



**Evaluación de costo utilidad de la profilaxis con Emicizumab vs complejo coagulante anti inhibidor en pacientes de 2 a 12 años con hemofilia A severa en Colombia**

Maria Martha Chica Macías

Carolina Triana Feria

David Alonso Zea Acosta

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor

John Edison Betancur Romero

Magister en Epidemiología

Universidad de Antioquia

Facultad de Ciencias Económicas

Especialización en Evaluación Económica en Salud

Medellín, Antioquia, Colombia

2023

<b>Cita</b>	(Chica Macías & Zea Acosta & Triana Feria, 2023)
<b>Referencia</b>	Chica Macías, M., & Zea Acosta, D.A., & Triana Feria, C., (2023). <i>Evaluación de costo utilidad de la profilaxis con Emicizumab vs complejo coagulante anti inhibidor en pacientes de 2 a 12 años con hemofilia A severa en Colombia</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
<b>Estilo Vancouver (2020)</b>	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte III.



Centro de Documentación Economía

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

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes.

**Decano/Director:** Jair Albeiro Osorio Agudelo.

**Jefe departamento:** Claudia Cristina Medina.

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.

## **Agradecimientos**

A nuestros padres e hijos

Porque son el motor que nos impulsa cada día a superarnos y lograr nuestras metas. Gracias por estar ahí para nosotros en estos momentos donde sacrificamos muchos espacios para compartir.

A nuestro asesor

Por su orientación, dedicación y paciencia durante la construcción de este proyecto que hoy vemos reflejado sus frutos.

A nuestros docentes

Por transmitirnos el conocimiento y el amor hacia la evaluación económica

A nuestros compañeros

Por brindarnos su apoyo, el trabajo en equipo y permanecer unidos en esta construcción como especialistas en evaluación económica

A la universidad de Antioquia

Por brindarnos la oportunidad de aprender en esta especialización con un excelente grupo docente

## Resumen

**Introducción:** La hemofilia es una enfermedad de origen genético autosómica recesiva ligada al cromosoma X, cuya principal manifestación es la hemorragia que puede ocurrir en cualquier sitio anatómico. Para el contexto colombiano, no se cuenta con evidencia sobre la costo-utilidad de la profilaxis con Emicizumab.

**Objetivo:** Determinar la costo utilidad de la profilaxis con Emicizumab comparado con Complejo coagulante anti inhibidor en pacientes de 2 a 12 años con Hemofilia A severa en Colombia desde la perspectiva del Sistema de Salud.

**Materiales y Métodos:** Evaluación económica de tipo costo utilidad, construida a partir de un modelo de Markov, donde se incluyeron los costos directos médicos desde la perspectiva del sistema de salud. La efectividad se incorporó con los AVAC y se estimó la Razón Incremental de Costo-efectividad, y se efectuaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

**Resultados:** Emicizumab demostró ser una estrategia dominante, es decir, es más efectiva y económica con relación al complejo coagulante anti inhibidor (CCPa). Los costos fueron de \$ 228.784.165 (US\$55,102) por año de tratamiento en cada paciente y una utilidad esperada de 47,62 AVAC con Emicizumab. En los análisis de sensibilidad la dominancia de Emicizumab se mantuvo.

**Conclusiones:** Se evidencia que Emicizumab es una estrategia costo útil para el tratamiento profiláctico de hemofilia A severa en Colombia en niños de 2 a 12 años.

*Palabras clave: emicizumab, complejo coagulante anti inhibidor, hemofilia A severa, costo utilidad, profilaxis, CCPa*

### **Abstract**

**Introduction:** Hemophilia is a disease of autosomal recessive genetic origin linked to the X chromosome, whose main manifestation is bleeding that can occur at any anatomical site. For the Colombian context, there is no evidence on the cost-utility of Emicizumab prophylaxis.

**Objective:** To determine the cost utility of prophylaxis with Emicizumab compared to anti-inhibitor coagulant complex in patients aged 2 to 12 years with severe hemophilia A in Colombia from the perspective of the Health System.

**Materials and Methods:** Economic evaluation of cost-utility type, built from a Markov model, where direct medical costs were included from the perspective of the health system. The effectiveness was calculated from QALY to estimate the incremental Cost-effectiveness Ratio, sensitivity analyzes were also carried out.

**Results:** Emicizumab proved to be a dominant strategy, i.e., it is more effective and economical relative to the anti-inhibitor coagulant complex (a-CCP). The costs were

228,784,165 (US\$55,102) per year of treatment in each patient and an expected utility of 47.62 QALYs with Emicizumab. In sensitivity analyses the dominance of Emicizumab was maintained.

**Conclusions:** It is evident that Emicizumab is a cost-effective strategy for the prophylactic treatment of severe hemophilia A in Colombia in children aged 2 to 12 years.

*Keywords: emicizumab, anti-inhibitor coagulant complex, severe hemophilia A, cost utility, prophylaxis, CCPa.*

## **Introducción**

La hemofilia es una enfermedad de origen genético autosómica recesiva ligada al cromosoma X, cuya principal manifestación es la hemorragia que puede ocurrir en cualquier sitio anatómico. Según el factor deficiente se puede clasificar como A (Factor VIII) o B (Factor IX) y de acuerdo con niveles de factor deficiente se clasifica en: Leve (5-40%), Moderada (1-5%), Grave (<1%) (1).

