

**Análisis de impacto económico del uso de Soliris®
(eculizumab) versus estándar de cuidado en pacientes con
Síndrome Hemolítico Urémico Atípico 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 impacto económico del uso de Soliris® (eculizumab) versus estándar de cuidado en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico 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	Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
Cc	Cualquier causa
Ecu	Eculizumab
IETS:	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
MAT	Microangiopatías trombóticas
OMS:	Organización Mundial de la Salud
SHUa	Síndrome Hemolítico Uremico atípico
SoC	Standard of Care (Cuidado Estándar)

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	10
2.5	Desenlaces	10
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	11
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	13
2.10	Identificación, medición y valoración de recursos	13
2.10.1	Costos de adquisición	14
	Cálculo de dosis	14
2.10.2	Costos de los estadios	15
2.11	Interpretación de resultados	16
3	Resultados del caso base	16
4	Discusión y conclusiones	19
5	Referencias	20
6	Anexos	23
	Anexo 1. Detalle de Costo de Eculizumab	23
	Anexo 2. Costo de plasmaféresis	24
	Anexo 3. Detalle de Costo de estadios	25

Lista de tablas

Tabla 1. Dosis de Soliris® (eculizumab) para pacientes pediátricos.....	9
Tabla 2. Eculizumab en Colombia	9
Tabla 3. Parámetros de efectividad incluidos en el modelo.....	12
Tabla 4. Costo año de eculizumab	14
Tabla 5. Costo de SoC (plasmaféresis) desagregado al año	15
Tabla 6. Costos por estadio del modelo	15
Tabla 7. Resultados Caso base - adultos.....	17
Tabla 8. Costo desagregado de complicaciones por no control de SHUa - adultos.....	17
Tabla 9. Resultados Caso base - niños.....	18
Tabla 10. Costo desagregado de complicaciones por no control de SHUa - niños.....	18

1 Introducción

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) presenta sobreactivación del complemento en la vía alternativa (AP). Se encuentra categorizado dentro del grupo de enfermedades raras ya que se ha estimado incidencia entre 0,23 y 1,9 por millón de habitantes al año y una prevalencia entre dos y diez personas por millón de habitantes, asociado con malos resultados clínicos y, una alta morbilidad y mortalidad (1,2). Así mismo se ha establecido que cerca del 10% de los casos de SHU corresponden a esta condición atípica, que puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en la población pediátrica, de igual forma en hombres y mujeres. Las complicaciones de esta condición principalmente se asocian a daño renal agudo e hipertensión arterial y es la segunda causa de insuficiencia renal crónica (3).

La presentación clínica se caracteriza por la formación de trombos microvasculares, que conduce a trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y, en consecuencia, daño a otros órganos (2,4). Presenta una tasa de mortalidad del 25%, y la enfermedad renal terminal se pueden presentar en hasta el 50% de los pacientes (2), lo que implica tratamientos de alto costo para los sistemas de salud, relacionados con diálisis y hasta trasplante renal.

El tratamiento de esta condición de salud previamente se relacionaba a la aplicación de sesiones de plasmaféresis para tratar de estabilizar a los pacientes a nivel hematológico, no obstante, desde la aprobación de Soliris® (eculizumab) (5) un anticuerpo IgG monoclonal humanizado que se une a la proteína C5 del complemento, evitando la escisión en C5a y C5b, evitando así la formación de C5b, lo que impide la continuación de la cascada del complemento y bloquea la formación de C5b-9 (Complejo de ataque a la membrana) (2,6); ha cambiado significativamente el manejo y los resultados clínicos de los pacientes (7), demostrando mayor control de la enfermedad, mejorando en la tasa de filtración glomerular y menor riesgo de recaídas, con aceptable perfil de seguridad se y disminución en los costos a largo plazo, pese al costo elevado del tratamiento (7,8).

Por su parte, se ha descrito que el uso de Soliris® (eculizumab) presenta un alto costo de manejo anual para el tratamiento de la condición de salud, sin embargo, en Colombia aunque está apoyado por diferentes protocolos de manejo, no se cuenta con un estudio que permita cuantificar estos elementos, por tanto, en el presente documento se pretende a través del desarrollo de un modelo económico, determinar el impacto y el beneficio clínico que trae el uso de este medicamento 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

De acuerdo con lo reportado dentro de la enfermedad, se ha reconocido que la condición de salud se presenta de manera más frecuente antes de los 18 años de edad (60%) y en la población adulta en cerca del 40% (9), es por ello, que se considera necesario para el presente análisis considerar a la población con diagnóstico de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) en Colombia, en dos subgrupos, teniendo en cuenta la edad media reportada para la población adulta y la población pediátrica de los estudios clínicos de efectividad de eculizumab (10,11), de la siguiente manera:

- Adultos mayores de 18 años con promedio de edad de 30 años (10)
- Pediátricos en promedio de edad de 6 años (11)

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 (12), se encuentra aprobado en Colombia por el Invima (13) con ATC L04AA25 y cuenta con las siguientes características:

Cada vial contiene 300 mg de eculizumab en 30 ml (10 mg/ml) (13)

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) (13).

