



Análisis de impacto presupuestal sobre el uso de emicizumab en profilaxis para Hemofilia A severa e inhibidores en población pediátrica de República Dominicana.

Jasmín Blanco, Alejandra Bustamante, Alex Muñoz

Artículo de investigación para optar al título de Especialista en Evaluación Socioeconómica de Proyectos

Asesor

Oscar Andrés Gamboa Garay, Magíster (MSc)

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia

2021

Cita	Blanco Jasmin, Bustamante Alejandra, Muñoz Alex (1)
Referencia	(1) Blanco J, Bustamante A, Muñoz A. Análisis de impacto presupuestal sobre el uso de emicizumab en profilaxis para Hemofilia A severa e inhibidores en población pediátrica de República Dominicana. [Trabajo de grado especialización]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2021.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte I.

Grupo de Investigación Economía de la Salud.

Centro de Investigación en Ciencias Exactas y Naturales (CIEN).



Seleccione biblioteca, CRAI o centro de documentación UdeA (A-Z)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano: Sergio Iván Restrepo Ochoa.

Jefe departamento: Wilman Arturo Gómez Muñoz

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Resumen

La Hemofilia A es una condición hemorrágica con incidencia anual estimada en 1 por cada 5000 nacimientos en varones y la prevalencia en 1 de cada 12000 varones. El 53% de los pacientes con Hemofilia A presentan la forma severa de la enfermedad, con niveles de factor VIII inferiores al 1% y de estos entre el 20 a 30% desarrollan inhibidores contra el factor VIII requiriendo para su tratamiento agentes hemostáticos como el complejo protrombínico activado APCC o emicizumab. En República Dominicana existen registrado en el momento 19 pacientes pediátricos con hemofilia A severa con inhibidores en manejo actualmente con APCC. Este análisis demuestra que, para un horizonte temporal de 3 años, el uso de emicizumab en profilaxis para la población de pacientes pediátricos con Hemofilia A e inhibidores puede generar ahorros por \$10.750.143 USD para el sistema de salud dominicano, reduciendo un 65.7% los costos de atención en salud.

Palabras clave: Emicizumab, Hemofilia A, análisis de impacto presupuestal, Republica Dominicana.

Abstract

Hemophilia A is a hemorrhagic condition with an estimated annual incidence of 1 in every 5,000 male births and a prevalence of 1 in 12,000 males. 53% of patients with Hemophilia A present the severe form of the disease, with factor VIII levels lower than 1% and of these, between 20 and 30% develop inhibitors against factor VIII, requiring hemostatic agents such as activated prothrombin complex APCC^{1,2} or emicizumab¹¹ for their treatment. In the Dominican Republic there are currently 19 pediatric patients with inhibitors, currently being treated with APCC. This analysis shows that, for a time lapse of 3 years, the use of emicizumab in prophylaxis for the population of pediatric patients with Hemophilia A and inhibitors can generate savings of \$ 10,750,143 USD for the Dominican health system, reducing Health care costs 65.7%.

Keywords: Emicizumab, Hemophilia A, budget impact analysis, Dominican Republic.

Introducción

La Hemofilia A es una condición hemorrágica causada por deficiencia hereditario de factor VIII de la coagulación (1,2) a nivel mundial su incidencia anual se estima en 1 por cada 5000 nacimientos en varones y la prevalencia en 1 de cada 12000 varones (3). Se estima que un 53% de los pacientes con Hemofilia A presentan la forma severa de la enfermedad, es decir que cuentan con niveles de factor VIII inferiores al 1% y por lo tanto tienen mayor probabilidad de presentar hemorragias y daño articular irreversible que pueden generar discapacidad a edad temprana (1) o eventos de sangrado que ponen en riesgo la vida del paciente (3). Se estima que el 20 a 30% de los pacientes con Hemofilia A Severa desarrollan inhibidores (2) contra el factor VIII requiriendo para su tratamiento agentes hemostáticos como el complejo protrombínico activado APCC(4) o emicizumab (5).

Según el reporte de la Federación Mundial de Hemofilia (Annual Global Survey) (3), en 2019 República Dominicana con una población de 10.627.165 habitantes, reportó 396 pacientes con Hemofilia A de los cuales 19 presentan inhibidores (3).

Desde 2019 República Dominicana cuenta con aprobación de emicizumab (5) un anticuerpo monoclonal indicado en profilaxis para Hemofilia A e inhibidores siendo necesario establecer el impacto de esta nueva tecnología en el presupuesto de la cohorte de pacientes con esta condición considerada de alto costo (6).