La prevalencia de Hemofilia A, a nivel mundial es de 17.1 por cada 100.000 hombres y para las formas severas es de 6.0 por cada 100.000 hombres. Para el 2019 se proyectó que a nivel mundial había 1.125.000 pacientes con hemofilia y que la desventaja de la expectativa de vida con respecto a la población general en países de altos ingresos fue del 30%. Esta diferencia en la expectativa de vida con respecto a la población sana es más marcada en pacientes con hemofilia severa, en quienes se estima que es 15 años menos de vida (2).

En Colombia, según la Encuesta Global Anual publicada por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), en el año 2019 se reportaron 3.588 personas con hemofilia (2.958 con hemofilia A). El 60% de los casos se presentaron en edades entre los 19 y los 44 años (1).

Según la Cuenta de Alto Costo de Hemofilia, la mediana de edad para los casos prevalentes fue de 26 años (RIC:15-40 años).

En el 2022, los casos prevalentes de hemofilia A fueron 2.262 de los cuales 2.066 (91,34%) fueron hombres. Del total de pacientes con hemofilia A, el 54,33% (n= 1.299) eran formas severas de la enfermedad, observándose hemartrosis en 330 pacientes con hemofilia A severa (2). Los casos incidentes de hemofilia A en hombres fue del 62.50%, con una mediana de edad de 6 años (RIC: 1-26 años) (2).

La hemofilia puede generar alteraciones en la esfera física, psicológica, social y económica, debido a sintomatología dolorosa, tratamientos no efectivos, riesgo de discapacidad y calidad de vida reducida; ocasionando una alta carga para el paciente, familia, cuidadores, sociedad y sistema de salud. Los costos directos generan un alto impacto económico pero los indirectos no son despreciables por la pérdida de productividad.

Para el sistema de salud colombiano esta patología implica un alto gasto en salud por los medicamentos utilizados para su control, que equivale al 90% aproximadamente del costo directo de la atención médica de estos pacientes (3). El costo anual promedio por paciente estimado para hemofilia A con inhibidores de alta respuesta asciende a US\$ 498,947 y el 99.8% se atribuye al uso de factores de coagulación y agentes puente (2).

En los países en vía de desarrollo se reconoce que la disponibilidad de estas terapias es variable y que incluso identificar todos los casos de hemofilia sobrepasaría la capacidad de muchos sistemas de salud. Por su parte, en Colombia la hemofilia es considerada una enfermedad huérfana por lo cual normativamente se ha establecido un acceso especial al tratamiento de esta patología (2).

En Colombia existen múltiples tipos de factores de coagulación plasmáticos y recombinantes, los cuales son utilizados como profilaxis en pacientes que no han desarrollado inhibidores, sin embargo, los pacientes que desarrollan hemofilia severa tienen mayor riesgo de presentar inhibidores (2). Es por ello que este trabajo evaluó la costo utilidad del uso de Emicizumab frente a Complejo Coagulante Anti inhibidor en pacientes con hemofilia A severa, teniendo en cuenta que es una tecnología relativamente nueva introducida al país que tiene un costo elevado pero que es importante definir si puede producir mejores resultados en los pacientes a pesar de su valor económico.

## **Metodología**

Se realizó una Evaluación económica tipo costo- utilidad, donde se estimaron los costos y resultados en salud de la profilaxis con Emicizumab en comparación con Complejo coagulante anti inhibidor (CCPa), en pacientes entre 2 a 12 años con Hemofilia A severa en Colombia desde la perspectiva del Sistema de Salud.

## **Alternativas en comparación**

Las alternativas de profilaxis a evaluar son Emicizumab y Complejo coagulante anti inhibidor (CCPa), como se pasa a describir a continuación.

**Emicizumab:** anticuerpo monoclonal que une los factores IXa y X formando el complejo necesario en la cascada de la coagulación para la hemostasia eficaz. Realmente imita en parte la función que realiza el factor VIII de la coagulación en la hemostasia. No tiene una estructura relacionada con el FVIII ni una secuencia homóloga a este y por tanto no induce ni aumenta el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII (4).

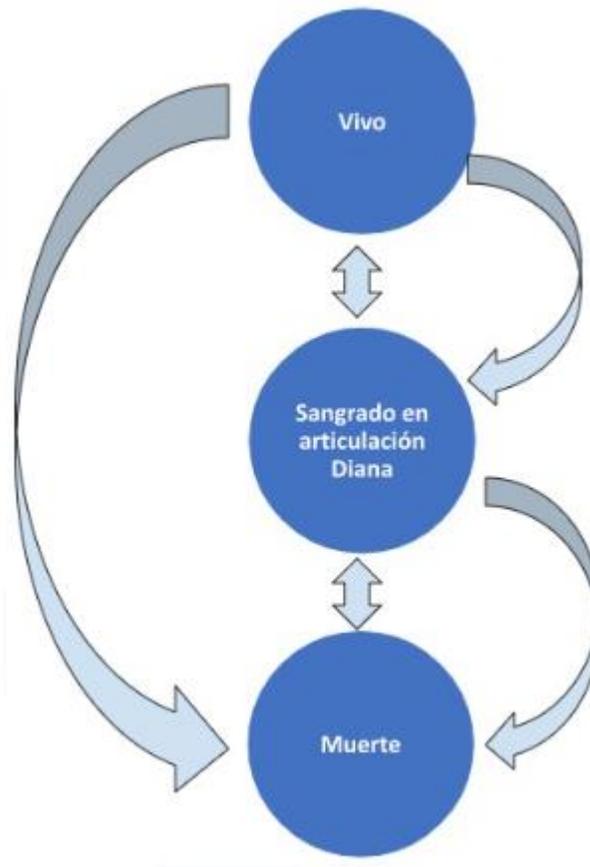
**CCPa:** Preparación elaborada a partir de plasma humano, que permite la hemostasia, incluso cuando la cantidad de los factores de coagulación específicos está reducida o ausente. CCPa se utiliza para el tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A e inhibidor. Contiene los factores II, IX y X, principalmente no activados, así como el factor VII activado (5).