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 (12).

Posología y forma de administración

La dosis en el SHUa 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 900 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 1200 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 1200 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días (12).

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:

Tabla 1. Dosis de Soliris® (eculizumab) para pacientes pediátricos

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

Indicaciones aprobadas por INVIMA:

Se realizó una búsqueda en página del INVIMA (13), con el término eculizumab en el grupo de Biológicos con el objetivo de identificar el registro sanitario disponible en Colombia para su comercialización (13)

Tabla 2. 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 SHUa, dentro de diferentes guías del manejo de la enfermedad se ha establecido que el estándar de cuidado en estos pacientes es la plasmaféresis (9,14). Esta es considerada la terapia de primera línea para el tratamiento de la enfermedad ya que aporta reguladores del complemento (9,14)

2.5 Desenlaces

Para cada brazo de las tecnologías evaluadas, el modelo estimó como desenlaces los pacientes en recaída de la enfermedad y los que empeoran en su estadio de ERC.

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 eculizumab + SoC en comparación con el estándar de cuidado en pacientes con SHUa?

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

2.7 Horizonte temporal

Se contempló como horizonte temporal lo correspondiente al tiempo de expectativa de vida en Colombia según las tablas de edad del país, a partir de la edad de inicio de los pacientes que ingresan al modelo y, mediante el cual se refleja la dinámica de la enfermedad y los posibles resultados en salud que proveen las tecnologías evaluadas, siendo para este caso un horizonte temporal promedio de 40 años.

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). Así mismo, considerando esta perspectiva, se decidió considerar como umbral de costo efectividad 1 producto interno bruto (PIB) per cápita (\$19.741.219 para 2021), para efectos del análisis, pero es de considerar que en enfermedades raras los umbrales de disponibilidad son más altos, pero en el sistema colombiano no se ha establecido.

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.

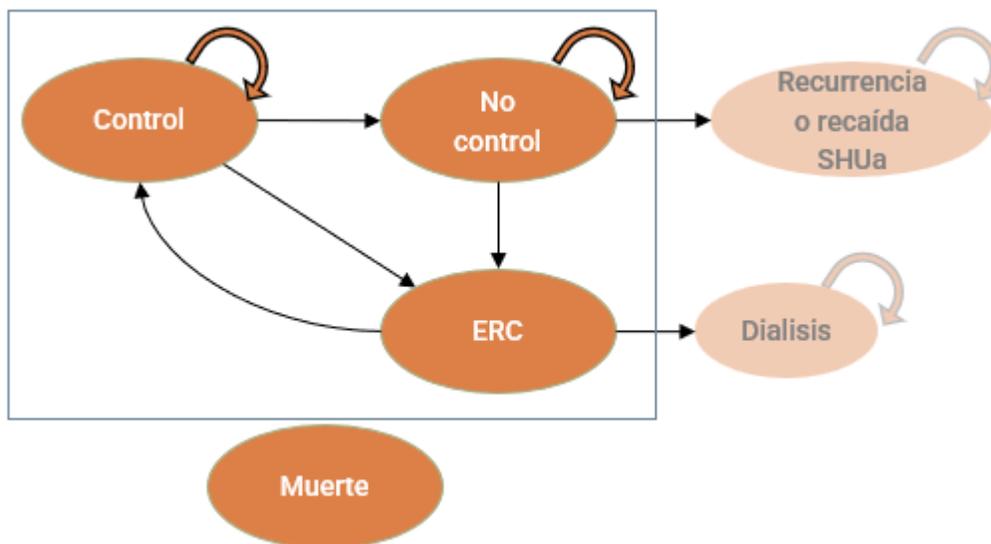
2.9.1 Estructura del modelo

El modelo posee 4 estados de salud, dentro de los cuales el paciente con SHUa puede transitar, definidos de la siguiente manera:

- Estadio Control: el paciente ha tenido respuesta completa a MAT y mejora en los niveles de TFG
- Estadio No control: el paciente que no ha tenido respuesta al tratamiento y, por tanto, se asocia con progresión de la enfermedad
- Estadio ERC: paciente que puede desarrollar ERCT por la enfermedad en el evento agudo y el paciente que empeora su condición de ERC
- Estadio de Muerte: en cualquier momento el paciente puede morir por cualquier causa (cc) o por SHUa. (Figura 1).