República Dominicana tiene restricciones implícitas a la profilaxis siendo utilizada en pacientes menores de 5 años con Hemofilia A severa (7).

De acuerdo con la literatura, emicizumab es una estrategia costo efectiva dominante respecto a complejo protrombínico (agente bypass) en países de América Latina, Europa, Asia y Oceanía (8,7,10,11) para el tratamiento de Hemofilia A e inhibidores. Hasta la fecha, no se ha publicado evidencia local sobre costos de profilaxis en Hemofilia A e inhibidores en el contexto dominicano. El objetivo de este estudio es que con la aprobación de emicizumab, una terapia con mayor efectividad y menor costo respecto al Complejo Protrombínico Activado (8-12), un análisis de impacto presupuestal constituiría un aporte al análisis y toma de decisiones en instituciones encargadas del manejo de recursos en Hemofilia como el Programa de Medicamentos de Alto Costo del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de República Dominicana.

Perspectiva y justificación

La perspectiva utilizada es del tercer pagador que es el Sistema de Salud Dominicano creado en 2011 (13) basado en la estructura del Sistema de Salud de Colombia. En dominicana, el sistema de salud a través del Programa de Alto Costo del Ministerio de Salud asume los costos del tratamiento de la Hemofilia A e inhibidores que de acuerdo a información de expertos del Hospital Pediátrico Robert Reid de Santo Domingo, en un 99% están constituidos por el costo de los agentes hemostáticos^{16,17} utilizados en el tratamiento profiláctico de esta enfermedad huérfana que no cuenta con registros en el país (7).

La perspectiva del tercer pagador para análisis de impacto presupuestales es recomendada en el manual metodológico del IETS para análisis de impacto presupuestal (14).

República Dominicana no cuenta con registro de pacientes y no se tiene en cuenta diferentes actores del sistema de salud en la toma de decisiones respecto a políticas de salud relacionadas con hemofilia (12). Para el tratamiento de profilaxis con Hemofilia A e inhibidores (3) se utiliza concentrado de complejo protrombínico activado (5) el cual es suministrado por el Programa de Medicamentos de Alto Costo del Ministerio de Salud de Republica Dominicana, las Administradoras de Riesgos en Salud - ARS no incluyen tratamientos para Hemofilia A en su plan de beneficios.

La carga de la enfermedad está relacionada con exigentes infusiones continuas y el desarrollo de inhibidores (aloanticuerpos) que pueden neutralizar el efecto de los factores de coagulación, terapias profilácticas consideradas de alto costo y que son suministradas de por vida (6).

Metodología

Enfoque del estudio

Este análisis presupuestal se hace con base a la prevalencia ya que los 19 pacientes son reportados por hematólogos de la Federación Mundial de Hemofilia, posterior a haber sido diagnosticados con Hemofilia A severa y haber sido comprobado que tiene desarrollo de inhibidores contra el Factor VIII.

Horizonte analítico

El horizonte temporal seleccionado para el análisis de impacto presupuestal es 3 años teniendo en cuenta las recomendaciones del Manual Metodológico del IETS para análisis de impacto presupuestal que establece una medición de 1 a 3 años en este tipo de estudios (14).

Durante el primer año la intervención (Emicizumab) tiene un costo adicional ocasionado por la necesidad de una dosis inicial de carga de 3 mg/kg semanal que posteriormente se reduce a la mitad 1.5 mg/kg semanal a partir de la quinta semana de acuerdo con su posología. Por tanto, los costos a partir del segundo año en esta tecnología se reducen con relación a su dosificación. Respecto a la eficacia, los estudios clínicos que comparan Emicizumab vs Complejo Protrombínico – APCC muestran una reducción del 99% de eventos de sangrado anuales en población pediátrica (15).

El comparador, Complejo Protrombínico – APCC no requiere dosis de carga, tiene una dosis de mantenimiento de 50 UI/Kg tres veces por semana con una eficacia menor a la intervención y presencia en la práctica clínica rutinaria de 3 eventos agudos de sangrado al año acorde a la información de expertos y las Guías de manejo de la Federación Mundial de Hemofilia utilizadas en el país.

