



Análisis de costos de las líneas de tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna

Ana María Muñoz Correa

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

Asesora

Paula Andrea Castro García, Magíster (MSc) en Economía de la Salud

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia
2023

Cita	(Muñoz Correa, 2023)
Referencia	Muñoz Correa, AM (2023). <i>Análisis de costo de las líneas de tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



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

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.

Dedicatoria

... A todas aquellas personas que hicieron posible mi tránsito por esta especialización, la cual se presentó en como un reto en un momento complejo de la vida profesional.

Agradecimientos

Especial agradecimiento a todos los profesores de cada uno de los módulos, que con su experiencia y conocimiento aportaron enormemente en mi formación académica; a la profesora Paula Andrea Castro que insistentemente estuvo presta a escuchar mis avances y a esperar con paciencia mis resultados, así mismo al doctor Andrés Garcés Arias experto hematólogo quien me orientó en aspectos clínicos sobre el abordaje de la enfermedad.



Tabla de contenido

Resumen	7
Abstract.....	7
Introducción.....	9
Planteamiento del problema	11
Antecedentes.....	12
Justificación	13
Metodología.....	14
Resultados.....	21
Discusión	25
Conclusión	27
Referencias	36



Lista de tablas

Tabla 1 Costos totales al término del horizonte temporal por línea de tratamiento: Eculizumab	22
Tabla 2 Costos totales al término del horizonte temporal por línea de tratamiento: Ravulizumab	22
Tabla 3 Costos totales al término del horizonte temporal por línea de tratamiento: Pegcetacoplan	22
Tabla 4 Costo asociado por línea de tratamiento para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, en Colombia	24



Lista de anexos

Anexo 1 Costos por línea de tratamiento: inhibidor de C5, Eculizumab	28
Anexo 2 Costos por línea de tratamiento: inhibidor de C5, Ravulizumab	30
Anexo 3 Costos por línea de tratamiento: inhibidor de C3, Pegcetacoplan	32
Anexo 4 Tablas de salida por tipo o actividad	34
Anexo 5 Costos por línea de tratamiento y edad de pacientes con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna en Colombia para el año 2022	35



Resumen

Objetivo: Determinar análisis de costos de las líneas de tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna

Métodos: Se establecen las actividades mínimas a cumplir en el abordaje o manejo de hemoglobinuria paroxística nocturna a fin de determinar los costos por líneas de tratamiento según información disponible en referentes para la valoración: regulación de precios máximos de venta, suficiencia de Unidad de Pago por Capitación del año 2020, información publicada en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) y precios de referencia internacional; se emplearon costos mínimos, promedios y máximos ajustados a valor presente por tasa de descuento del 5%, a fin de estimar el costo total en el horizonte temporal planteado, el cual se definió como la diferencia de la esperanza de vida en promedio en Colombia y la edad frecuente de diagnóstico de la enfermedad. Los costos se relacionan con el número de pacientes reportados con el diagnóstico en el país, para prever el costo que por una alternativa u otra puede asumir el Sistema de Salud.

Resultados: Los costos totales con eculizumab, en promedio son de \$21.713.540.785, con ravulizumab son de \$32.015.894.532, y con pegcetacoplan son de \$34.090.641.464. El costo en promedio que gastaría el Sistema de Salud en Colombia, en el tratamiento de los pacientes con el diagnóstico según estadísticas del año 2022, con eculizumab es de \$219.535.488.564, con ravulizumab \$324.166.940.882 y con pegcetacoplan es de \$345.962.829.464.

Conclusiones: La alternativa más económica es el eculizumab, única terapia farmacológica en Colombia.

Palabras clave: hemoglobinuria paroxística nocturna, incidencia, alto costo, tratamiento, análisis de costos

Abstract

Objective: Determine cost analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment lines

Methods: The minimum activities to comply with in the approach or management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are established in order to determine the costs by



lines of treatment according to information available in referents for the assessment: regulation of maximum sale prices, sufficiency of Payment Unit per Capitation for the year 2020, information published in the Medicine Price Information System (SISMED) and international reference prices; minimum, average and maximum costs adjusted to present value by discount rate of 5% were used, in order to estimate the total cost in the proposed time horizon, which was defined as the difference in average life expectancy in Colombia and the frequent age of diagnosis of the disease. The costs are related to the number of patients reported with the diagnosis in the country, to anticipate the cost that the Health System can assume for one alternative or another.

Results: The total costs with eculizumab, on average, are \$21,713,540,785, with ravulizumab they are \$32,015,894,532, and with pegcetacoplan they are \$34,090,641,464. The average cost that the Health System in Colombia would spend, in the treatment of patients with the diagnosis according to statistics of the year 2022, with eculizumab is \$219,535,488,564, with ravulizumab \$324,166,940,882 and with pegcetacoplan is \$345,962,829,464.

Conclusions: The cheapest alternative is eculizumab, the only pharmacological therapy in Colombia.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, incidence, high cost, treatment, cost analysis



Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno clonal de células madre hematopoyéticas que se manifiesta con hemólisis, insuficiencia de la médula ósea y trombosis. La hemólisis en la HPN está mediada por el complemento y es un resultado directo de que las células adquieren una deficiencia de proteínas reguladoras (Brodsky R, 2014).

Clínicamente se presenta hemoglobinuria, anemia hemolítica que desencadena en fatiga incapacitante y debilidad, en el curso posterior de la enfermedad, se puede presentar insuficiencia de la médula ósea. Esta patología reporta una prevalencia igual tanto en hombres como en mujeres con un ligero predominio en mujeres, no se ha identificado prevalencia por raza, afecta a pacientes de cualquier edad, aunque la edad de diagnóstico habitual es después de los 30 años, respecto a su incidencia se estima de 1 a 2 personas por millón en Estados Unidos, 1 a 1.5 por millón en el Reino Unido y de 15.9 por millón en el mundo (Hakimi Z, et al.2022).

El único tratamiento potencialmente curativo de la HPN es el alotransplante de progenitores hematopoyéticos. No obstante, a pesar de los mejores resultados conseguidos con este procedimiento en los últimos años, todavía se asocia a una elevada morbimortalidad y queda reservado para pacientes muy seleccionados, en especial aquellos con aplasia medular muy severa asociada (Villegas A, et al. 2016). Las alternativas farmacológicas fueron recientemente implantadas, en el mercado internacional y solo una de ellas se encuentra disponible en Colombia. Inicialmente fue puesto en comercialización inhibidores de C5 siendo el eculizumab el medicamento precursor a nivel mundial, en años posteriores se desarrolló el producto en esta categoría, el ravulizumab; y más recientemente un inhibidor de C3 denominado pegcetacoplan, solo el eculizumab se comercializa en Colombia. Con el uso de los inhibidores de complemento se asume una supervivencia de los pacientes cercana a las personas que no padecen la enfermedad.

Previo al desarrollo de tratamientos farmacológicos, la principal causa de muerte por esta enfermedad (40-67%), se daba por complicaciones derivadas de trombosis (Villegas A, et al. 2016), incluyendo trombosis hepática, cerebral y abdominal, venosa y arterial, además de consecuencias derivadas de enfermedad renal aguda o crónica e hipertensión



pulmonar; la disfunción eréctil y la disfagia es común en pacientes con el diagnóstico (Shah S, et al. 2022).