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, en caso de no control de la enfermedad o tener mayor probabilidad de recurrencia de la enfermedad, lo que implica tratamientos de rescate, y desde el estadio ERC el paciente tiene una mayor probabilidad de requerir diálisis.

Figura 1. Estructura del modelo



2.9.2 Modelamiento

Dentro de la construcción del modelo se consideró de acuerdo con la historia natural de la enfermedad la edad promedio de los pacientes con SHUa, además de modelar los elementos más relevantes relacionados con la presentación de eventos MAT, cambios en la tasa de filtración

glomerular que implican alteración en la condición renal de los pacientes y la recurrencia de la enfermedad debido a la falta de control. Se consideraron ciclos trimestrales.

Las probabilidades de transición fueron calculadas con base en la literatura encontrada de efectividad y seguridad de las tecnologías en evaluación y fueron socializadas y validadas por los expertos clínicos consultados. Es de mencionar que la literatura correspondiente al brazo comparador es muy limitada.

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

1. Los pacientes no se devuelven a un estado menos grave cuando se encuentran bajo el manejo con el SoC ya que se ha descrito que evolucionan a pesar del tratamiento a ERCT con elevada mortalidad (9,15).
2. Los pacientes que están en tratamiento con eculizumab pueden pasar de ERC a control de la enfermedad, debido a que se tiene en cuenta la probabilidad de mejoría y de esta forma reducir la necesidad de diálisis.
3. Los pacientes que pasan al estadio de ERC tienen la probabilidad de empeorar desde el tratamiento que se lleva, y por historia natural de la enfermedad ir a ERCT lo que implica el tratamiento con diálisis y en el caso de ERCT un porcentaje de paciente que está en diálisis y otro que requiere trasplante renal.
4. El desarrollo de ERC tanto para el brazo de eculizumab como el de su comparador presenta la misma probabilidad, lo que hace que varíen los resultados tiene que ver con la cantidad de estar o no en control de la enfermedad derivado de la literatura.
5. La probabilidad de depender de diálisis es la misma para los dos brazos principalmente asociado a la historia natural de la enfermedad.
6. En algunos casos donde no existió información para el brazo de comparación se asumió que se comporta igual que en los estudios de Soliris® (eculizumab) donde hay resultados en el grupo de placebo.

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 trimestre. Se evidencian los inputs utilizados para el caso base y la fuente correspondiente (tabla 2). Todos los parámetros utilizados en el modelo fueron validados por expertos clínicos.

Tabla 3. Parámetros de efectividad incluidos en el modelo

	Parámetro	Input	Referencia
Parámetros de Control con	Mejora en nivel de TGFe \geq 15 mL/min/1.73 m ² (Adultos)	32,18%	Fakhouri et al. 2016 (10)
	Respuesta completa a MAT_Adultos	48,04%	

Soliris® (eculizumab)	Mejora en nivel de TGFe \geq 15 mL/min/1.73 m ² (Niños)	62,58%	Greenbaum et al 2016
	Respuesta completa a MAT_Niños	40,00%	(11)
Parámetros de Control con SoC	Remisión completa (evento agudo)	10,37%	Caprioli et al
	Remisión completa (después de 1 año)	11,14%	2006 (15)
Estadio ERC	Desarrollo de ERCT (fase aguda)	9,24%	Noris et al
	Desarrollo de ERCT después de fase aguda	1,80%	2010 (16)
	Progresión a otro estadio de ERC con Ecu	6,19%	Licht, 2015
	Progresión a ERC -SoC	15,33%	(17) Fremeaux, 2013 (18)
	Mejoría en estadio de ERC – Ecu	10,82%	Licht, 2015 (17)
Diálisis	Dependencia de Diálisis - (Adultos)	9,55%	Sepulveda et al. 2018 (19)
	Dependencia de Diálisis - (Niños)	5,61%	
	Probabilidad de Diálisis con Ecu - adultos	7,60%	Fakhouri et al. 2016 (10)
	Probabilidad de Diálisis con Ecu - niños	4,61%	Greenbaum et al 2016 (11)
	Probabilidad de Diálisis con SoC (todos)	6,02%	Caprioli et al 2006 (15)
Recurrencia	Probabilidad de recurrencia SHUa con Ecu	1,60%	van den
	Probabilidad de recurrencia SHUa con SoC	11,80%	Brand, 2017 (20)
Estadio de Muerte	Muerte_SHUa_General (Evento agudo)	2,17%	Noris, et al
	Muerte_SHUa_General (Pos evento agudo)	0,37%	2010 (16)
	Muerte_cc_Adultos	0,05%	DANE, 2021
	Muerte_cc_Niños	0,01%	(21)
	Muerte por ERC General	0,01%	CAC, 2020 ERC

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) (22) 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 (23). 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 (23).