Definición de los tipos de costos a valorar

Los costos incluidos en el análisis son costos directos asociados a profilaxis con los agentes hemostáticos: Complejo Protrombínico – APCC (comparador) vs Emicizumab (intervención) en el tratamiento de Hemofilia A e inhibidores en población pediátrica de República Dominicana.

Se incluirán costos asociados al uso de agentes hemostáticos para el tratamiento de eventos agudos de sangrado (No profilaxis) de acuerdo con la eficacia de los medicamentos e información de expertos y a la Guía de Manejo de la Federación Mundial de Hemofilia (3) debido a que dominicana no ha publicado una guía de manejo en la patología.

En el tratamiento de Hemofilia A, el costo del medicamento representa el 97 al 99% del costo total de atención (16,17) por lo tanto, un micro costeo de insumos, valores de consulta o exámenes de laboratorio no son representativos para el análisis. Por otra parte, República Dominicana no cuenta con registros sobre atenciones de Hemofilia A

(7), al tratarse de una patología huérfana tratada por supra especialidad se requiere de información de expertos para estimación global de costos hospitalarios.

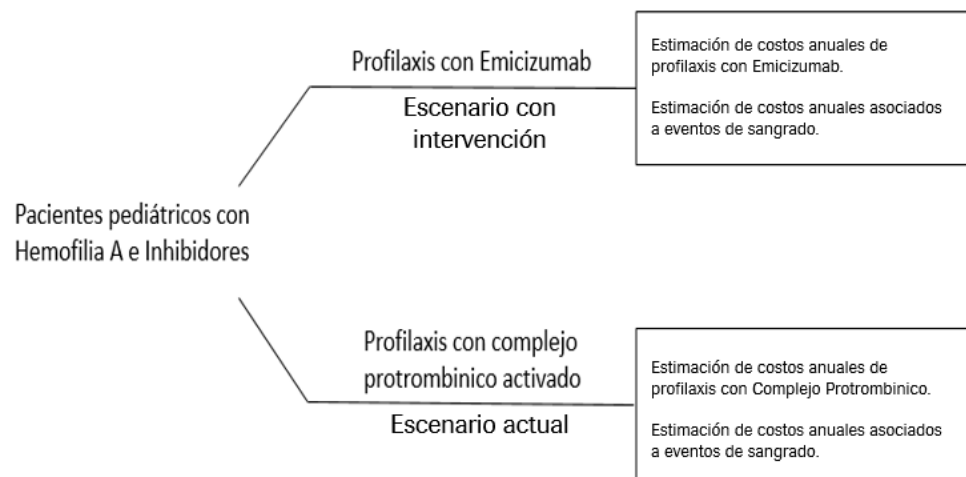
Teniendo en cuenta la perspectiva del estudio y dificultad de acceso a la información no se incluye gastos de bolsillo y costos indirectos en el presente análisis.

Debido al horizonte temporal de 3 años definido para el Análisis de Impacto presupuestal no se contempla análisis de costos futuros como secuelas, discapacidad, impacto en la productividad, años de vida ajustados por calidad entre otros.

Metodología para establecer los costos de atención

A partir de la revisión de la literatura e información de expertos se construye un caso tipo para el escenario actual (tratamiento con concentrado de complejo protrombínico) vs escenario con la intervención (Emicizumab) en pacientes pediátricos con Hemofilia A e inhibidores desde la perspectiva del Sistema de Salud Dominicano en un horizonte temporal de 3 años.

Figura 1. Marco conceptual de modelo de análisis de impacto presupuestal.



La población objeto de análisis se obtendrá a partir del reporte anual de la Federación Mundial de Hemofilia (1) "Annual Global Survey" publicada en 2020 que incluye información de República Dominicana con corte a diciembre de 2019. Todos los cálculos se harán con relación a un caso tipo pediátrico de 20 kg de acuerdo a información de expertos y guías del manejo de Hemofilia de la Federación Mundial de Hemofilia (14).

Proceso para valoración de costos

Para construir el análisis de costos del impacto presupuestal siguiendo las recomendaciones del Manual Metodológico para realización de Análisis de Impacto Presupuestal del IETS (14) se toma como fuente los precios de referencia para República Dominicana de emicizumab y concentrado de complejo protrombínico activado APCC del programa nacional de alto costo del Ministerio de salud pública y asistencia social y licitaciones públicas de 2020. A partir de los precios de cada vial se calculará el costo de una unidad internacional UI de APCC y de un miligramo de emicizumab. Los costos se obtendrán en pesos dominicanos DOP y se convertirán a dólares americanos USD tomando como referencia la tasa de cambio oficial del Banco Central Dominicano vigente a la fecha de realización del análisis. La información fue validada por expertos hematólogos del Hospital Pediátrico Robert Reid de Santo Domingo.