Las enfermedades raras o huérfanas, como la hemoglobinuria paroxística nocturna, por su difícil diagnóstico, escaso tratamiento/ disponibilidad y el alto precio de los medicamentos se consideran de alto costo, y de gran impacto económico para el sistema de salud en Colombia, ya que implica la asignación mucho más alta de recursos, frente a los que se asignan a los usuarios por medio de la Unidad por Capitalización (UPC), esto sin olvidar que a través del tiempo el gasto crece debido a las complicaciones asociadas a la enfermedad, por lo cual las enfermedades raras o huérfanas no puede ser atendidas usando la misma fuente de recursos del Sistema Social de Seguridad en Salud, ya que generaría un des financiamiento de las metas de cobertura universal, ni tampoco puede ser medida bajo los parámetros de costo efectividad con los que se evalúa los costos en salud de las enfermedades, sino a través del concepto de rentabilidad social, responsabilidad social y solidaridad (Álvarez K. 2008)

En la actualidad, no hay suficiente evidencia científica que respalde el desarrollo de una evaluación económica completa de calidad, dado que existen limitaciones en la determinación de efectividad comparable entre las opciones terapéuticas, sin embargo, es posible desarrollar un análisis de costos. Por lo anterior se considera de interés u objetivo desarrollar un análisis de costos de las líneas de tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna, que permita aportar en la toma de decisiones cuando se dispone de un presupuesto limitado, para ello se tuvo en cuenta el planteamiento de protocolos de búsqueda en bases de datos recomendadas para aplicarlos y recopilar evidencia económica relacionada con el costo de las líneas de tratamiento en el manejo de hemoglobinuria paroxística nocturna y la estimación de costos directos médicos asociados.



Planteamiento del problema

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es causada por una mutación somática en el gen fosfatidilinositol glicano clase A (PIGA) ligado al cromosoma X, produce una deficiencia en la proteína glicosilfosfatidilinositol (GPI), que es responsable de anclar otras fracciones proteicas a la superficie de los eritrocitos; en consecuencia, se produce hemólisis causada por la ausencia del factor acelerador de descomposición (CD55) y el inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59), que son proteínas reguladoras del complemento dependientes de glicosilfosfatidilinositol (Hakimi Z, et al.2022); esto hace que los hematíes sean muy sensibles a la lisis por complemento dando origen a la hemólisis intravascular, por lo que existe propensión a sufrir trombosis y un componente variable de insuficiencia medular. En la actualidad la hemoglobinuria paroxística nocturna, se considera una enfermedad sistémica, en la que varios órganos pueden estar afectados debido al déficit de óxido nítrico (NO) y a los episodios trombóticos, especialmente el hígado, el riñón, el sistema nervioso central, el pulmón y/o el corazón. La hemoglobinuria, signo que da nombre a la enfermedad, puede no ser objetivable; tan solo el 26% de los casos la presentan al inicio, y el 62% en algún momento del curso evolutivo de la enfermedad. La depleción de Óxido nítrico produce vasoconstricción periférica, que cursa con disfagia, disfunción eréctil, dolores abdominales, dolor torácico y frecuentemente astenia profunda que impide el desarrollo de la vida normal. (Villegas A, et al. 2016). La asociación con insuficiencia medular, especialmente con la aplasia medular, está ampliamente reconocida, precediendo al diagnóstico en un gran número de casos.

La fisiopatología de la enfermedad puede comprenderse con facilidad, su origen y su comportamiento natural deriva a múltiples condiciones que en ese punto la definen, no solo una enfermedad compleja sino también de difícil manejo, puesto que, a pesar del número bajo de personas diagnosticadas con ella, el alto costo de las opciones terapéuticas implica una sobre valoración para el Sistema de Salud en Colombia.

Al ser clara la necesidad de indagar respecto a las líneas de tratamiento de esta enfermedad, al no contar con evaluaciones económicas completas de alta calidad que busquen apalancar el uso de una tecnología sobre otra, y al no disponer de evaluaciones económicas parciales, se encuentra la motivación del desarrollo de la



presente monografía basada en el análisis de costos de los principales tratamientos para hemoglobinuria paroxística nocturna en Colombia y el mundo.

Antecedentes

La información económica al respecto es limitada, sin embargo, existe una evaluación económica que compara pegcetacoplan con ravulizumab desde la perspectiva del sistema de salud del Reino Unido en el que se concluye que Pegcetacoplan proporciona menores costos de por vida (libras esterlinas) /mayores años de vida ajustados por calidad (£ 6.409.166/14.694 AVAC, respectivamente) frente a ravulizumab (£ 6,660,676/12.942 AVAC) (Hakimi Z, et al.2022). En el año 2020 fue publicado un análisis de costo utilidad de ravulizumab en comparación con eculizumab en pacientes adultos que indicó, ganancia de años de vida ajustados por calidad de 1,67 y un costo menor (-1 673 465 USD) para ravulizumab frente a eculizumab (Bhak R, et al. 2021) este estudio se realizó mediante comparación indirecta.

Pese a los esfuerzos puestos en las anteriores publicaciones, las conclusiones se fundamentan en la incertidumbre que se infieren de las consideraciones particulares de los autores, en tanto no se consideran desenlaces primarios como desenlaces clínicos sino resultados de exámenes de laboratorios que no necesariamente expresan el estado de bienestar o no de los pacientes, así mismo, se evidencia errores metodológicos tomados a partir del único estudio primario que relaciona la comparación de un inhibidor de C5 respecto a un inhibidor de C3 (De Latour R, et al. 2022), en el que se compara la primera opción de tratamiento (eculizumab- inhibidor C5) con la de reciente incursión (pegcetacoplan- inhibidor C3) mediante el suministro del último a la misma población del primero, lo anterior representa un error importante, puesto que además de ello se permitió el aumento de dosis de pegcetacoplan a fin de mejorar efectos, pero no se hizo lo mismo en el caso de eculizumab. No es posible medir efectos positivos de un medicamento a partir del resultado inefectivo de otro en la misma población a tratar, esto solo arrojará resultados confusos y cargados de incertidumbre.

En ninguna de las dos evaluaciones económicas referenciadas se dispone de información precisa o detallada de costos por lo que, para este análisis, solo es tenido



en cuenta el costo de ravulizumab (Hakimi Z, et al.2022), respecto al costo de pegcetacoplan, este se abstrae de una fuente más cercana al contexto Colombiano (Ministerio de salud Argentina. 2022)

Justificación

Anteriormente, los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna eran tratados con transfusiones de sangre y suplementos de hierro para abordar la hemólisis recurrente y la anemia, para prevenir la trombosis se empleaba profilaxis de antitrombóticos, y las complicaciones de la médula ósea eran tratadas con trasplantes alogénicos, sin embargo, los riesgos de morbilidad asociados a la sobrecarga de hierro relacionada con las transfusiones y, las complicaciones derivadas de los trasplantes de médula ósea, que de hecho asocia una mortalidad del 10% y, cuya aplicación específica era recomendada en pacientes con hipoplasia medular intensa o pacientes diagnosticados en la infancia por el mal pronóstico, hacían del manejo estándar una opción limitada (Villegas A, et al. 2016)

La pérdida de proteínas de anclaje (CD55 y CD59), hace que las células se hemolicen, por ello, la terapia actual incluye medicamentos para bloquear las vías alternativas del complemento, que reduce el número de transfusiones, el riesgo de eventos tromboticos y complicaciones vasculares. Eculizumab inhibe el factor C5, es decir, evita que C5 se convierta en C5a y C5b siendo C5b parte del complejo de ataque a la membrana, sin embargo, su costo y la vida media corta que requiere dosificación frecuente (administración cada 2 semanas) son situaciones que impactan no solo en la calidad de vida de los pacientes sino en la suficiencia de recursos desde la perspectiva del Sistema de salud para tratar la enfermedad. La siguiente alternativa de manejo farmacológico desarrollado, es ravulizumab, este medicamento también es un inhibidor de C5, aprobado en Estados Unidos en el 2018, tiene una vida media de 3 a 4 veces más que el eculizumab (administración cada 8 semanas), a pesar de que la evidencia clínica respalda en términos de eficacia y seguridad un buen perfil en el control de hemólisis intravascular por el mecanismo de acción (Lee J, et al. 2022), el costo al igual que el eculizumab es alto. En Colombia el manejo estándar de la patología emplea eculizumab, ravulizumab no es comercializado.