La valoración de los laboratorios, procedimientos, estancia y/o consultas requeridas se empleó el Manual tarifario ISS 2001 (24) cuyas tarifas fueron ajustadas al +/- 30%.

Para el manejo de los costos, se aplicó una tasa de descuento del 5% anual, según recomendaciones del IETS para el desarrollo de evaluaciones económicas (25).

2.10.1 Costos de adquisición

El costo de Soliris® (eculizumab) se calculó teniendo en cuenta la dosis y frecuencia de administración recomendada para cada tecnología (tabla 3). La información de precios de medicamentos fue obtenida del reporte Sismed del último año disponible (2021Q1-Q4) (anexo 1). Debido a los cambios de dosificación entre las poblaciones (ver apartado 2.3).

Cálculo de dosis

De acuerdo con la dosificación del medicamento fue necesario para el cálculo de la dosis promedio de eculizumab en la población pediátrica, realizar la estimación del peso promedio por edad (6 años) según lo registrado en la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) de 2015 en Colombia de 21,5 kg (26), y aplicar la dosificación correspondiente de acuerdo con la ficha técnica del medicamento (12).

La dosis para niños fue en dosis de inducción 600 mg/semana por 2 dosis, seguido de la dosis de mantenimiento de 600 mg durante una semana y luego 600 mg/cada dos semanas de ahí en adelante.

Tabla 4. Costo año de eculizumab

Población	Costo inducción	Costo Mantenimiento	Costo 1 año	Costo 2 año
Adultos	\$ 161.471.060	\$ 1.318.680.320	\$ 1.480.151.380	\$ 1.399.415.850
Niños (peso prom 21,5 kg*)	\$ 53.823.687	\$ 686.252.003	\$ 740.075.690	\$ 699.707.925

*Peso prom según ENSIN 2015 (26), según promedio de edad de entrada al modelo.

Para el caso de la plasmaféresis se calculó el costo de administración, así como el costo del procedimiento que contempla la cantidad de unidades de plasma necesarias en promedio de 5 y

10, para el caso de pacientes pediátricos y adultos, respectivamente. De igual manera, se calculó el costo de la primera sesión de plasmaféresis y las sesiones subsecuentes, y se muestra el costo año aplicado dentro del modelo (tabla 5).

Tabla 5. Costo de SoC (plasmaféresis) desagregado al año

Detalle	Adultos	Niños
<u>Costos de administración</u>		
Costo admón (sesión)	\$ 684.990	
Subtotal Costo admón (año)*	\$ 3.424.947	
<u>Plasmaféresis: CUPS 911302</u>		
Costo 1ra Sesión	\$ 874.907	\$ 767.592
Costos siguientes sesiones	\$ 790.550	\$ 683.235
Subtotal Costo año de plasmaféresis*	\$4.037.109	\$ 3.500.534
Costo total de SoC (año)	\$ 7.462.057	\$ 6.925.482

*Se consideraron un total de 5 sesiones de plasmaféresis en el año, según lo mencionado por el algoritmo de manejo de la condición de salud, fue validado por expertos clínicos. Se encuentra desagregado el costo de la plasmaféresis en el anexo 2 del presente documento.

2.10.2 Costos de los estadios

Mediante la estrategia de microcosteo y bajo la consulta con expertos clínicos se refino 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 Control*	\$ 130.039	\$ 117.035	\$ 143.043
Costos No Control*	\$ 1.325.406	\$ 1.192.865	\$ 1.457.946
Costos ERC	\$ 861.015	\$ 774.913	\$ 947.116
Costos de Diálisis	\$ 2.058.699,50	\$ 1.852.830	\$ 2.264.569
Costos de Trasplante Renal	\$ 41.791.245	\$ 37.612.120	\$ 45.970.369
Costo Seguimiento trasplante renal (año 1)	\$ 15.902.592	\$ 14.312.333	\$ 17.492.852
Costo Seguimiento trasplante renal (a partir del 2 año)	\$ 13.188.953	\$ 11.870.058	\$ 14.507.848
Costos de Recurrencia o Recaída (adultos)	\$ 10.187.568	\$ 9.168.811	\$ 11.206.325
Costos de Recurrencia o Recaída (niños)	\$ 9.436.363	\$ 8.492.727	\$ 10.379.999

*Costos desagregados en Anexo 3

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 ya que se tienen en cuenta los pacientes controlados y la recurrencia de la enfermedad. 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 el presente modelo para el horizonte temporal de toda la vida de los pacientes adultos con SHUa, se encontró que eculizumab presenta un mayor costo total \$ 19.987.603.871 por paciente tratado, siendo el principal direccionador de costo la adquisición de la tecnología en el 99%, mientras que en el grupo de SoC el costo total fue de \$ 769.788.551 siendo solo el 6,57% relacionado con el costo de adquisición del tratamiento (tabla 7).