Tabla 1. Moléculas aprobadas para profilaxis con Hemofilia A severa e inhibidores en población pediátrica en República Dominicana.

Principio activo	Nombre comercial	Laboratorio	Indicación	Grupo farmacoterapéutico
Emicizumab (5)	Hemlibra (5)	Roche (5)	Profilaxis en Hemofilia A con y sin inhibidores (5)	Anticuerpo monoclonal (5) Código ATC: B02BX06
Concentrado de complejo protrombínico activado (4)	FEIBA (4)	Takeda (Shire Baxalta Baxter)(4)	Profilaxis y atención de eventos hemorrágicos agudos en Hemofilia A con inhibidores (4)	Agente bypass (4) Inhibidor de la vía alternativa del factor VIII. Código ATC: B02BD03

Con las fichas técnicas de aprobación de la molécula objeto de intervención (5) y su comparador (4) descritos en la tabla 2 y de acuerdo con las Guías Mundiales de la Federación Mundial de Hemofilia¹ se obtiene las dosis para el cálculo de profilaxis anual así:

Concentrado de complejo protrombínico activado – APCC

50 UI/kg/dosis vía intravenosa, tres veces por semana durante 52 semanas¹¹.

Emicizumab

Dosis de carga: 3 mg/kg vía subcutánea, una vez por semana durante 4 semanas (4,11).

Dosis de mantenimiento: 1.5 mg/kg vía subcutánea, una vez por semana a partir de la quinta semana de inicio de tratamiento hasta completar 52 semanas (4,11).

Resultados (análisis de escenarios)

Escenario 1. Estimación de costos anuales de profilaxis y atención de eventos agudos de sangrado utilizando Complejo Protrombínico Activado (Escenario actual).

Se calcula el número de unidades internacionales de APCC necesarias para profilaxis anual en un paciente tipo pediátrico de 20 kg de acuerdo a información de expertos y guías del manejo de Hemofilia de la Federación Mundial de Hemofilia¹⁵, el total de unidades internacionales anuales se multiplica por el costo de una unidad internacional de APCC obteniendo el costo total anual de profilaxis con APCC. Los cálculos se realizaron en Microsoft Excel y todos los costos en dólares se hacen de acuerdo con la Tasa de cambio oficial del Banco Central Dominicano 23/02/2021 y los eventos agudos de sangrado se toman acorde en la literatura e información de expertos.

Tabla 2. Costo unitario de Complejo Protrombínico Activado en República Dominicana

Agente Hemostático	Presentación vial	Costo vial	Costo unitario DOP
Complejo Protrombínico Activado	500 UI	\$47.365 DOP	\$94.73 DOP por Unidad Internacional

Tabla 3. Cálculo de UI requeridos y costo anual para profilaxis con Complejo Protrombínico Activado en paciente tipo pediátrico.

Peso paciente tipo	Dosis semanal de APCC = 50 UI/Kg 3 veces por semana	Consumo anual de UI de APCC (52 semanas)	Costo anual de tratamiento profiláctico con APCC (Consumo anual x Costo Unitario)	Costo anual en USD
20 kg	3000 UI	156000 UI	\$14.777.880 DOP	\$254.791 USD

Tabla 4. *Cálculo de UI requeridos y costos anuales de atención de evento agudo de sangrado con Complejo Protrombínico Activado en paciente tipo pediátrico.*

Peso paciente tipo	Dosis evento agudo de sangrado 50 UI/Kg cada 12 horas por 3 días	Número de eventos agudos de sangrado al año	Consumo anual de UI de APCC en tratamiento de eventos agudos de sangrado	Costo anual de atención de eventos agudos de sangrado con APCC (Consumo anual x costo unitario)	Costo anual en USD (
20 kg	6000 UI	3 eventos de sangrado.	18000 UI	\$1.705.140 DOP	\$29.383 USD

Tabla 5. *Cálculo de costo anual de días de estancia hospitalaria asociados a eventos agudos de sangrado (sin incluir agente hemostático)*