La terapia innovadora a nivel mundial es pegcetacoplan, una tecnología sanitaria, que a diferencia de las moléculas anteriores inhiben el factor C3, la indicación de uso aplica a pacientes tratados con inhibidores de C5 por lo menos durante tres meses sin lograr niveles óptimos de hemoglobina, previene la hemólisis tanto intravascular como extravascular, de allí que se considera como una tecnología prometedora.

La evidencia clínica y de seguridad, no es suficientemente válida para desarrollar una evaluación económica completa en la que se motive investigar la costo utilidad o la costo efectividad de alguna de las alternativas farmacológicas a nivel mundial; sin embargo, en tanto la calidad de estudios primarios que motiven ese interés se alcance, es fundamental desarrollar un análisis de costos de cada una de las principales líneas de tratamiento a fin de aportar un contexto económico que permita avanzar en el propósito, a consecuencia de ello se desarrolla el trabajo a continuación.

Metodología

La población a considerar para este análisis de costos contempla pacientes adultos mayores de 30 años con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna. La perspectiva de la evaluación económica es desde el Sistema de Salud Colombiano, entre otros factores porque los costos considerados en otras perspectivas son difíciles de capturar o de medir, y por tanto pueden aportar mayor subjetividad lo que incrementaría el nivel de incertidumbre, en consecuencia solo se considera la inclusión de costos directos médicos (sanitarios), los cuales son definidos mediante el desarrollo de un estudio descriptivo a partir del método de microcosteo, utilizando como estrategia el caso- tipo.

El periodo considerado en el análisis, u horizonte temporal, es de por vida, esto dado que tras el desarrollo de medicamentos inhibidores del complemento C5 y C3, la supervivencia de los pacientes es cercana a las personas que no padecen la enfermedad y por tanto los costos del tratamiento deben evaluarse a largo plazo; si consideramos que de acuerdo al Departamento Administrativo Nacional de Estadística, la esperanza de vida en promedio en Colombia es de 74 años (DANE. 2023), y el mayor número de diagnósticos se da después de los 30 años, es posible estimar un periodo en promedio de 44 años.



En Colombia no existen guías de práctica clínica que sirvan de fuente de información, tampoco se dispone de protocolos generales del manejo, para realizar la identificación y medición de los recursos se tomó como referente la guía clínica de hemoglobinuria paroxística nocturna de la sociedad Española de hematología y hemoterapia (Villegas A, et al. 2022), guías de diagnóstico y tratamiento de la sociedad Argentina de hematología (Stemmelin G, et al) e información disponible de los Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud – RIPS (fuentes de identificación y valoración secundarias) para finalmente ser validado por un médico especialista en hematología (fuente de identificación y valoración primaria) quien aceptó, de acuerdo a su experiencia, orientar el proceso respecto al manejo clínico de la patología.

Respecto a la valoración de los costos unitarios, en el caso de procedimientos, consultas, ayudas diagnósticas y laboratorios clínicos, se realizó mediante la consulta a la base de datos de Suficiencia 2020, en la cual se recopila toda la información suministrada por las Entidades Administradoras de planes de Beneficios (EAPB) al Ministerio de Salud. Así entonces, se obtiene la severidad de la atención o el costo medio evento que proporciona la fuente de información para los costos directos médicos (sanitarios) definidos por el caso tipo: consulta de primera vez por especialista en hematología, consulta de control y seguimiento por especialista en hematología, estudio de citometría de flujo en biopsia, hemograma IV, hemoglobinuria, deshidrogenasa láctica [LDH], bilirrubinas total y directa, Coombs directo cualitativo en tubo, hierro total, vitamina B 12, ácido fólico [Folatos] en suero, creatinina en suero o en otros fluidos, nitrógeno ureico [BUN] y transfusión de glóbulos rojos/ eritrocitos; al ser un reporte de información del año 2020, se aplica ajuste a 2022 por tasa de inflación conforme al cálculo de la tasa de crecimiento que resulta del índice de precios al consumidor (IPC) (DANE. 2023). Sobre el costo medio evento, se determina el valor mínimo (-25%) y máximo (25%), estos porcentajes se establecen de acuerdo al interrogante estadístico de ¿A cuántas desviaciones estándar de la media está el 95% de los datos? a partir de ello se calcula los valores extremos. Todos los CUPS que relacionan cada una de las tecnologías en salud a costear se encontraban descritos en la base de datos de suficiencia (Ministerio de Salud y Protección Social. 2020), por lo que no representó una limitación o combinación de fuentes diversas.



El IPC empleado para ajustar los precios de 2020 a 2022, es el IPC general, no se referencia el IPC salud, puesto que a la fecha no se dispone de una metodología amplia que relacione bienes y servicios de forma representativa para salud específicamente, es decir, normalmente no se considera tecnologías de punta ni de alto costo, lo que para la hemoglobinuria paroxística nocturna sería un inconveniente.

El uso de cualquier inhibidor de complemento, predispone a los individuos a infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas, incluyendo *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna deben ser vacunados contra estas bacterias al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento, excepto si el riesgo de retrasar la terapia supera el riesgo de desarrollar una infección, en estos casos el paciente deberá recibir tratamiento antibiótico hasta dos semanas después de la vacunación (De Castro C. 2020), para este análisis se adopta el supuesto de que todos los pacientes son vacunados previo al inicio de la medicación y por tanto no es necesario el uso de antibióticos.

Para la valoración de estos medicamentos (vacunas), se considera, la información publicada en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED), para ello se consulta en el Sistema Integral de Información de la Protección Social-SISPRO, las bases de datos de precios reportados por trimestre en el año 2022 las cuales son consolidadas en un solo archivo. En la fuente SISMED, solo se encuentran registros sanitarios vigentes, para restringir los resultados a encontrar, se selecciona en tipo de operación, operación de venta y en tipo de transacción, secundaria institucional, y finalmente a través del Código Único de Medicamento (CUM) se encuentra información de los dos medicamentos de interés (Vacuna meningococo conjugada con serotipos A, C, Y influenza W135 y Vacuna contra *Haemophilus influenzae*).

Con base al total de unidades facturadas reportadas en la base de datos, se calcula la participación en el mercado para relacionar con los precios unitarios comunicados (precio mínimo, máximo y promedio, este último resulta de la razón entre el valor total facturado y el total de unidades facturadas), al finalizar, se suma el resultado de los productos para obtener los precios por participación por unidad mínima de dispensación; no se emplea cálculo a partir de la unidad mínima de concentración, puesto que la unidad mínima de dispensación completa es la que se utiliza en



inmunización; para tener en cuenta, como los costos corresponden al año 2022 no se considera ningún ajuste por inflación.