<b>Dosis Profiláctica</b>	
<b>Emicizumab</b>	<b>CCPa</b>
3mg/kg/dosis SC 1 vez por semana por 4 semanas	85 UI/kg/dosis IV interdiario
Dosis Mantenimiento: 1,5 mg/kg/dosis 1 vez por semana ó 3 mg/kg/dosis cada 2 semanas ó 6 mg/kg/dosis cada 4 semanas	
<b>Manejo sangrado</b>	
<b>Factor VIII</b>	<b>CCPa</b>
Dosis de carga: 15-50 UI/kg cada 8 ó 24 horas	50-100 UI/kg cada 6 ó 12 horas de acuerdo a severidad
Dosis Mantenimiento: entre 7,5 y 25 UI/kg cada 8 a 12 horas por 1 a 7 días de acuerdo a severidad y respuesta	

**Tabla 1. Dosificación Profilaxis y Manejo de sangrado para pacientes con Emicizumab y CCPa**

### **Modelo de decisión**

Para simular la historia natural de la enfermedad, se construyó un modelo de Markov como se describe en el Gráfico 1. El modelo consta de 3 estados mutuamente excluyentes: “vivo sin sangrado”, “sangrado en articulación diana” y “Muerte”. Los pacientes fueron simulados en ciclos anuales hasta el final de la vida, con una tasa de descuento del 5% a partir del segundo año. La simulación inicia en el estado vivo, en este ciclo puede permanecer o transitar al estado de sangrado en articulación diana o muerte. Los pacientes que transitan al estado sangrado en articulación diana pueden permanecer en este o transitar al estado adsorbente muerte.



**Gráfico 1. Modelo de Markov**

**Probabilidades de Transición**

Para efectos del modelo, se utilizaron las probabilidades de transición reportadas en el estudio de Zahedi y colaboradores. Estas probabilidades se asignaron al comparador y la intervención. En el caso de emicizumab se utilizó el Riesgo Relativo reportado en el estudio HAVEN 2: 0,01 con un intervalo de confianza de 0,004 – 0,044 (7), para ajustar la probabilidad de “Vivo sin sangrado” a “Sangrado en articulación diana”, como se describe en la tabla 2.

Estados del modelo	Emicizumab	CCPa	Fuente
Vivo sin sangrado a Vivo sin sangrado	0,99484	0,979	6
Vivo sin sangrado a Sangrado articulación diana	0,00016 *	0,016	6, 7*
Vivo sin sangrado a Muerte	0,005	0,005	6
Sangrado articulación diana a Vivo sin sangrado	0,71	0,71	6

Sangrado en articulación diana a Sangrado en articulación diana	0,285	0,285	6
Sangrado en articulación diana a Muerte	0,005	0,005	6
Muerte	1	1	6

**Tabla 2. Probabilidades de transición Emicizumab y CCPa**

### **Supuestos del modelo**

1. Todos los participantes ingresaron el modelo en el estado “vivo sin sangrado”.
2. Al final del primer ciclo, el paciente permanece en “vivo sin sangrado” o entra en los estados de “sangrado en articulación diana” o “muerte”.
3. Aquellos que entraron a “sangrado en articulación diana” pueden entrar en estados “vivo sin sangrado” o “muerte”, o permanecer en el estado “sangrado en articulación diana”.
4. La esperanza de vida de los pacientes con hemofilia A grave es 15 años menos que la población sana.
5. Se asume que las probabilidades de muerte son constantes y se incluyeron solo las muertes por sangrado. No se tuvo en cuenta muerte por otras causas.
6. Las utilidades que se usaron para Emicizumab y CCPa se aplicaron a los estados vivo sin sangrado y sangrado en articulación diana.