Se evidenció que eculizumab provee 11,04 años más en control de la enfermedad frente a SoC y menos años en recurrencia de la enfermedad frente a los pacientes que son tratados solo con el SoC (2,73 vs 12,29). Por cada año controlado con eculizumab los costos totales fueron de \$1.740.321.078 y teniendo en cuenta los costos por enfermedad y complicaciones se presentó una RICE de -\$46.465.275. Es de mencionar que, el hecho de que un paciente este controlado con este tratamiento menos costos de manejo por complicaciones puede presentar.

Tabla 7. Resultados Caso base - adultos

Intervención	Costos totales	Costos por la enfermedad y por complicaciones	Años en Control	Años en Recurrencia
Soliris® (eculizumab) + SoC	\$ 19.987.603.871	\$ 205.988.107	11,24	2,73
SoC	\$ 769.788.551	\$ 719.089.447	0,20	12,29
Incrementales	\$ 19.217.815.320	-\$ 513.101.340	11,04	-9,56
RICE costos Totales			\$ 1.740.321.078	-\$ 2.010.482.906
RICE costos por la enfermedad y complicaciones			-\$ 46.465.275	\$ 53.678.395

Así mismo, las recurrencias de la enfermedad fueron menores en el grupo de Soliris® (eculizumab) lo que implica menos costos de manejo por este rubro, ya que los costos por recaída por paciente en el grupo de eculizumab fue de \$ 1.863.080 frente a \$ 7.406.246 que cuestan en el grupo de pacientes tratados con el SoC, es decir, cuestan 3,97 veces menos que lo que cuestan en el grupo SoC. De igual manera, si se tiene en cuenta los años en recurrencia acumulada de la enfermedad en el horizonte temporal en el grupo de SoC esta corresponde al 67% de la concentración del costo total, mientras que en el grupo de eculizumab es el 0,57% del costo total.

Debido a que son menos los años en No control de la enfermedad en el grupo de Soliris® (eculizumab) (tabla 8), se encuentra menos costo de atención siendo en promedio de \$ 3.676.551 frente a \$ 7.926.934 que cuesta cada año por paciente tratado en el grupo de SoC, es decir, que se reducen más de 2,15 veces los costos de atención en los pacientes por tener un adecuado control de la enfermedad.

Por su parte, en caso de los pacientes que llegan a ERC por progresión, o que requieren trasplante renal por ERCT y/o diálisis por su condición, son menores en el grupo de Soliris® (eculizumab) frente a lo que se presenta dentro del SoC, y por tanto se reduce el costo de manejo dentro del sistema de salud (tabla 8).

Tabla 8. Costo desagregado de complicaciones por no control de SHUa - adultos

Intervención	Costos No controlados	Costo ERC	Costo ERCT	Costo Diálisis
Soliris® (eculizumab) + SoC	\$ 3.676.551	\$ 15.816.586	\$ 18.657.029	\$ 50.057.270
SoC	\$ 7.926.934	\$ 42.030.792	\$ 41.114.142	\$ 104.793.781
Diferencia de costo Ecu vs SoC	-\$ 4.250.383,08	-\$ 26.214.206	-\$ 22.457.113	-\$ 54.736.511

En el caso de los niños en edad media de 6 años, se encontró que para el horizonte temporal de toda la vida con SHUa, Soliris® (eculizumab) presenta un mayor costo total \$ 8.639.851.071, mientras que en el grupo de SoC el costo total fue de \$ 796.379.409. No obstante, provee 7,18

más años en control de la enfermedad frente a SoC y menos años de recurrencia de la enfermedad frente a los pacientes que son tratados solo con el SoC (4,48 vs 12,65) (tabla 9).

Tabla 9. Resultados Caso base - niños

Intervención	Costos totales	Costos por la enfermedad y por complicaciones	Años en Control	Años en Recurrencia
Soliris® (eculizumab) + SoC	\$ 8.639.851.071	\$ 296.959.455	7,38	4,48
SoC	\$ 796.379.409	\$ 745.334.240	0,20	12,65
Incrementales	\$ 7.843.471.662	-\$ 448.374.785	7,18	-8,17
RICE costos Totales			\$ 1.093.140.118	-\$ 960.476.465
RICE costos por la enfermedad y complicaciones			-\$ 62.489.735	\$ 54.905.971

Por cada año controlado con Soliris® (eculizumab) en niños, los costos totales a pagar fueron de \$ 1.093.140.118 y frente a costos por enfermedad y complicaciones se presentó una RICE de -\$62.489.735. Debido a que las recurrencias de la enfermedad son menores en el grupo de Soliris® (eculizumab), esto genera menos costos de manejo por esta causa, ya que los costos por cada recaída en el grupo de Soliris® (eculizumab) fueron de \$ 2.962.628 frente a \$ 8.123.689 que cuestan en el grupo de pacientes tratados con el SoC, es decir, cuestan 2,74 veces menos que lo que cuestan en el grupo SoC.