Costo promedio de día de estancia hospitalaria (Alta complejidad) en R. Dominicana.	Promedio días de estancia hospitalaria en atención de un evento agudo de sangrado (hemartrosis)	Número de eventos agudos de sangrado al año	Promedio anual de días de estancia hospitalaria en atención de eventos de sangrado.	Costo anual de estancia hospitalaria (sin incluir agente hemostático)	Costo anual en USD
\$20.000 DOP	3 días	3 eventos de sangrado.	9 días	\$180.000 COP	\$3.101 USD

Tabla 6. *Costo total paciente tipo pediátrico con inhibidores en República Dominicana en tratamiento con Concentrado de Complejo Protrombínico Activado - APCC*

Costo anual de profilaxis con APCC en paciente tipo. (Tabla 3)	Costo anual de APCC usado en eventos de sangrado en paciente tipo. (Tabla 4)	Costo anual de estancia hospitalaria en atención de eventos de sangrado. (Tabla 5)	Costo total anual de atención en paciente tipo pediátrico con Hemofilia A e inhibidores usando APCC. (Sumatoria costos anuales, tablas 3,4 y 5)
\$254.791 USD	\$29.383 USD	\$3.101 USD	\$287.275 USD

Tabla 7. Costo total de la cohorte de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana (n=19) con el tratamiento actual (Concentrado de Complejo Protrombinico Activado – APCC)

Número de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana	Costo anual de paciente tipo pediátrico con hemofilia A e inhibidores en tratamiento con APCC.	Costo anual cohorte de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana en tratamiento con APCC.	Costo de tres años de atención de la cohorte de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana usando APCC.
19	\$287.275 USD	\$5.458.225	\$16.374.675 USD

Escenario 2. Estimación de costos anuales de profilaxis y atención de eventos agudos de sangrado con Emicizumab. (Escenario con intervención).

Se calcula el número de miligramos (mg) de emicizumab necesarias para profilaxis anual en un paciente tipo pediátrico de 20 kg de acuerdo con información de expertos y guías del manejo de Hemofilia de la Federación Mundial de Hemofilia(14), el total de miligramos anuales se multiplica por el costo de un miligramo de emicizumab obteniendo el costo total anual de profilaxis. Los cálculos se realizaron en Microsoft Excel.

Tabla 8. Costo unitario de Emicizumab en República Dominicana.

Agente Hemostático	Presentación vial	Costo vial	Costo unitario DOP
Emicizumab	30 mg	\$112.623 DOP	\$3754.1 DOP por mg

Tabla 9. Cálculo de UI requeridos y costo anual para profilaxis con Emicizumab en paciente tipo pediátrico.

Peso paciente tipo	Dosis de carga 3 mg/kg semanal por 4 semanas.	Dosis de mantenimiento 1.5 mg/kg semanal por 48 semanas	Consumo total anual de mg de Emicizumab (52 semanas)	Costo anual de tratamiento profiláctico con Emicizumab (Consumo anual x Costo Unitario)	Costo anual en USD
20 kg	240 mg	1440 mg	1680 mg	\$6.306.888 DOP	\$108.742 USD

Tabla 10. *Cálculo de UI de APCC requeridos y costos anuales de atención de evento agudo de sangrado durante profilaxis con Emicizumab.*

Costo anual de atención de evento agudo de sangrado con APCC (Agente hemostático más estancia hospitalaria) (Tabla 4 + Tabla 5)	Costo de atención anual de evento agudo de sangrado utilizando profilaxis con Emicizumab. (99% de reducción de Tasa Anualizada de Sangrado con Emicizumab en comparación con APCC)¹³
\$32.484 USD	\$324.8 USD

Contexto: Emicizumab tiene indicación para profilaxis, en atención de eventos agudos de sangrado en pacientes con inhibidores se puede utilizar APCC en la fase aguda y posteriormente el paciente continúa con la profilaxis de Emicizumab. De acuerdo con el estudio HAVEN II Emicizumab reduce en 99% la tasa anualizada de sangrados respecto al uso de APCC (15). El número de eventos de sangrado al año en un paciente es 3 por tanto teóricamente con Emicizumab se obtendría 0,03 sangrados al año, al ser una unidad clínicamente no viable se aplica el 99% de reducción al costo total de atención del paciente tipo con APCC. Sin embargo, como es complicado hacer el cálculo de 0.03 sangrados, debido a que necesariamente al menos 1 paciente presentaría sangrado, se propone hacer una estimación del costo de por lo menos un paciente anualmente, de manera que se tenga este presupuesto en el evento en que llegue a ocurrir.