Los inhibidores de complemento son las tecnologías en salud que mayor peso aportan al costo del manejo de la enfermedad, su valoración se describe a continuación:

- Inhibidor de complemento C5, *eculizumab*: En Colombia este medicamento se encuentra regulado por el Ministerio de Salud y Protección Social por medio de la circular 013 de 2022, emitida por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. En este acto administrativo se establece el listado de medicamentos sujetos al régimen de control directo de precios, el valor reportado por unidad mínima de dispensación es de \$14.444.623; el eculizumab es un medicamento de infusión endovenosa bajo supervisión médica por tanto debe administrarse en una entidad de salud; como la norma ampara el aumento de un margen adicional para las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud- IPS de 3,5% en el caso de presentaciones comerciales con precio máximo de venta mayor a \$1.000.000 (CNPMDM. 2022), se recalcula valor unitario a \$14.950.186

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal, comercializable en el país como vial de solución inyectable por 300mg/30ml, la pauta de uso habitual en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna es de 600 mg cada semana, de la semana 1 a la 4, en la semana 5 aumenta dosis a 900 mg, y después de esta el medicamento debe administrarse a misma dosis (900mg) cada 2 semanas (semana 7, semana 9, semana 11... etc.). Por lo anterior, para la semana 1, 2, 3 y 4 se requiere de 2 viales, es decir, 8 viales por mes para una dosis acumulada de 2.400 mg. En la semana 5 de tratamiento se debe administrar un total de 3 viales para una dosis de 900 mg; en el análisis de costos que se presenta, se asume periodos o ciclos de un año, por lo que, del primero, restan 47 semanas. De la semana 7 en adelante, es igualmente necesario el uso 900 mg (3 viales) cada 2 semanas, es decir, 70 viales en lo restante del año (21.000 mg). Del segundo año en adelante, se asume el supuesto de dosis estándar (Micromedex. 2022) 900 mg cada 2 semanas, para 78 viales, dosis total de 70.200 mg de eculizumab.



- Inhibidor de complemento C5, *ravulizumab*: Es un anticuerpo monoclonal, aprobado en Estados Unidos en el año 2018 pero no comercializado en Colombia. Al ser la población objetivo pacientes mayores de 30 años, para definir la pauta de administración, se asume peso corporal entre 60 Kg y 100 Kg. Ravulizumab se administra por infusión endovenosa, se encuentra disponible en el mercado internacional en vial de solución inyectable por 300 mg/ 3 mL. Se inicia con una dosis de carga de 2.700 mg, es decir, 9 viales; se continua con dosis de mantenimiento de 3.300 mg (11 viales) comenzando dos semanas después de la dosis de carga, luego a esta misma concentración se continúa administración cada 8 semanas comenzando conteo desde la tercera semana (58 viales; 17.400 mg). Como se ha detallado previamente, el análisis contempla periodos de un año hasta completar el horizonte temporal definido, en consecuencia y con base a lo anterior, en el primer año de tratamiento con ravulizumab se emplea un total de 78 viales equivalentes a 23.400 mg, del segundo año en adelante se asume dosis estándar sin modificación, es decir, que para cada periodo se requiere de 72 viales o 21.600 mg.

Al no contar con un valor referente en el país, se apropia literatura encontrada a fin de relacionar un precio en el mercado; se adopta el valor reportado en el estudio de rentabilidad de pegcetacoplan en comparación con ravulizumab para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna en un entorno del Reino Unido (Hakimi Z, et al. 2022), en el que para abril del 2022 se fijó un valor por vial de £ 4533, de acuerdo al cambio de pesos colombianos a libras esterlinas del Banco de la República, el valor de una libra esterlina a esa fecha fue de \$ 4.876,45, para una aproximación de valor unitario (vial) de \$ 22.104.947,85 (vial de 300mg/ 3 ml).

- Inhibidor de complemento C3, *pegcetacoplan*: Es la última tecnología en el manejo de hemoglobinuria paroxística nocturna desarrollada a nivel mundial. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2021 autorizó la comercialización de pegcetacoplan, a través de un programa restringido bajo una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos, para el tratamiento de adultos con HPN. Por otro lado, la Agencia



Europea de Medicamentos (EMA) en 2022 hizo lo propio designando la categoría de medicamento huérfano a pegcetacoplan para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presenten anemia después del tratamiento con un inhibidor de C5 durante al menos tres meses. Las agencias recomiendan, mantener ambos medicamentos durante cuatro semanas, para reducir el riesgo de hemólisis con la interrupción abrupta de uno de ellos (Ministerio de Salud Argentina. 2022).

Uno de los supuestos en el costeo por línea de tratamiento: pegcetacoplan, es considerar que el inhibidor de C5 corresponde a eculizumab, dado que es el medicamento estándar en el uso de tecnologías para la enfermedad huérfana y dado que es el único medicamento disponible en Colombia; así mismo, se incluye el costo por “Switching” a la dosis habitual de mantenimiento de eculizumab (900 mg- 3 viales, cada dos semanas), para un total de 9 viales o 2.700 mg.

La pauta de administración de pegcetacoplan, consiste en 1080 mg por infusión subcutánea dos veces por semana a través de una bomba de infusión disponible comercialmente con un reservorio de al menos 20 ml que normalmente hace parte del costo del medicamento (Micromedex. 2022). Este medicamento se encuentra en presentación comercial de solución inyectable, vial por vial de 1.080 mg/20 ml; después de un adecuado proceso de educación este producto puede autoadministrarse en el hogar. Como no se debe garantizar una dosis de carga o diferencial, tanto en el primer año como en los siguientes se emplea un total de 104 viales o 112.320 mg.

Al no disponer de un precio unitario nacional, se toma publicación de evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM), en el que para junio de 2022 se reporta el precio del medicamento en USD 4.638,4 (vial de 1.080 mg/20 ml) (Ministerio de Salud Argentina. 2022); para definir el valor a pesos Colombianos, se consulta la tasa Representativa del Mercado (TRM - Peso por dólar) según en el Banco de la República, la cual se expresa en \$3.791,74; de tal modo el costo unitario (vial) del medicamento resulta en \$17.587.606.



Para los inhibidores de complemento, al igual que para procedimientos, consultas, ayudas diagnósticas y laboratorios clínicos, también se definen valores extremos como mínimo y máximo, con base al supuesto estadístico, previamente considerado, a excepción del eculizumab cuyo valor máximo de venta no puede excederse. Los costos totales mínimo y máximos se emplean en el análisis de sensibilidad probabilístico univariado propuesto, en el cual se incluye los costos relacionados con cada una de las terapias como representación mayor del costo total, esto con el fin de determinar cuáles son los tratamientos que más incertidumbre presentan en el coste de la enfermedad.

La información anterior sirve de insumo para la construcción del costeo por líneas de tratamiento, las consultas, imágenes diagnósticas, pruebas de laboratorios clínicos y medicamentos adicionales (vacunas), son los mismos indistinto de la tecnología de manejo en el primer año de tratamiento, de tal forma las diferencias tanto en estos aspectos como puntualmente en el consumo de inhibidores de complemento se dan en el segundo año de manejo, como se describe:

- Costos por línea de tratamiento: inhibidor de C5, Eculizumab y ravulizumab
En el primer año de tratamiento con estos medicamentos, se incluye el costo asociado a consulta por primera vez con hematología, y tres consultas de seguimiento por esta especialidad cada tres meses, por lo que del segundo año en adelante solo se tendrá en cuenta las consultas de seguimiento para un total de cuatro. El estudio de citometría de flujo en biopsia, según la práctica recomendada del experto clínico quien asesoró este proceso, no se aplica como método de control sino solamente como prueba de diagnóstico por lo que únicamente se realiza una única vez para el primer año. Los procedimientos de laboratorio clínico y los procedimientos adicionales, se cumplen en la misma medida en todos los años del curso de la enfermedad con la misma regularidad. Respecto a los medicamentos adicionales, estos son administrados al inicio del tratamiento, por lo que del segundo año en adelante no son considerados; la expresión en costos para eculizumab puede consultarse en el anexo 1 de esta monografía, y el costeo para tratamiento con ravulizumab en el anexo 2.



- Costos por línea de tratamiento: inhibidor de C3, Pegcetacoplan
De forma similar a los otros inhibidores, se incluye el costo asociado a consulta por primera vez con hematología, y tres consultas de seguimiento por esta especialidad en el primer año, en el segundo año en adelante solo se tendrá en cuenta las consultas de seguimiento. El estudio de citometría de flujo en biopsia, solo se aplica como prueba de diagnóstico. Los procedimientos de laboratorio clínico y los procedimientos adicionales, son los mismos y se realizan en igual número tanto en el año de inicio como en los siguientes; sin embargo, los medicamentos adicionales (vacunas) no se tienen en cuenta ni el segundo, ni en el primer año de manejo puesto que por recomendación (Hakimi Z, et al.2022) el pegcetacoplan solo debe administrarse cuando se ha dado manejo previo con un inhibidor de C5, en consecuencia, se asume vacunación de data previa. El resultado del costeo de este tratamiento puede verse en el anexo 3.