### **Análisis de costos**

Se estimaron los costos directos médicos expresados en pesos colombianos, para esto se realizó estudio de microcosteo ascendente (bottom-up) a través de un caso tipo basado en revisión de protocolos de manejo y Cuenta de alto costo de Hemofilia (CAC). La cantidad usada y la frecuencia de uso de servicios ambulatorios de pacientes con hemofilia A severa dentro del programa fueron estimadas a partir del documento Situación de la hemofilia y otras coagulopatías

en Colombia 2021- Cuenta de Alto Costo (3). La frecuencia de laboratorios se extrajo del documento Contenidos mínimos para la conformación de programas para la atención integral de pacientes con diagnóstico de hemofilia y otros defectos de la coagulación (8), la de los procedimientos y estudios imagenológicos se tomaron del estudio Cost-Utility analysis of primary prophylaxis, compared with on-demand treatment, for patients with severe hemophilia type A in Colombia (9) y los datos de hospitalización, costos para la intervención y el comparador se tomaron del estudio Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France (10). En relación a las hospitalizaciones, los días promedio de estancia anual para pacientes con uso de Emicizumab era de 4,1 por paciente y 9,1 para CCPa. Los costos reportados por el estudio fueron dados en euros a 2017 y se trajeron a valor presente en pesos colombianos a través de la aplicación del Índice de Precios al Consumidor (IPC) de 2017 y 2022 (10).

Para las consultas, apoyo diagnóstico, terapéutico y procedimientos, la valoración monetaria se realizó usando la base de datos del estudio de suficiencia de la UPC 2021 (11), solo el costo de la prueba serológica (VDRL) se tomó del acuerdo 256 de 2001 con un incremento del 30% sobre la tarifa del manual (12) según recomendación de manual de IETS. Los procedimientos se codificaron usando la clasificación única de procedimientos de salud (CUPS).

La tabla 3 muestra los eventos generadores de costos en la atención de pacientes con hemofilia

A severa tratados con las profilaxis a comparar:

Agrupadores	Frecuencia de uso	Costo unitario	Costo total usuario año mínimo	Costo total usuario año promedio	Costo total anual cohorte hemofilia máximo	Tipo de Distribución
Odontología	2,31	\$ 16.560	\$ 9.563	\$ 38.253	\$ 78.064	Uniforme
Consulta Especializada	19,14	\$ 246.182	\$ 322.421	\$ 1.289.683	\$ 1.612.103	
Apoyo terapéutico	24,09	\$ 78.752	\$ 89.223	\$ 356.890	\$ 446.113	
Laboratorio	60	\$ 4.026.503	\$ 1.006.626	\$ 4.026.503	\$ 5.033.128	
Imagenología	2,0111	\$ 451.025	\$ 99.725	\$ 398.900	\$ 498.625	
Procedimientos	0,6115	\$ 3.662.161	\$ 17.947	\$ 71.787	\$ 89.734	
Hospitalizaciones Emicizumab	4,1	\$ 14.998.049	\$ 46.119.000	\$ 61.492.000	\$ 76.865.000	
Hospitalizaciones CCPa	9,1	\$ 20.616.196	\$ 140.705.535	\$ 187.607.380	\$ 234.509.225	
Total Emicizumab	112,26	\$ 23.479.231	\$ 47.664.504	\$ 67.674.015	\$ 84.622.767	
Total CCPa	117,26	\$ 29.097.378	\$ 142.251.039	\$ 193.789.395	\$ 242.266.992	

Tabla 3. Frecuencias de uso y Costos por agrupador de servicios para Hemofilia tipo A severa tratados con profilaxis Emicizumab y CCPa

En anexos 1 y 2 se describe el caso base y el detalle de lo incluido en el costo y frecuencia de servicios y procedimientos.

Para las tecnologías evaluadas se tomó el valor máximo de la circular 13 de 2022 (13) y el valor mínimo de SISMED 2022 (14), actualizando a valor presente mediante la aplicación del IPC para el 2022 (15), del cual se tomaron las transacciones de venta en el canal institucional para los siguientes principios activos (con registro sanitario vigente): Emicizumab (Hemlibra®), Proteína plasmática con actividad contra los inhibidores del factor VIII (Feiba®) y Factor VIII (en todas las presentaciones comerciales). Se enlazó la base SISMED con la base Código único de Medicamentos del INVIMA con el fin de obtener las variables “Cantidad por presentación comercial”, “Concentración” y “Unidad de la Concentración” las cuales permitieron calcular la Cantidad total de principio activo por presentación comercial en cada registro de la base SISMED, lo anterior permitió estimar (multiplicando dicho valor por el total de unidades facturadas reportadas) la cantidad total vendida. Para cada principio activo se halló su participación en el mercado a través del cálculo de un promedio ponderado el cual al ser multiplicado por el precio

mínimo, promedio y máximo permitió obtener estos costos por Unidad Mínima de Concentración (UCM).

Para el cálculo de las dosis de la intervención y comparador se tomó el peso promedio para la edad en niños de 2 a 18 años según tablas en Colombia y para los adultos un peso promedio de 70 kg (14). Se estimó una tasa de sangrado de 0,1 (16) para el cálculo de los costos anuales de tratamiento. Este cálculo se detalla en el anexo 3.

### **Efectividad**

Como medida de efectividad, se utilizaron AVAC para evaluar el desenlace dado que permiten capturar tanto la cantidad como la calidad de vida de los pacientes. Para el cálculo de los AVAC se tomaron las utilidades para Emicizumab de 0,7683 y para CCPa de 0,5697 reportadas en el estudio de Polack y colaboradores, las cuales fueron usadas en los estados de Vivo sin sangrado y Sangrado en articulación diana (10).