Tabla 11. *Costo total paciente tipo pediátrico con inhibidores en República Dominicana en tratamiento con Emicizumab.*

Costo primer año de profilaxis con Emicizumab (Dosis de carga y mantenimiento) (Tabla 9)	Costo asociado a atención de eventos agudos (Agente hemostático más estancia hospitalaria) durante profilaxis con Emicizumab (Tabla 10)	Costo total anual (primer año) de atención en paciente tipo pediátrico con Hemofilia A e inhibidores usando Emicizumab. (Tabla 9 + Tabla 10)
\$108.742 USD	\$324.8 USD	\$ 109.066 USD

Tabla 12. Costo total de la cohorte de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana (n=19) con emicizumab

Número de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana	Costo anual de paciente tipo pediátrico con hemofilia A e inhibidores usando Emicizumab.	Costo anual cohorte de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana utilizando Emicizumab.
19	\$109.066 USD	\$2.072.254 USD

Si se hace el cálculo de que por lo menos un paciente de la cohorte de los 19 pacientes tenga un sangrado anual, de manera que el sistema de salud tenga previsto este costo como prevención tendría un costo de 2.098.582 como se expresa en la tabla 13.

Tabla 13. Costo total de la cohorte de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana (n=19) con emicizumab y asumiendo por lo menos un evento de sangrado anual en la cohorte

Número de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana	Costo anual de paciente tipo pediátrico con hemofilia A e inhibidores usando Emicizumab.	Costo anual de atención de evento agudo de sangrado con APCC (Agente hemostático más estancia hospitalaria) (Tabla 4 + Tabla 5)	Costo anual cohorte de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana utilizando Emicizumab.
19	\$108.742 USD	\$32.484 USD	\$2.098.582 USD

Tabla 14. Estimación de costos utilizando Emicizumab en paciente tipo pediátrico durante 3 años.

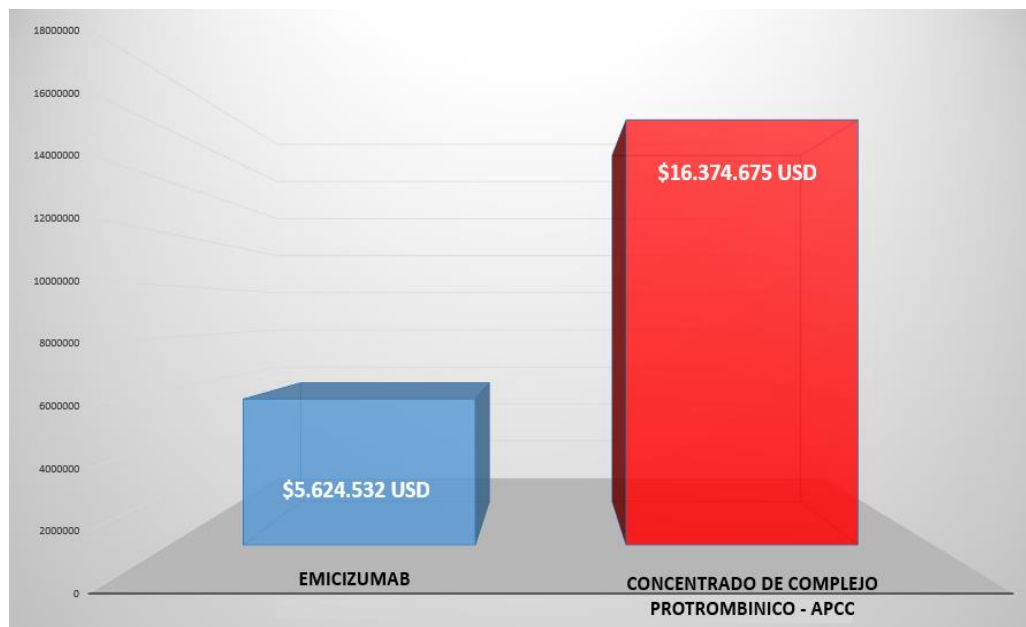
Costo un año de profilaxis con Emicizumab (Dosis de mantenimiento sin incluir dosis de carga) (1440 mg x costo unitario)	Costo primer año de tratamiento paciente tipo pediátrico con Emicizumab. (Tabla 11)	Costo segundo año de tratamiento paciente tipo pediátrico con Emicizumab. (Costo de un año en dosis de mantenimiento más costo de atención anual de evento agudo de sangrado utilizando profilaxis con Emicizumab (Tabla 10))	Costo segundo año de tratamiento paciente tipo pediátrico con Emicizumab. (Costo de un año en dosis de mantenimiento más costo de atención anual de evento agudo de sangrado utilizando profilaxis con Emicizumab (Tabla 10))
\$93.157 USD	\$ 109.066 USD	\$93.481 USD	\$93.481 USD