La tasa de descuento empleada para expresar los costos en valor presente, es del 5%, de acuerdo a recomendación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (Díaz M, et al. 2014). Con el ajuste de costos a esta tasa de descuento se elabora las tablas de salida en las que se estima la participación porcentual por tipo o por actividad (anexo 4) para el segundo año, que a su vez sirven en la síntesis del análisis de costos presentada.

Resultados

Durante el desarrollo del análisis de costos fue posible traer a contexto y comprender, no solo aspectos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, síntomas, complicaciones, opciones terapéuticas según mecanismo de acción, impacto económico, sino que además con base a la búsqueda de literatura disponible y de acuerdo a la orientación clínica de un experto en hematologías, se lista una serie de actividades básicas o mínimas que en el control de la enfermedad deben ejecutarse para encausar de forma organizada el costo de por líneas de tratamiento de la enfermedad, esto pese a que en Colombia no se cuenta con guías de manejo ni protocolos de actuación frente al diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna.



Con base al desarrollo de la metodología expuesta en el numeral anterior, que permite desarrollar tablas de costos y tablas de salida por tipo o actividad ajustadas a una tasa de descuento del 5% (ver anexos), se determina los costos totales en el horizonte temporal definido, es decir, al finalizar los 44 años contemplados como tiempo estimado de esperanza de vida de los pacientes con la enfermedad, en manejo farmacológico con inhibidores de C3 o C5, a partir de la edad 30 años, momento en el que es más frecuente el diagnóstico (Hakimi Z, et al.2022).

El tratamiento de por vida con eculizumab, es más económico respecto a su competidor ravulizumab y pegcetacoplan, en la tabla 1, se relacionan costos totales por actividad o intervención en el abordaje de la condición, expresados con base al valor mínimo, valor promedio y valor máximo calculados según metodología, estos costos se refieren a valor presente por aplicación de tasa de descuento, y desde luego contempla algunos supuesto como por ejemplo: las dosis del inhibidor de complemento se asumen constantes durante todo el periodo de administración después del primer año, es decir, durante el uso de mantenimiento, la imagen diagnóstica (estudio de citometría de flujo en biopsia) no se emplea como seguimiento al tamaño del clon HPN con realización semestral (Villegas A, et al. 2014), sino como estrategia de diagnóstico por lo que solo se emplea una única vez. Los pacientes con enfermedades huérfanas, por la complejidad de su condición y los efectos en su calidad de vida, son referidos a áreas de complementación como psicología, trabajo social, psiquiatría, sin embargo, en este estudio solo es tenido en cuenta las consultas por la especialidad de base: hematología (consulta por primera vez y control/seguimiento). Los exámenes por laboratorio clínico se consideran constantes, incluye las pruebas habituales de cualquier guía de manejo en el mundo (hemograma, hemoglobinuria, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas total y directa, Coombs directo cualitativo en tubo, hierro total, vitamina B 12, ácido fólico en suero, creatinina en suero o en otros fluidos, nitrógeno ureico). Según las condiciones clínicas y para clínicas de los pacientes, estos pueden estar sujetos a transfusión de todas las series sanguíneas, sin embargo, para efectos del costeo solo se tiene en cuenta la transfusión de glóbulos rojos/eritrocitos, como elemento principal de afectación por la hemólisis. En el caso de los medicamentos adicionales que se emplean como premedicación (vacuna meningococo conjugada y Haemophilus influenzae), se asume que ningún paciente ha sido vacunado, por tanto, se debe administrar antes de iniciar el tratamiento farmacológico. Estos supuestos aplican tanto para eculizumab como para ravulizumab y pegcetacoplan.



En la tabla 2, se puede consultar los costos totales asociados al tratamiento con ravulizumab. Respecto al pegcetacoplan, los resultados se identifican en la tabla 3, para este caso, es de valor considerar que a diferencia de sus dos comparadores, no se toma el costo de medicamentos adicionales de premedicación, puesto que al ser una terapia de instauración posterior al uso de inhibidores de C5, a ese momento de uso todos los pacientes deben contar con sus vacunas, sin embargo, si se asume un costo adicional, y está dado por la administración conjunta de eculizumab durante las cuatro primeras semanas de inicio con pegcetacoplan.

Tabla 1 Costos totales al término del horizonte temporal por línea de tratamiento:
Eculizumab

Tipo o actividad	Total, por valor Mínimo	Total, por valor Promedio	Total, por valor Máximo
Consultas	\$ 4.310.207	\$ 5.746.942	\$ 7.183.678
Imágenes diagnósticas	\$ 373.285	\$ 497.714	\$ 622.142
Laboratorio clínico	\$ 16.374.334	\$ 21.832.453	\$ 27.912.711
Procedimientos adicionales	\$ 10.273.236	\$ 13.697.648	\$ 17.122.060
Medicamentos adicionales	\$ 208.314	\$ 258.770	\$ 416.819
Inhibidor de complemento	\$ 21.671.507.258	\$ 21.671.507.258	\$ 21.671.507.258
Total	\$ 21.703.046.635	\$ 21.713.540.785	\$ 21.724.764.668

Tabla 2 Costos totales al término del horizonte temporal por línea de tratamiento:
Ravulizumab

Tipo o actividad	Total, por valor Mínimo	Total, por valor Promedio	Total, por valor Máximo
Consultas	\$ 4.310.207	\$ 5.746.942	\$ 7.183.678
Imágenes diagnósticas	\$ 373.285	\$ 497.714	\$ 622.142
Laboratorio clínico	\$ 16.374.334	\$ 21.832.453	\$ 27.290.569
Procedimientos adicionales	\$ 8.218.589	\$ 10.958.119	\$ 13.697.648
Medicamentos adicionales	\$ 208.314	\$ 258.770	\$ 416.819
Inhibidor de complemento	\$ 23.982.450.401	\$ 31.976.600.535	\$ 39.970.750.669
Total	\$ 24.011.935.130	\$ 32.015.894.532	\$ 40.019.961.525



Tabla 3 Costos totales al término del horizonte temporal por línea de tratamiento:
Pegcetacoplan

Tipo o actividad	Total, por valor Mínimo	Total, por valor Promedio	Total, por valor Máximo
Consultas	\$ 4.310.207	\$ 5.746.942	\$ 7.183.678
Imágenes diagnósticas	\$ 373.285	\$ 497.714	\$ 622.142
Laboratorio clínico	\$ 16.374.334	\$ 21.832.453	\$ 27.290.569
Procedimientos adicionales	\$ 4.109.294	\$ 5.479.059	\$ 6.848.824
Medicamentos adicionales	\$ 134.551.672	\$ 134.551.672	\$ 134.551.672
Inhibidor de complemento	\$ 25.441.900.218	\$ 33.922.533.624	\$ 42.403.167.030
Total	\$ 25.601.619.011	\$ 34.090.641.464	\$ 42.579.663.915

Los costos con eculizumab en promedio son de \$ 21.713.540.785, en orden ascendente se ubica ravulizumab con un total en promedio de \$ 32.015.894.532, si se decide emplear esta tecnología como línea de tratamiento pegcetacoplan el costo asociado de por vida para un paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna es de \$ 34.090.641.464.