### **Análisis de sensibilidad**

Se realizó análisis de sensibilidad determinístico el cual se representó mediante diagrama de tornado. Los parámetros modificados en este fueron: riesgo relativo, tasa de descuento y los costos. Para la tasa de descuento se emplearon tasas de 0 y 12%. De igual forma, teniendo en cuenta los parámetros con mayor incertidumbre en el modelo, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico considerando variaciones en: los desenlaces, probabilidades de transición y costos, asumiendo distribución de probabilidad uniforme para cada uno de ellos. Se realizaron 1000 simulaciones de Montecarlo y se graficaron los resultados mediante de curva de aceptabilidad.

### **Regla de decisión**

Para el análisis de costo-efectividad, se estimó la Razón Incremental de Costo Efectividad (RICE) de la siguiente forma:

$$RICE = \frac{\text{Costo Emicizumab} - \text{Costos Complejo anti inhibidor}}{\text{Efectividad Emicizumab} - \text{Efectividad Complejo anti inhibidor}}$$

De acuerdo a Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia (17) el umbral de costo efectividad para AVAC en Colombia es de US\$ 5,180.8 (17 millones de pesos a 2019). A valor presente encontramos que el umbral en pesos colombianos es de \$21.655.744 (fecha conversión: 6/07/2023).

### **Análisis de Impacto Presupuestal**

Se realizó análisis de impacto presupuestal teniendo en cuenta el costo del tratamiento con las tecnologías de interés y según el costo de vida. Para estimarlo se tomó como población prevalente la reportada en la Cuenta de Alto Costo de Hemofilia a 2022 que fue de 1.229 pacientes (2) entre hombres y mujeres, en la estimación se asumió que el 100% son candidatos a profilaxis con ambas tecnologías y el tiempo de tratamiento es de 1 año. Se utilizó la siguiente ecuación:

$$AIP = (\text{Costo esperado Emicizumab} \times \text{Prevalencia} - \text{Costo esperado CCPa} \times \text{Prevalencia})$$

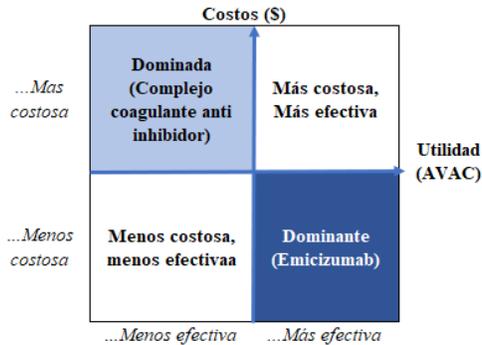
### **Resultados**

Emicizumab demostró ser una tecnología dominante, al ser más efectivo y económico con relación al CCPa. El costo de Emicizumab fue de \$16.701.244.020 (US\$4.046.311 fecha conversión:6/07/2023) y una utilidad esperada de 47,62 AVAC, para toda la vida de un paciente, y el costo año tratamiento promedio fue de \$ 228.784.165 (US\$55.102,16) (Tabla 4 y Gráfico 1).

La utilidad incremental es de 12,31 AVAC mostrando una mayor calidad de vida con el uso de Emicizumab ante CCPa.

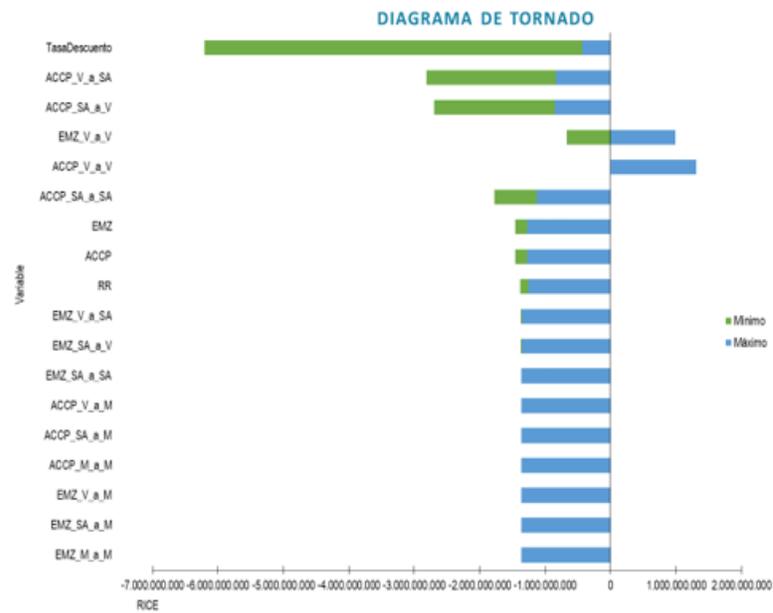
Alternativas	Utilidad Esperada	Utilidad Incremental	Costos Esperados	Costo Incremental	RICE	Costo por AVAC ganado
<b>EMICIZUMAB</b>	<b>47,62</b>		<b>\$ 16.701.244.020</b>			<b>\$ 350.717.465</b>
<b>CCPa</b>	<b>35,31</b>	<b>12,31</b>	<b>\$ 33.507.258.540</b>	<b>-\$ 16.806.014.519</b>	<b>-\$ 1.365.289.955</b>	<b>\$ 948.925.422</b>

**Tabla 4. Regla de decisión entre Emicizumab y Complejo coagulante anti inhibidor**



**Gráfico 2. Resultados de costo utilidad entre Emicizumab y CCPa**

Al realizar el análisis determinístico y de acuerdo al gráfico de tornado (Gráfica 3), se evidencia que los parámetros más sensibles que impactan el resultado negativo de la RICE son las tasas de descuento y probabilidades de “Vivo sin sangrado a Sangrado en articulación diana” y de “Sangrado en articulación diana a Vivo sin sangrado” empleadas en el caso de CCPa.