Los años de no control de la enfermedad en niños fueron menos en el grupo tratado con Soliris® (eculizumab), lo que incurre en menos costo de atención siendo en promedio de \$ 5.846.370 frente a \$ 8.694.817 por paciente en no control en el grupo de SoC, es decir, que ahorra por paciente \$2.848.447 en costos de atención por tener un adecuado control de la enfermedad (tabla 11).

Por su parte, en caso de los pacientes que llegan a ERC por progresión son menores en el grupo de Soliris® (eculizumab) frente a lo que se presenta dentro del SoC, al igual que los que están en ERCT o diálisis, y por tanto se reduce el costo de manejo por paciente dentro del sistema de salud (tabla 10).

Tabla 10. Costo desagregado de complicaciones por no control de SHUa - niños

Intervención	Costos No controlados	Costo ERC	Costo ERCT	Costo Diálisis
Soliris® (eculizumab) + SoC	\$ 5.846.370	\$ 12.212.797	\$ 17.405.396	\$ 43.632.309
SoC	\$ 8.694.817	\$ 43.764.949	\$ 24.949.886	\$ 91.744.101
Diferencia de costo Ecu vs SoC	-\$ 2.848.447	-\$ 31.552.152	-\$ 7.544.490	-\$ 48.111.793

4 Discusión y conclusiones

Debido a que el síndrome hemolítico urémico atípico es una condición catalogada como enfermedad rara, presenta una cobertura especial donde el sistema de salud debe proveer el tratamiento más adecuado con el fin de reducir las secuelas de la enfermedad y/o un costo mayor en el manejo de las mismas, es por ello, que Soliris® (eculizumab), presenta una importante posición, donde independientemente de su costo, produce adecuados resultados en salud en los pacientes y se ha considerado como protocolo de actuación indispensable para la estabilización de la condición de salud en Colombia.

Se encontró en el presente análisis que Soliris® (eculizumab) provee 11,04 más años en control y reduce 9,56 años de recurrencia de la enfermedad comparado frente a SoC en adultos y en niños provee 7,18 más años en control y reduce 8,17 años de recurrencia, lo que lo consolida como una alternativa importante para el control de la enfermedad en el país en ambas poblaciones, demostrado de igual manera, que, al tener mayor control de los pacientes, se genera una reducción en el costo de manejo por paciente de secuelas como la ERC, la ERCT y la diálisis en \$26.214.206, \$ 22.457.113 y \$ 54.736.511, respectivamente en adultos, y de \$ 31.552.152, \$7.544.490 y \$ 48.111.793 en el manejo de ERC, ERCT y diálisis respectivamente en niños.

Por su parte la RCEI teniendo en cuenta los años en control de la enfermedad y los costos totales, se encontró que es muy superior a la disponibilidad de pagar en Colombia, no obstante, es de mencionar que, en muchos casos se ha mencionado que es importante ampliar los umbrales para los casos particulares para enfermedades como esta que permitan reflejar la rareza de la enfermedad (27), la necesidad de tratamientos que, aunque son costosos siguen siendo la mejor y más eficaz terapia disponible para la condición de salud (28).

Dentro de las principales limitaciones del presente estudio se encuentran las relacionadas con la evidencia clínica disponible, ya que en su mayoría son estudios clínicos fase II, que aún no se consideran como evidencia clínica fuerte para generar recomendaciones de uso, no obstante, por práctica clínica se considera que Soliris® (eculizumab) actualmente es la mejor alternativa de manejo adecuado de la condición de salud, y se ha consolidado como la terapia estándar. Por su parte, para el caso del comparador, se tuvo que asumir algunos comportamientos relacionados como si se diera placebo por el poco seguimiento de pacientes con SHUa tratados solo con plasmaféresis como SoC.

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

- Soliris® (eculizumab) aunque es una terapia de alto costo, provee beneficios importantes para el manejo de la enfermedad ya que provee 11,04 más años en control y una reducción de 9,56 años de recurrencia en adultos, lo que implica así una reducción de costos relacionados por adulto para ERC, ERCT y diálisis en 62,4%, 54,6% y 52,2%, respectivamente. Así mismo en niños provee 7,18 más años en control y reduce 8,17 años de recurrencias, con una reducción de costo por niño de 72%, 30,2% y 52,4% en ERC,

ERCT y diálisis respectivamente, lo que la consolida como una alternativa importante en el manejo de SHUa en Colombia.