De acuerdo a la información reportada en el cubo de Registro Individual de Prestación de Servicios- RIPS, habilitado para consulta por el Sistema Integral de Información de la Protección Social- SISPRO, en Colombia para el año 2022 fueron atendidas 14 personas mayores de 30 años con diagnóstico de ingreso y egreso de hemoglobinuria paroxística nocturna, de acuerdo a esto es posible estimar el costo aproximado por cada línea de tratamiento en su atención, como se resume en la tabla 4, en la que en función de la esperanza de vida de los Colombianos se determina los recursos a invertir, los costos completos por edad individual pueden consultarse en el anexo 5.

Tabla 4 Costo asociado por línea de tratamiento para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, en Colombia

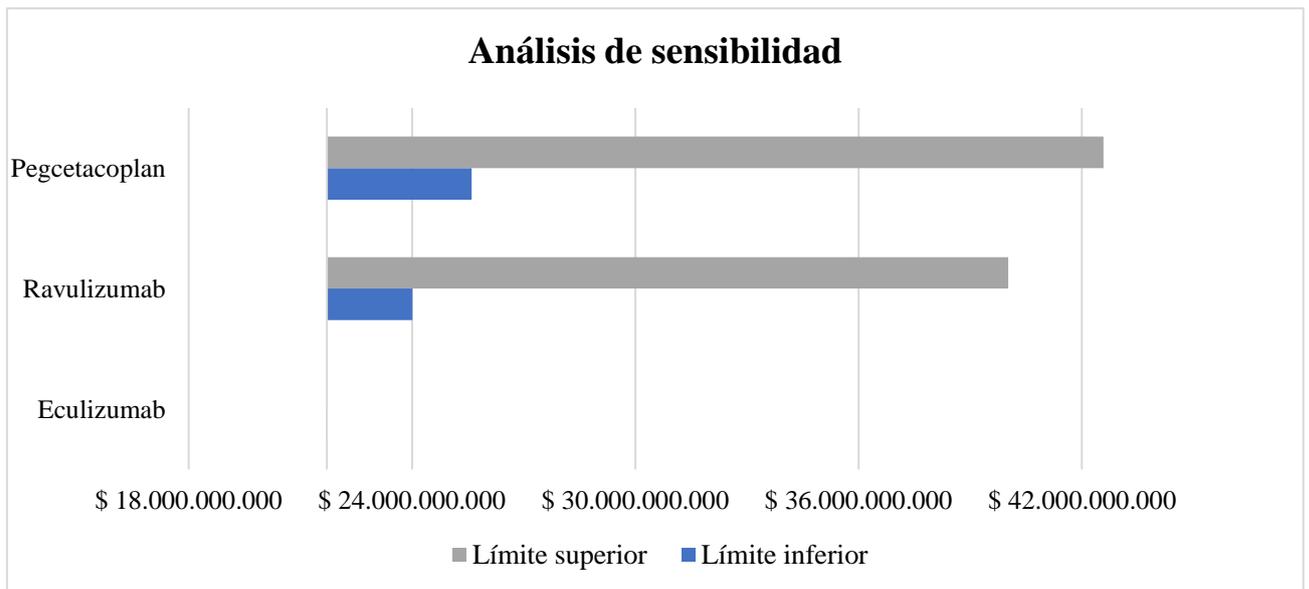
Tratamiento	Total, por valor mínimo	Total, por valor promedio	Total, por valor máximo
Eculizumab	\$ 219.428.249.675	\$ 219.535.488.564	\$ 219.646.315.355
Ravulizumab	\$ 243.125.433.389	\$ 324.166.940.882	\$ 405.210.169.840
Pegcetacoplan	\$ 260.010.328.732	\$ 345.962.829.464	\$ 431.915.330.175



El costo en promedio que gastaría el Sistema de Salud en Colombia, en el tratamiento de los pacientes con el diagnóstico según estadísticas del año 2022, con eculizumab es de \$219.535.488.564, con ravulizumab \$324.166.940.882 y con pegcetacoplan es de \$345.962.829.464.

Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariado (Gráfico1), demuestran que el costo de la terapia o variable con mayor incertidumbre es el precio de las tecnologías no comercializadas en el país, ello dado a que los costos máximos y mínimos pueden ser muy variables en comparación con el costo de eculizumab en el que el valor es estándar por el precio máximo de venta en que se regula. No se presenta como diagrama de tornado dado que la amplia diferencia impide una visualización clara del límite inferior y superior de tecnologías

Gráfico 1 Análisis de sensibilidad



Discusión

En Colombia solo se dispone de un medicamento empleado en el tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna, un inhibidor de C5, el eculizumab, el cual es un medicamento regulado por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos médicos. El Ravulizumab y el pegcetacoplan, inhibidor de C5 y de C3,



respectivamente, no se encuentran disponibles en el país, aunque ambos son empleados en Europa y algunos países de América Latina. De tal forma, las opciones terapéuticas son limitadas, lo que es sinónimo de carestía, produciendo un impacto económico alto para el sistema de salud del país (Álvarez K. 2008).

A nivel nacional no se dispone de estudios de costos de esta enfermedad, y tampoco se ha desarrollado análisis que relacione tecnologías diferentes a la que se encuentra regulado a un precio máximo de venta, sin embargo en otras latitudes si se han adelantado esfuerzos en este propósito, entre los que destaca la evaluación económica que compara pegcetacoplan con ravulizumab desde la perspectiva del sistema de salud del Reino Unido (Hakimi Z, et al.2022) del que se toma el costo unitario de ravulizumab y se lleva a pesos Colombianos, y la revisión de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) de Argentina del que se extrae el costo unitario de pegcetacoplan. Sin embargo, el costeo empleado en la evaluación económica desarrollada en el Reino Unido, no aporta suficiente información, no detalla que tipos de costos incluye y cuáles son las actividades específicas, por lo que no es posible aplicar comparación con los resultados presentados; lo anterior, permite inferir con mayor claridad, la necesidad de contar con estudios adicionales que refuercen y fortalezcan el objetivo de esta monografía, y que así mismo fomenten el desarrollo de una evaluación económica completa al momento en que la evidencia científica garantice la idoneidad de información de efectividad.

Los costos directos sanitarios son los únicos tomados en consideración en este análisis, dado que se adopta la recomendación definida en el manual metodológico del IETS (Díaz M, et al. 2014) de trabajar desde la perspectiva del Sistema de Salud Colombiano e incluir este tipo de costos, que entre otros aspectos garantizan de una u otra forma estandarización en su obtención.

El horizonte temporal definido, fue el tiempo máximo que se espera con el uso de alguna de las tres opciones terapéuticas, sin embargo, este horizonte es ajustable como se presenta en el anexo 5 y en la tabla 4 de resultados, según la aplicación específica de cada



paciente identificado en el país, lo que favorece la aproximación del costo desde el Sistema de Salud, durante la atención de la enfermedad.

La regulación de precios de medicamentos juega un papel fundamental en la estimación de costos de líneas de tratamiento, esto es determinante en la apreciación de costos totales máximos de eculizumab, ravulizumab y pegcetacoplan, en tanto contiene el gasto asociado al inhibidor de C5, destacándolo como la alternativa más económica.

Conclusión

La alternativa más económica que se destaca con el desarrollo de la metodología propuesta, es el eculizumab, la terapia comercializada en Colombia y estándar en el manejo de Hemoglobinuria paroxística nocturna; se destaca que la regulación de precios de medicamentos evita el desbordamiento del costo, lo que beneficia el abordaje de la enfermedad, respecto a medicamentos empleados en el contexto internacional. Adicionalmente, el costo en promedio de inversión del Sistema de Salud en Colombia, en el tratamiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna en el año 2022, con eculizumab es 32 %y 37% menos que confiere la utilización de ravulizumab y pegcetacoplan, respectivamente.



