$ 24.141
Hierro en Suero	903846	4	100%	\$ 22.386	\$ 89.544
Ferritina	903016	4	100%	\$ 20.989	\$ 83.954
Bilirrubina	903809	6	100%	\$ 6.533	\$ 39.195
Imágenes					
Ecocardiograma	881232	1	100%	\$ 106.828	\$ 106.828
Ecografia abdominal o doppler de venoso	881305	2	100%	\$ 53.235	\$ 106.470
Resonancia magnetica de cráneo	883101	1	10%	\$ 475.865	\$ 47.587
TAC de cráneo	879111	1	10%	\$ 126.159	\$ 12.616
Hospitalización < 10%					
Sala de internación (general)	S11303	5	50%	\$ 94.770	\$ 236.925
Sala de internación (UCI)	S12103	5	50%	\$ 705.848	\$ 1.764.620
				Total	\$ 1.508.568,10

Costos de Evento Hemólisis

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	ISS + 30%	Costo Total
Consulta medicina especializada	890301	1	100%	\$ 16.263	\$ 16.263
Consulta enfermería	890305	1	100%	\$ 5.337	\$ 5.337
Pruebas de laboratorio					
Hemograma completo	902210	1	100%	\$ 14.320	\$ 14.320
Citometria de flujo	906702	1	50%	\$ 42.504	\$ 21.252
	906704	1	50%	\$ 42.504	\$ 21.252
Deshidrogenasa lactica (LDH)	903828	1	100%	\$ 7.475	\$ 7.475
Hemoglobina libre en plasma	902113	1	100%	\$ 12.864	\$ 12.864
Citometria Hematica (recuento de reticulocitos)	902224	1	100%	\$ 77.058	\$ 77.058
Creatinina	903825	1	100%	\$ 4.024	\$ 4.024
Hierro en Suero	903846	1	100%	\$ 22.386	\$ 22.386
Ferritina	903016	1	100%	\$ 20.989	\$ 20.989
Bilirrubina	903809	1	100%	\$ 6.533	\$ 6.533
Imágenes					
Ecocardiograma	881232	1	100%	\$ 106.828	\$ 106.828
Ecografia abdominal o doppler de venoso	881305	1	100%	\$ 53.235	\$ 53.235
Resonancia magnetica de cráneo	883101	1	10%	\$ 475.865	\$ 47.587
TAC de cráneo	879111	1	10%	\$ 126.159	\$ 12.616
Medicamentos					
Heparina 5.000 UI, por vía subcutánea, cada 8-10 horas durante 7 días o hasta que el paciente deambule		7		\$ 1.880	\$ 1.880
Hospitalización					
Sala de internación (general)	S11303	5	50%	\$ 94.770	\$ 236.925
Sala de internación (UCI)	S12103	5	50%	\$ 705.848	\$ 1.764.620
Transfusión		1	100%		\$ 1.547.300
				Total	\$ 4.000.738,57

Costos de Evento trombótico

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	ISS + 30%	Costo Total
Medicina especializada	890202	1	100%	\$ 16.263	\$ 16.263
Consulta enfermería	890305	1	100%	\$ 5.337	\$ 5.337
Exámenes de lab					
Hemograma	902210	1	100%	\$ 14.320	\$ 14.320
Tiempo de Protrombina	902045	1	100%	\$ 9.770	\$ 9.770
Tiempo de trombolastina parcial TTPA	902049	1	100%	\$ 12.201	\$ 12.201

Dimero D	902104	1	100%	\$ 38.513	\$ 38.513
Imágenes diagnósticas					
Angioresonancia de toráx	883341	1	100%	\$ 505.193	\$ 505.193
AngioTAC toráx	879301	1	100%	\$ 131.287	\$ 131.287
Doppler (TRANSCRANEAL CON MONITOREO DE 24 HORAS)	882105	1	100%	\$ 309.303	\$ 309.303
Angiografía de venas cavas	876241	1	100%	\$ 124.540	\$ 124.540
Hospitalización					
Sala de internación (general)	S11303	7	100%	\$ 94.770	\$ 663.390
				Total Costo Evento	\$ 1.830.114,00