**Gráfico 3. Diagrama de Tornado**

*ACCP: Complejo coagulante anti inhibidor*

*EMZ: Emicizumab*

*V a V: Probabilidad de Vivo sin sangrado a Vivo sin sangrado*

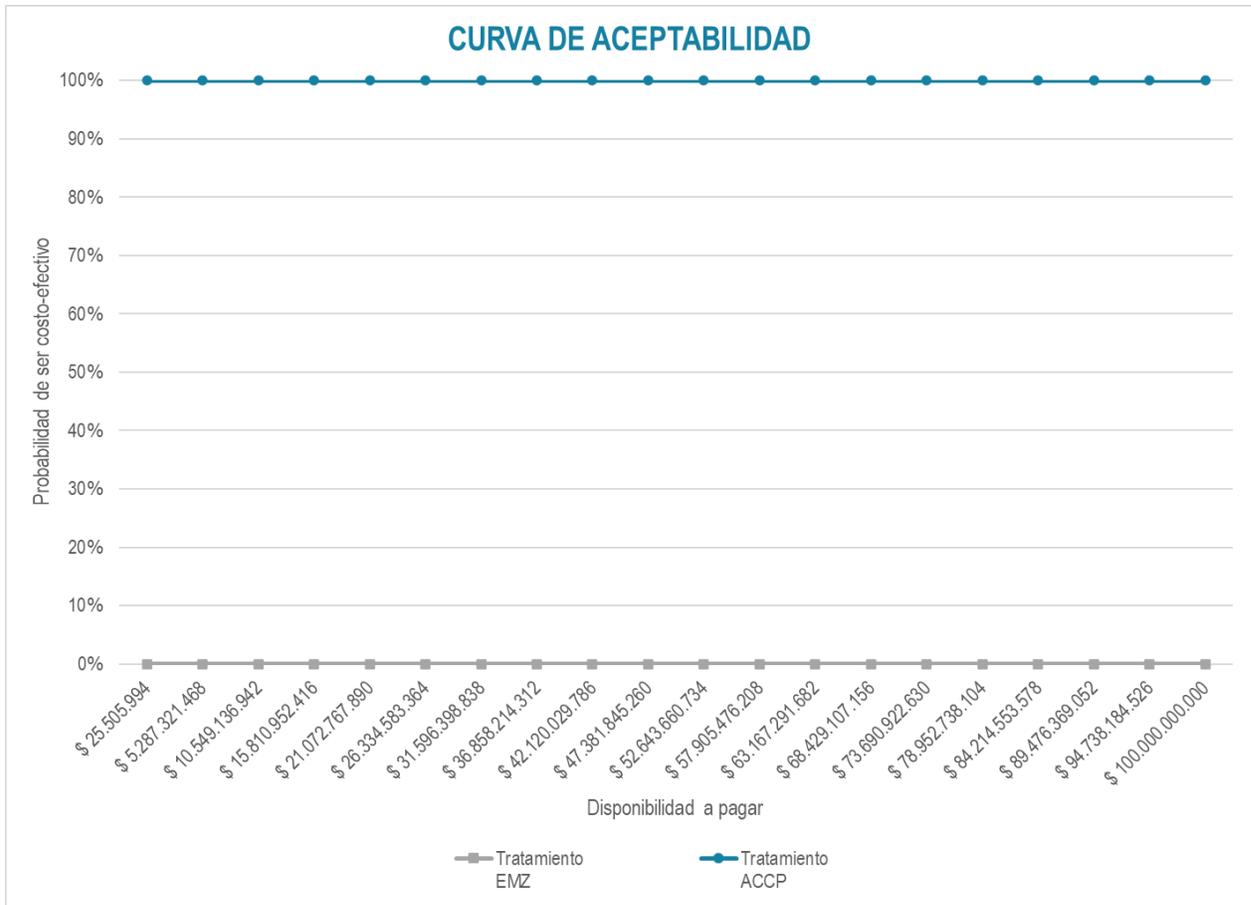
*V a SA: Probabilidad de Vivo sin sangrado a Sangrado en articulación diana*

*SA a V: Probabilidad de Sangrado de articulación diana a Vivo sin sangrado*

*SA a SA: Probabilidad de Sangrado de articulación diana a Sangrado de articulación diana*

*RR: Riesgo Relativo*

En la curva de aceptabilidad (Gráfico 4) evidenciamos que Emicizumab es la alternativa dominante sobre CCPa, demostrando costo utilidad.



**Gráfico 4. Curva de aceptabilidad Emicizumab y CCPa**

### **Análisis de impacto Presupuestal**

Los costos esperados para Emicizumab por año de tratamiento en pacientes en profilaxis fue de \$ 228.784.165 en la población prevalente a 2022 y de \$458.978.543 para CCPa. Lo anterior significa un ahorro de \$ 230.194.379 por paciente año al sistema de salud colombiano.