Anexos

Anexo 1. Costos por línea de tratamiento: inhibidor de C5, Eculizumab

Tipo	Nombre tecnología	CUM	Unidad de medida	Número de unidades	Frecuencia (%)	Costo medio (unitario)	Costo mínimo (unitario)	Costo máximo (unitario)	Costo total medio	Costo total mínimo	Costo total máximo
Consultas	Consulta de primera vez por especialista en hematología	890251	Nº	1	100%	\$ 100.944	\$ 75.708	\$ 126.180	\$ 100.944	\$ 75.708	\$ 126.180
	Consulta de control y seguimiento por especialista en hematología	890351	Nº	3	100%	\$ 77.148	\$ 57.861	\$ 96.435	\$ 231.445	\$ 173.584	\$ 289.306
Imágenes diagnósticas	Estudio de citometría de flujo en biopsia	898106	Nº	1	100%	\$ 497.714	\$ 373.285	\$ 622.142	\$ 497.714	\$ 373.285	\$ 622.142
Laboratorio clínico	Hemograma IV	902210	Nº	5	100%	\$ 18.565	\$ 13.924	\$ 23.207	\$ 92.827	\$ 69.620	\$ 116.034
	Hemoglobinuria	907102	Nº	5	100%	\$ 42.507	\$ 31.880	\$ 53.134	\$ 212.535	\$ 159.401	\$ 265.668
	Deshidrogenasa láctica [LDH]	903828	Nº	5	100%	\$ 10.881	\$ 8.161	\$ 13.602	\$ 54.407	\$ 40.805	\$ 68.008
	Bilirrubinas total y directa	903809	Nº	5	100%	\$ 10.842	\$ 8.132	\$ 13.553	\$ 54.210	\$ 40.658	\$ 67.763
	Coombs directo cualitativo en tubo	911010	Nº	5	100%	\$ 21.999	\$ 16.499	\$ 27.499	\$ 109.995	\$ 82.496	\$ 137.493
	Hierro total	903846	Nº	5	100%	\$ 25.086	\$ 18.815	\$ 31.358	\$ 125.432	\$ 94.074	\$ 156.790
	Vitamina B12	903703	Nº	5	100%	\$ 59.974	\$ 44.980	\$ 74.967	\$ 299.870	\$ 224.902	\$ 374.837
	Ácido fólico [Folatos] en suero	903105	Nº	5	100%	\$ 36.873	\$ 27.655	\$ 46.091	\$ 184.364	\$ 138.273	\$ 230.455
	Creatinina en suero u otros fluidos	903895	Nº	3	100%	\$ 6.513	\$ 4.885	\$ 8.141	\$ 19.539	\$ 14.654	\$ 24.423
	Nitrógeno ureico [BUN]	903856	Nº	3	100%	\$ 8.011	\$ 6.009	\$ 10.014	\$ 24.034	\$ 18.026	\$ 30.043
Procedimientos adicionales	Transfusión de glóbulos rojos y eritrocitos	912002	Nº	5	15%	\$ 147.716	\$ 110.787	\$ 184.645	\$ 738.580	\$ 553.935	\$ 923.226
Medicamentos adicionales	Vacuna meningococo con una vacuna conjugada serotipos A, C, Y y W135	20051113-01	Dosis	1	100%	\$ 176.752	\$ 164.005	\$ 230.824	\$ 176.752	\$ 164.005	\$ 230.824
	Vacuna contra Haemophilus influenzae	20071968-01	Dosis	1	100%	\$ 82.018	\$ 44.309	\$ 185.994	\$ 82.018	\$ 44.309	\$ 185.994
Inhibidor de complemento	Eculizumab	20028870-01	Vial	81	100%	\$ 14.950.186	\$ 14.950.186	\$ 14.950.186	\$ 1.210.965.048	\$ 1.210.965.048	\$ 1.210.965.048
TOTAL						\$ 16.273.729	\$ 15.957.080	\$ 16.697.972	\$ 1.213.969.712	\$ 1.213.232.782	\$ 1.214.814.234

Anexo 1.1 Costos asociados al primer año de tratamiento con eculizumab



Tipo	Nombre tecnología	CUM	Unidad de medida	Número de unidades	Frecuencia (%)	Costo medio (unitario)	Costo mínimo (unitario)	Costo máximo (unitario)	Costo total medio	Costo total mínimo	Costo total máximo
Consultas	Consulta de control y seguimiento por especialista en hematología	890351	N°	4	100%	\$ 77.148	\$ 57.861	\$ 96.435	\$ 308.593	\$ 231.445	\$ 385.742
Laboratorio clínico	Hemograma IV	902210	N°	5	100%	\$ 18.565	\$ 13.924	\$ 23.207	\$ 92.827	\$ 69.620	\$ 116.034
	Hemoglobinuria	907102	N°	5	100%	\$ 42.507	\$ 31.880	\$ 53.134	\$ 212.535	\$ 159.401	\$ 265.668
	Deshidrogenasa láctica [LDH]	903828	N°	5	100%	\$ 10.881	\$ 8.161	\$ 13.602	\$ 54.407	\$ 40.805	\$ 68.008
	Bilirrubinas total y directa	903809	N°	5	100%	\$ 10.842	\$ 8.132	\$ 13.553	\$ 54.210	\$ 40.658	\$ 67.763
	Coombs directo cualitativo en tubo	911010	N°	5	100%	\$ 21.999	\$ 16.499	\$ 27.499	\$ 109.995	\$ 82.496	\$ 137.493
	Hierro total	903846	N°	5	100%	\$ 25.086	\$ 18.815	\$ 31.358	\$ 125.432	\$ 94.074	\$ 156.790
	Vitamina B12	903703	N°	5	100%	\$ 59.974	\$ 44.980	\$ 74.967	\$ 299.870	\$ 224.902	\$ 374.837
	Ácido fólico [Folatos] en suero	903105	N°	5	100%	\$ 36.873	\$ 27.655	\$ 46.091	\$ 184.364	\$ 138.273	\$ 230.455
	Creatinina en suero u otros fluidos	903895	N°	3	100%	\$ 6.513	\$ 4.885	\$ 8.141	\$ 19.539	\$ 14.654	\$ 24.423
	Nitrógeno ureico [BUN]	903856	N°	3	100%	\$ 8.011	\$ 6.009	\$ 10.014	\$ 24.034	\$ 18.026	\$ 30.043
Procedimientos adicionales	Transfusión de glóbulos rojos y eritrocitos	912002	N°	5	15%	\$ 147.716	\$ 110.787	\$ 184.645	\$ 738.580	\$ 553.935	\$ 923.226
Inhibidor de complemento	Eculizumab	20028870-01	Vial	78	100%	\$ 14.950.186	\$ 14.950.186	\$ 14.950.186	\$ 1.166.114.491	\$ 1.166.114.491	\$ 1.166.114.491
TOTAL						\$ 15.416.302	\$ 15.299.773	\$ 15.532.831	\$ 1.168.338.876	\$ 1.167.782.779	\$ 1.168.894.972

Anexo 1.2 Costos asociados con eculizumab, que aplican del segundo año de tratamiento en adelante