- Al manejar SHUa con Soliris® (eculizumab) resulta ser no costo efectivo bajo los umbrales de disponibilidad a pagar en el país, principalmente por el costo del tratamiento, sin embargo, al tener en cuenta los costos relacionados con la enfermedad y las complicaciones, el usar Soliris® (eculizumab) resulta ser costo efectiva en estos escenarios.

5 Referencias

1. Yan K, Desai K, et al. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic literature review. Vol. 12, *Clinical Epidemiology*. Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 295–305.
2. Raina R, Krishnappa V, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):4–21.
3. Bello Márquez DC. Síndrome hemolítico urémico. *Sociedad Colombiana de Pediatría*. 2015;14.
4. Yoshida Y, Kato H, et al. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. Vol. 26, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. Japan Atherosclerosis Society; 2019. p. 99–110.
5. 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.
6. Wong EKS, Kavanagh D. Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Transl Res*. 2015;165(2):306–20.
7. Bruel A, Kavanagh D, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237–47.
8. Patriquin CJ, Kuo KHM. Eculizumab and Beyond: The Past, Present, and Future of Complement Therapeutics. *Transfus Med Rev*. 2019;33(4):256–65.
9. Campistol JM, Arias M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015 Sep;35(5):421–47.

10. Fakhouri F, Hourmant M, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jul 1;68(1):84–93.
11. Greenbaum LA, Fila M, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2016 Mar 1;89(3):701–11.
12. European Medicines Agency. Ficha técnica de Eculizumab.
13. 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
14. Córdoba C, Pablo J, et al. Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2015;2(1):19–40.
15. Sepúlveda RA, Tagle R, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Rev Med Chil*. 2018 Jun 1;146(6):770–9.
16. Caprioli J, Noris M, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006 Aug 15;108(4):1267–79.
17. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. <http://dx.doi.org/101056/NEJMra0902814>. 2009 Dec 10;361(17):1676–87.
18. Licht C, Greenbaum LA, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015 May 11;87(5):1061.
19. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Apr 5;8(4):554–62.
20. Sepulveda R, Tagle R, et al. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Rev Med Chile*. 2018;770–6.
21. van den Brand JA, Verhave JC, et al. Cost-effectiveness of eculizumab treatment after kidney transplantation in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(suppl_1):1115–22.
22. DANE. Estimaciones de mortalidad por sexo nal-2018-2070. Bogotá; 2020.
23. Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) - . SISMED -Sistema de información de precios de medicamentos. Reporte SISMED 2021 . [Internet]. 2021.

24. Ministerio de Salud y Protección Social. Regulación de precios de medicamentos - Circular 12 de 2021 [Internet]. 2021.
25. Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001. Manual de tarifas de la Entidad Promotora de Salud EPS-ISS [Internet]. 2001.
26. IETS. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. 2014.
27. Ministerio de Salud y Protección Social. Encuesta Nacional de la situación Nutricional - ENSIN [Internet]. Bogotá D.C.; 2015.
28. Annemans L, Aymé S, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1).
29. CADTH Reimbursement Review Team. Drugs for Rare Diseases: A Review of National and International Health Technology Assessment Agencies and Public Payers' Decision-Making Processes. *Canadian Journal of Health Technologies.* 2021 May 1;1(5).

6 Anexos

Anexo 1. Detalle de 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

*Precio de regulación según circular 13 de 2021

Anexo 2. Costo de plasmaféresis

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	ISS + 30%	Costo Total
Plasmaféresis terapéutica o de recambio	911302	1	100%	\$ 360.081	\$ 360.081
Procesamiento de la unidad de Plasma Fresco *	911111	1	100%	\$ 21.463	\$ 21.463
Solución Salina normal o isotónica	Canal institucional - SISMED	82	100%	\$ 1.459	\$ 119.640
Albumina humana 20%		1	50%	\$ 86.693	\$ 43.346
Lactato de ringer 1000 cc según volumen a reemplazar		5040	100%	\$ 0,01	\$ 50
Heparina		10000	100%	\$ 0,0179	\$ 179
Heparina, dosificación por coagulación	902025	1	100%	\$ 3.926	\$ 3.926
Gluconato de calcio ampolla	SISMED	1	100%	\$ 494	\$ 494
Pruebas de lab					
Hemograma	902210	1	100%	\$ 14.320	\$ 14.320
Albumina	903803	1	100%	\$ 3.874	\$ 3.874
Globulinas [ALBÚMINA/GLOBULINA]	903861	1	100%	\$ 8.177	\$ 8.177
Electroforesis de proteínas	906812	1	100%	\$ 33.690	\$ 33.690
Fibrinogeno (coagulación)	902024	1	100%	\$ 7.612	\$ 7.612
Tiempo de Tromboplastina Parcial [PTT]	902049	1	100%	\$ 12.201	\$ 12.201
Tiempo de Protrombina [PT]	902045	1	100%	\$ 9.770	\$ 9.770
Calcio	903811	1	100%	\$ 4.303	\$ 4.303
Fosforo	903836	1	100%	\$ 10.290	\$ 10.290
Sodio	903864	1	100%	\$ 7.748	\$ 7.748
Potasio	903859	1	100%	\$ 10.881	\$ 10.881
Magnesio	903854	1	100%	\$ 9.698	\$ 9.698