Tabla 15. *Estimación de costos de tres años de atención usando Emicizumab en profilaxis de la cohorte de paciente con Hemofilia A en República Dominicana.*

Número de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana	Costo primer año de atención con Emicizumab en la cohorte de pacientes. (Costo primer año paciente tipo x número de pacientes) Tabla 13	Costo segundo año de atención con Emicizumab en la cohorte de pacientes. (Costo segundo año paciente tipo x número de pacientes) Tabla 13	Costo segundo año de atención con Emicizumab en la cohorte de pacientes. (Costo segundo año paciente tipo x número de pacientes) Tabla 13	Costo de tres años de atención de la cohorte de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana usando Emicizumab.
19	\$2.072.254 USD	\$1.776.139 USD	\$1.776.139 USD	\$5.624.532

Contexto: Durante el primer año Emicizumab requiere de una dosis de carga durante las primeras 4 semanas que reduce a la mitad a partir de la quinta semana, por lo tanto, el costo de mantenimiento durante el segundo año no incluye la dosis de carga. Se realiza la estimación del costo de profilaxis sin incluir la dosis de carga para la proyección de 3 años de tratamiento.

Figura 2. Comparación de tres años de costos de atención en Hemofilia A e inhibidores en población pediátrica de República Dominicana utilizando Emicizumab versus complejo protrombínico activado.



Consideraciones: En la figura 2 se asume que el 100% de la población se cambiará de tratamiento en el primer año, dado que es una tecnología claramente dominante y no tendría razones metodológicas para ir pasando de manera paulatina, ya que la aplicación de Emicizumab no implica equipos tecnológicos, infraestructura o insumos adicionales que hagan retrasar su implementación.

Discusión

El costo anual del complejo protrombínico representa el 89.5% del total del costo de atención de un paciente tipo pediátrico con Hemofilia e inhibidores en República Dominicana, este hallazgo se aproxima con los reportados en la literatura (16,17).

El costo anual de emicizumab representa el 99% del total del costo de atención en un paciente tipo pediátrico con Hemofilia e inhibidores en República Dominicana asociado a la reducción estimada en costos asociada a una menor tasa anualizada de sangrado versus complejo protrombínico (1).

El Ministerio de Salud de República Dominicana anunció en el 24 de febrero de 2021 el inicio de 30 pacientes con Emicizumab para la totalidad de pacientes con inhibidores (n=19) y algunos pacientes sin inhibidores con fenotipo sangrante, esta publicación reafirma los escenarios planteados en el presente análisis donde se asume que el 100% de los pacientes cambiaran a la nueva tecnología en el primer año.

Conclusiones

En un horizonte temporal de 3 años, el uso de emicizumab en profilaxis para la población de pacientes pediátricos con Hemofilia A e inhibidores puede generar ahorros por \$10.750.143 USD para el sistema de salud dominicano, reduciendo un 65.7% los costos de atención en salud.

Durante el primer año de atención el costo del paciente tipo pediátrico en profilaxis con Emicizumab genera ahorros de \$178.209 USD en comparación con el paciente tipo pediátrico en profilaxis con APCC, lo anterior representa una reducción de 62% de costos en el escenario con intervención versus el escenario actual para el sistema de salud dominicano. En el segundo año de atención el costo de atención de profilaxis con emicizumab disminuye al no requerir dosis de carga, por tanto, el ahorro generado es de \$193.794 USD reduciendo 67.5% de los costos respecto al paciente tipo con APCC. En el tercer año de comparación esta reducción se mantiene.

Recomendaciones

La implementación de un registro de pacientes con Hemofilia A e inhibidores en República Dominicana puede mejorar la estimación de costos al disponer de variables mínimas como los pesos en kilogramos de cada paciente, consumos de agentes hemostáticos y tasa anual de sangrado. Actualmente República Dominicana carece de registro de pacientes en condición de Hemofilia e información detallada de consumos de agentes hemostáticos (7).