### **Discusión**

Este estudio encontró que la profilaxis con Emicizumab, es una tecnología dominante, es decir, genera ahorro y mayor efectividad en la profilaxis de la hemofilia tipo A severa en pacientes entre 2 a 12 años en el Sistema de Salud Colombiano, disminuyendo hospitalizaciones y sangrados

impactando en la calidad de vida de los pacientes. Con este trabajo se logró estimar que el ahorro para el Sistema de Salud con la aplicación de Emicizumab es cercano a los \$16.806.014.519 (US\$ 4.070.798,21 fecha conversión:6/07/2023) y el costo año tratamiento promedio fue de \$ 228.784.165 (US\$55.102,16). El ahorro anual por paciente es de \$233.416.868 cuando se comparó con el Complejo coagulante anti inhibidor.

Los resultados de este trabajo son consistentes con los reportados por Polack, y colaboradores en Francia donde se evidenció que el tratamiento con Emicizumab es dominante con relación a los inhibidores anti-FVIII, generando ahorros de 234.191 € para una ganancia de 0,88 QALY en un horizonte temporal de 5 años (10). Si comparamos estos resultados con nuestro estudio observamos una diferencia en AVAC de 11,43, lo cual puede estar relacionado a que el horizonte temporal del presente estudio es de por vida y el de Francia es de 5 años. Realizando ejercicio de comparación, si nuestro estudio tuviera un horizonte temporal de 5 años la ganancia sería 0,98 AVAC, que es similar a lo reportado por Polack.

Resultados similares encontramos en Perú donde Bitrán y colaboradores reportan ahorros en pacientes pediátricos con un horizonte temporal de 16 años, con el uso de profilaxis con Emicizumab entre US\$ 14,6 y 16,0 millones por niño en el ministerio de salud y el US\$12,8 a US\$ 14,9 en el seguro social. La ganancia en AVAC en niños 0,36 en el ministerio de salud y 0,25 en el seguro social (18). Comparando estos resultados con nuestro estudio se obtienen datos similares y si se hace proyección de AVAC con horizonte temporal de 16 años la utilidad incremental en el presente estudio es de 3,06 AVAC. Este valor calculado es menor que el reportado por nosotros como resultado de ganancia en el horizonte temporal de por vida. Cabe anotar que con este estudio hay diferencias de utilidades incrementales entre 2,7 y 2,8 AVAC, las cuales pueden ser generadas

porque en el estudio de Bitrán se incluyen todos los tipos de sangrados y en esta evaluación económica solo los sangrados articulares.

Los resultados de este trabajo pueden contribuir a orientar la toma de decisiones sobre el uso de Emicizumab en pacientes que hayan presentado falla terapéutica o intolerancia a factor de coagulación VIII sin requerir uso previo de CCPa.

Entre las fortalezas de este trabajo se encuentra la combinación de información del mundo real de población colombiana con esta condición, a partir de la información reportada en la Cuenta de Alto Costo. Así mismo, se avanza en la incorporación de un modelo de decisión que ilustra la historia natural de la enfermedad para el caso colombiano. Igualmente, se avanza en la incorporación de la mejor evidencia disponible sobre la efectividad de estas moléculas, así como en la valoración monetaria del costo del tratamiento para el Sistema de Salud Colombiano.

Con este trabajo se logró identificar que, en los indicadores de seguimiento de la hemofilia de la Cuenta de Alto Costo, es necesario incorporar variables sobre los pacientes con inhibidores y los tipos de sangrado que pueden presentar esta población (hemartrosis y extraarticular). Así mismo, se hace necesario, detallar las causas de mortalidad, diferenciando los pacientes que fallecieron por sangrado o por causas diferentes a la enfermedad de base con el fin de valorar la efectividad de las moléculas en la población colombiana y efectuar seguimiento de estas.

Aunque no es del alcance de este estudio, se plantea que se realice una evaluación económica teniendo en cuenta la perspectiva social, así como evaluar el impacto que tendría la forma y frecuencia de aplicación de estos medicamentos en la adherencia del paciente a estos tratamientos y en consecuencia resultados en ahorro y calidad de vida.

Entre las principales limitaciones de este estudio se encuentra que las medidas de efectividad, así como las probabilidades de transición fueron tomadas de la literatura y en especial de población

de otros países y contextos, que pueden diferir de la realidad del país, así se evidencia que en la literatura existe ausencia de evidencia según los tipos o grados de sangrado que puede presentar un paciente con esta condición. Así mismo, los análisis de sensibilidad se realizaron considerando distribuciones uniformes en efectividad, al encontrar solo los intervalos de confianza, y no información de medidas de dispersión que pudieran permitir realizar modelación con otro tipo de distribución.

Este trabajo realizó una aproximación de lo que sería el impacto presupuestal de Emicizumab para el tratamiento de esta población con Hemofilia A severa en profilaxis. Sin embargo, en esta aproximación se asumió que el 100% de la población prevalente era candidata a esta tecnología, se sugiere efectuar futuros estudios en los cuales se pueda refinar la población objetivo de las tecnologías y poder realizar estimaciones más precisas de acuerdo a las indicaciones de las mismas.