*El procesamiento de la unidad de plasma se diferencia para adultos y niños, siendo de 10 y 5; respectivamente. El costo total final se diferencia en cada escenario siendo de \$ 874.907,44 (adultos) y \$ 767.592,44 (niños) en la primera sesión.

**Para las sesiones siguientes no se hace necesario realizar las pruebas de laboratorio: albumina, globulinas, electroforesis de proteínas, fibrinógeno, calcio, fosforo, sodio, potasio y magnesio, lo cual fue validado por los expertos clínicos y por tanto, se reduce el costo en dichas sesiones. Siendo de \$ 790.550,44 y de 683.235,44 para adultos y niños, respectivamente.

Anexo 3. Detalle de Costo de estadios

Costos de Control

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	ISS + 30%	Costo Total
Medicina general	890301	4	100%	\$ 11.382	\$ 45.526
Hemograma	902210	2	100%	\$ 14.320	\$ 28.639
Deshidrogenasa lactica (LDH)	903828	2	100%	\$ 7.475	\$ 14.950
Creatinina	903825	2	100%	\$ 4.024	\$ 8.047
Fibrinogeno	902024	2	100%	\$ 7.612	\$ 15.223
Uroanálisis	907107	2	100%	\$ 4.921	\$ 9.841
Albuminuria en orina	903804	2	100%	\$ 3.907	\$ 7.813
				Total	\$ 130.039,00

Costos de No Control (secuelas de la enfermedad)

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	ISS + 30%	Costo Total
Consulta: nefrologo, hematologo, medicina interna, cardiologo (por condición CV)	890202	4	100%	\$ 16.263	\$ 325.260
Hemograma	902210	2	100%	\$ 14.320	\$ 28.639
Deshidrogenasa lactica (LDH)	903828	2	100%	\$ 7.475	\$ 14.950
Creatinina	903825	2	100%	\$ 4.024	\$ 8.047
Fibrinogeno (coagulación)	902024	2	100%	\$ 7.612	\$ 15.223
Uroanálisis	907107	2	100%	\$ 4.921	\$ 9.841
Albumina	903804	2	100%	\$ 3.907	\$ 7.813
Ecocardiograma y monitoreo de la PA	881232	1	100%	\$ 106.828	\$ 106.828
Hospitalización					
Sala General	S11303	7	90%	\$ 94.770	\$ 597.051
Hospitalización en UCI	S12103	3	10%	\$ 705.848	\$ 211.754
				Total	\$ 1.325.405,90

Costos de diálisis

Procedimiento	CUPS	Cantidad	% Uso	ISS + 30%	Costo Total
Consulta medicina general	890301	12	100%	\$ 11.382	\$ 136.578
Interconsulta especialista: nefrologo y hematólogo	890202	3	100%	\$ 16.263	\$ 48.789
Enfermería	890305	12	100%	\$ 5.337	\$ 64.038
Hemograma completo	902210	12	100%	\$ 14.320	\$ 171.834
Ionograma	903605	12	100%	\$ 28.288	\$ 339.456
BUN	903856	12	100%	\$ 4.765	\$ 57.174
Ferritina	903016	4	100%	\$ 20.989	\$ 83.954

Trasferrina	903045	4	100%	\$ 14.892	\$ 59.566
Albumina	903804	4	100%	\$ 3.907	\$ 15.626
Pruebas serológicas					
Virus hepatitis B	906221	4	100%	\$ 33.709	\$ 134.836
Virus hepatitis C	906225	4	100%	\$ 47.561	\$ 190.242
Virus VIH	906249	4	100%	\$ 30.375	\$ 121.498
Procedimiento de diálisis					
Dialisis peritoneal automatizada	549802	1	100%	\$ 196.814	\$ 196.814
Sala de procedimientos de diálisis	39233	1	100%	\$ 106.600	\$ 106.600
Hospitalización					
Sala de internación (general)	S11303	7	50%	\$ 94.770	\$ 331.695
Total					\$ 2.058.699,50