Teniendo en cuenta que Emicizumab tiene aplicación subcutánea con menor frecuencia de aplicaciones anuales (52 veces al año) en comparación con APCC que requiere desplazamiento a centro de infusión por cada aplicación (156 infusiones), en futuros análisis se podría estimar desde la perspectiva social la disminución de gasto de bolsillo asociado a reducción de costos de transporte en el cuidador del paciente pediátrico desde su hogar al centro de infusión del medicamento considerando además los desplazamientos y gastos asociados durante la atención hospitalaria de eventos agudos de sangrado.

Referencias

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guías para el tratamiento de la hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia [Internet]. 2013; 19(1): 41-47 [Consultado 24 nov 2020]. Disponible en <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1513.pdf>
2. Gouw SC, Van der Bom JG, Marijke VH. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A. The CANAL cohort study [Internet]. 2007; 109(11):4648-4654 [Consultado 25 nov 2020]. Disponible en doi: 10.1182/blood-2006-11-056291.
3. Federación Mundial de Hemofilia. Annual Global Survey [Internet]. 2019 [Consultado 23 nov 2020]. Disponible en <https://elearning.wfh.org/resource/report-on-the-annual-global-survey-2019/>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica FEIBA [Internet]. 2016. [Consultado 17 mar 2020]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55954/55954_ft.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII [Internet]. 2019 [Consultado 22 nov 2020]. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-emicizumab-hemlibra-en-hemofilia-a/>

6. Marijke Van Den Berg, A. Cure for hemophilia within reach. *N Engl J Med* [Internet]. 2017; 377:2592-2593 [Consultado 25 nov 2020]. Disponible en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1713888>
7. Boadas A, Ozelo MC, Solano M, Berges A, Ruiz-Saez A, Linares A, et al. Haemophilia care in Latin America: Assessment and perspectives. *Haemophilia* [Internet]. 2018; 24(6):e395-e401 [Consultado 25 nov 2020]. Disponible en doi: 10.1111/hae.13607.
8. Bitran R, Arpon, P, Peña, C. Prácticas clínicas, costos, financiamiento y análisis de costo efectividad de la profilaxis con emicizumab para pacientes con hemofilia A e inhibidores en Chile. *Sofarchi* [Internet] 2020. [Consultado 24 nov 2020]. Disponible en <https://www.sofarchi.cl/nueva-publicacion-emicizumab-para-pacientes-con-hemofilia-a/>.
9. Paolo AC, Giancarlo C, Gianluca T, Simona SC, Giovanni I, Giampiero M, et al. Rentabilidad e impacto presupuestario de la profilaxis con emicizumab en pacientes con hemofilia A con inhibidores. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020; 120(2):216-228 [Consultado 25 nov 2020]; Disponible en <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-3401822>
10. Hankil L , Hyeonseok C, Jung WH, Ah-YK, Seonyoung P, Minjun L. Cost-utility analysis of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors in Korea. *Haemophilia* [Internet]. 2020; 27(6): e12- e21 [Consultado 27 nov 2020]. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.14143>
11. Brown, LJ, La HA, Li J, Brunner M, Snoke M, Kerr AM. The societal burden of haemophilia A. III - The potential impact of emicizumab on costs of haemophilia A in Australia. *Haemophilia* [Internet]. 2020; 26(55): 21-29 [Consultado 27 nov 2020]. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14082>
12. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* [Internet]. 2007; 9;357(6):535-544 [Consultado 28 nov 2020]. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17687129/>
13. Rathe M, Moliné A. Sistema de salud de República Dominicana. *Salud publica* [Internet]. 2011; 53 (2): 125-132 [Consultado 29 nov 2020]. Disponible en <https://www.scielosp.org/j/spm/i/2011.v53suppl2/>
14. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud [Internet]. 2014. [consultado el 20 de febrero de 2021]. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/manual-metodologico-analisis-impactopresupuestal.pdf>
15. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;

377(9):809–818 [Consultado 22 feb 2021]. Disponible en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1703068>

16. Auerswald G, Von-Depka PM, Ehlken B, Kreuz W, Kurnik K, Lenk H, et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. *Haemophilia*. [Internet]. 2004; 10(5):499-508 [Consultado 29 nov 2020]. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15357777/>

17. Tu TC, Cheng SN, Chen JD, Cham TM, Chung MI. Economic burden of high-responding inhibitors in patients with hemophilia A in Taiwan. *Yonsei Med J* [Internet]. 2013; 54(2):358-365 [Consultado 30 nov 2020]. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23364968/>