Finalmente podemos concluir que la profilaxis con Emicizumab es costo efectiva para el Sistema de Salud Colombiano, por lo que se recomienda el uso de profilaxis con Emicizumab frente a Complejo coagulante anti inhibidor en pacientes entre 2 a 12 años con hemofilia A severa en Colombia.

## Referencias

1. de Alto Costo C. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con hemofilia en Colombia, 2020 - Cuenta de Alto Costo [Internet]. Cuenta de Alto Costo - Fondo Colombiano de Cuentas de Alto Costo, organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia creado mediante el Decreto 2699 de 2007. Cuenta de Alto Costo; 2022 [citado el 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/consensos/indicadores-de-gestion-del-riesgo-en-pacientes-con-hemofilia-en-colombia-2020/>
2. de Alto Costo C. Situación de la hemofilia y otras coagulopatías en Colombia 2022 [Internet]. Cuenta de Alto Costo - Fondo Colombiano de Cuentas de Alto Costo, organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia creado mediante el Decreto 2699 de 2007. Cuenta de Alto Costo; 2023 [citado el 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-de-la-hemofilia-y-otras-coagulopatias-en-colombia-2022/>
3. de Alto Costo C. Situación de la hemofilia y otras coagulopatías en Colombia 2021 [Internet]. Cuenta de Alto Costo - Fondo Colombiano de Cuentas de Alto Costo, organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia creado mediante el Decreto 2699 de 2007. Cuenta de Alto Costo; 2022 [citado el 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-de-la-hemofilia-y-otras-coagulopatias-en-colombia-2021/>

4. Europa.eu. [citado el 27 de junio de 2023]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004406/WC500244743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf)
  
5. Aemps.es. [citado el 27 de junio de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55954/FichaTecnica\\_55954.html](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55954/FichaTecnica_55954.html)
  
6. Zahedi Z, Karimi M, Keshavarz K, Haghpanah S, Ravangard R. A cost-effectiveness analysis of the prophylaxis versus on-demand regimens in severe hemophilia A patients under 12 years old in southern Iran. Hematology [Internet]. 2021;26(1):240–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/16078454.2021.1885123>
  
7. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors - Full Text View - Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795767?term=BH29992&draw=2&rank=1>
  
8. Contenidos mínimos para la conformación de programas para la atención integral de pacientes con diagnóstico de Hemofilia y otros defectos de la coagulación [Internet]. Cuenta de Alto Costo - Fondo Colombiano de Cuentas de Alto Costo, organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia creado mediante el Decreto 2699 de 2007. Cuenta de Alto Costo; 2019 [cited 2023 Jun 27].

Available from: <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/contenidos-minimos-para-la-conformacion-de-programas-para-la-atencion-integral-de-pacientes-con-diagnostico-de-hemofilia-y-otros-defectos-de-la-coagulacion/>

9. Castro Jaramillo HE, Moreno Viscaya M, Mejia AE. Cost-utility analysis of primary prophylaxis, compared with on-demand treatment, for patients with severe hemophilia type a in Colombia. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2016;32(5):337–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/s0266462316000544>

10. Polack B, Trossaërt M, Cousin M, Baffert S, Pruvot A, Godard C. Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. *Haemophilia* [Internet]. 2021;27(1):e1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14129>

11. de Colombia M de S y. PS. Páginas - Unidad de pago por capitación (UPC) [Internet]. Gov.co. [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/unidad-de-pago-por-capitacion-upc.aspx>

12. ACUERDO No. 256 DE 2.001, por el cual se aprueba el "manual de tarifas" de la entidad promotora de salud del seguro social "EPS-ISS". <https://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>

13. De Colombia R. Gov.co. 2022 [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/cnpsdm-circular-13-de-2022.pdf>
14. Consulta Pública de Precios de Medicamentos en la Cadena de Comercialización - Circular 2 de 2012 [Internet]. Gov.co. [cited 2023 Jun 27]. Available from: [https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMCadenaComercializacionCircu2yPA\\_028\\_2\\_2.aspx](https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMCadenaComercializacionCircu2yPA_028_2_2.aspx)
15. DANE - IPC información técnica [Internet]. Gov.co. [citado el 7 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/precios-y-costos/indice-de-precios-al-consumidor-ipc/ipc-informacion-tecnica>
16. Agboola F, Kumar V, Segel C, Chapman R, Ellis A, Ollendorf DA, et al. Modeling group David Rind, MD chief medical officer institute for clinical and economic review [Internet]. Icer.org. 2018 [cited 2023 Jun 27]. Available from: [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_Hemophilia\\_A\\_Draft\\_Report\\_012618.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia_A_Draft_Report_012618.pdf)
17. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimación de umbrales de costo-efectividad bajo un sistema de salud administrado: experiencias de Colombia. Plan de Política de Salud [Internet]. 2022;37(3):359–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/heapol/czab146>

18. Bitrán R, Peña C, Arpón P, Loayza N, Salas K, Del Villar C, et al. Cost-effectiveness study of prophylaxis with emicizumab versus bypassing agents in patients with severe hemophilia A in Peru. *Medwave* [Internet]. 2022;22(2):e8703. Available from: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2022.02.002118>