Anexo 2. Costos por línea de tratamiento: inhibidor de C5, Ravulizumab

Tipo	Nombre tecnología	CUM	Unidad de medida	Número de unidades	Frecuencia (%)	Costo medio (unitario)	Costo mínimo (unitario)	Costo máximo (unitario)	Costo total medio	Costo total mínimo	Costo total máximo
Consultas	Consulta de primera vez por especialista en hematología	890251	Nº	1	100%	\$ 100.944	\$ 75.708	\$ 126.180	\$ 100.944	\$ 75.708	\$ 126.180
	Consulta de control y seguimiento por especialista en hematología	890351	Nº	3	100%	\$ 77.148	\$ 57.861	\$ 96.435	\$ 231.445	\$ 173.584	\$ 289.306
Imágenes diagnósticas	Estudio de citometría de flujo en biopsia	898106	Nº	1	100%	\$ 497.714	\$ 373.285	\$ 622.142	\$ 497.714	\$ 373.285	\$ 622.142
Laboratorio clínico	Hemograma IV	902210	Nº	5	100%	\$ 18.565	\$ 13.924	\$ 23.207	\$ 92.827	\$ 69.620	\$ 116.034
	Hemoglobinuria	907102	Nº	5	100%	\$ 42.507	\$ 31.880	\$ 53.134	\$ 212.535	\$ 159.401	\$ 265.668
	Deshidrogenasa láctica [LDH]	903828	Nº	5	100%	\$ 10.881	\$ 8.161	\$ 13.602	\$ 54.407	\$ 40.805	\$ 68.008
	Bilirrubinas total y directa	903809	Nº	5	100%	\$ 10.842	\$ 8.132	\$ 13.553	\$ 54.210	\$ 40.658	\$ 67.763
	Coombs directo cualitativo en tubo	911010	Nº	5	100%	\$ 21.999	\$ 16.499	\$ 27.499	\$ 109.995	\$ 82.496	\$ 137.493
	Hierro total	903846	Nº	5	100%	\$ 25.086	\$ 18.815	\$ 31.358	\$ 125.432	\$ 94.074	\$ 156.790
	Vitamina B12	903703	Nº	5	100%	\$ 59.974	\$ 44.980	\$ 74.967	\$ 299.870	\$ 224.902	\$ 374.837
	Ácido fólico [Folatos] en suero	903105	Nº	5	100%	\$ 36.873	\$ 27.655	\$ 46.091	\$ 184.364	\$ 138.273	\$ 230.455
	Creatinina en suero u otros fluidos	903895	Nº	3	100%	\$ 6.513	\$ 4.885	\$ 8.141	\$ 19.539	\$ 14.654	\$ 24.423
Nitrógeno ureico [BUN]	903856	Nº	3	100%	\$ 8.011	\$ 6.009	\$ 10.014	\$ 24.034	\$ 18.026	\$ 30.043	
Procedimientos adicionales	Transfusión de glóbulos rojos y eritrocitos	912002	Nº	4	15%	\$ 147.716	\$ 110.787	\$ 184.645	\$ 590.864	\$ 443.148	\$ 738.580
Medicamentos adicionales	Vacuna meningococo con una vacuna conjugada serotipos A, C, Y y W135	20051113-01	Dosis	1	100%	\$ 176.752	\$ 164.005	\$ 230.824	\$ 176.752	\$ 164.005	\$ 230.824
	Vacuna contra Haemophilus influenzae	20071968-01	Dosis	1	100%	\$ 82.018	\$ 44.309	\$ 185.994	\$ 82.018	\$ 44.309	\$ 185.994
Inhibidor de complemento	Ravulizumab	Sin registro sanitario en Colombia	Vial	78	100%	\$ 22.104.948	\$ 16.578.711	\$ 27.631.185	\$ 1.724.185.932	\$ 1.293.139.449	\$ 2.155.232.415
TOTAL						\$ 23.428.491	\$ 17.585.605	\$ 29.378.971	\$ 1.727.042.880	\$ 1.295.296.396	\$ 2.158.896.957

Anexo 2.1 Costos asociados al primer año de tratamiento con Ravulizumab



Tipo	Nombre tecnología	CUM	Unidad de medida	Número de unidades	Frecuencia (%)	Costo medio (unitario)	Costo mínimo (unitario)	Costo máximo (unitario)	Costo total medio	Costo total mínimo	Costo total máximo
Consultas	Consulta de control y seguimiento por especialista en hematología	890351	N°	4	100%	\$ 77.148	\$ 57.861	\$ 96.435	\$ 308.593	\$ 231.445	\$ 385.742
Laboratorio clínico	Hemograma IV	902210	N°	5	100%	\$ 18.565	\$ 13.924	\$ 23.207	\$ 92.827	\$ 69.620	\$ 116.034
	Hemoglobinuria	907102	N°	5	100%	\$ 42.507	\$ 31.880	\$ 53.134	\$ 212.535	\$ 159.401	\$ 265.668
	Deshidrogenasa láctica [LDH]	903828	N°	5	100%	\$ 10.881	\$ 8.161	\$ 13.602	\$ 54.407	\$ 40.805	\$ 68.008
	Bilirrubinas total y directa	903809	N°	5	100%	\$ 10.842	\$ 8.132	\$ 13.553	\$ 54.210	\$ 40.658	\$ 67.763
	Coombs directo cualitativo en tubo	911010	N°	5	100%	\$ 21.999	\$ 16.499	\$ 27.499	\$ 109.995	\$ 82.496	\$ 137.493
	Hierro total	903846	N°	5	100%	\$ 25.086	\$ 18.815	\$ 31.358	\$ 125.432	\$ 94.074	\$ 156.790
	Vitamina B12	903703	N°	5	100%	\$ 59.974	\$ 44.980	\$ 74.967	\$ 299.870	\$ 224.902	\$ 374.837
	Ácido fólico [Folatos] en suero	903105	N°	5	100%	\$ 36.873	\$ 27.655	\$ 46.091	\$ 184.364	\$ 138.273	\$ 230.455
	Creatinina en suero u otros fluidos	903895	N°	3	100%	\$ 6.513	\$ 4.885	\$ 8.141	\$ 19.539	\$ 14.654	\$ 24.423
Nitrógeno ureico [BUN]	903856	N°	3	100%	\$ 8.011	\$ 6.009	\$ 10.014	\$ 24.034	\$ 18.026	\$ 30.043	
Procedimientos adicionales	Transfusión de glóbulos rojos y eritrocitos	912002	N°	4	15%	\$ 147.716	\$ 110.787	\$ 184.645	\$ 590.864	\$ 443.148	\$ 738.580
Inhibidor de complemento	Ravulizumab	Sin registro sanitario en Colombia	Vial	78	100%	\$ 22.104.948	\$ 16.578.711	\$ 27.631.185	\$ 1.724.185.932	\$ 1.293.139.449	\$ 2.155.232.415
TOTAL						\$ 22.571.064	\$ 16.928.298	\$ 28.213.830	\$ 1.726.262.601	\$ 1.294.696.951	\$ 2.157.828.251

Anexo 2.2 Costos asociados con Ravulizumab, que aplican del segundo año de tratamiento en adelante



Anexo 3. Costos por línea de tratamiento: inhibidor de C3, Pegcetacoplan

Tipo	Nombre tecnología	CUM	Unidad de medida	Número de unidades	Frecuencia (%)	Costo medio (unitario)	Costo mínimo (unitario)	Costo máximo (unitario)	Costo total medio	Costo total mínimo	Costo total máximo
Consultas	Consulta de primera vez por especialista en hematología	890251	Nº	1	100%	\$ 100.944	\$ 75.708	\$ 126.180	\$ 100.944	\$ 75.708	\$ 126.180
	Consulta de control y seguimiento por especialista en hematología	890351	Nº	3	100%	\$ 77.148	\$ 57.861	\$ 96.435	\$ 231.445	\$ 173.584	\$ 289.306
Imágenes diagnósticas	Estudio de citometría de flujo en biopsia	898106	Nº	1	100%	\$ 497.714	\$ 373.285	\$ 622.142	\$ 497.714	\$ 373.285	\$ 622.142
Laboratorio clínico	Hemograma IV	902210	Nº	5	100%	\$ 18.565	\$ 13.924	\$ 23.207	\$ 92.827	\$ 69.620	\$ 116.034
	Hemoglobinuria	907102	Nº	5	100%	\$ 42.507	\$ 31.880	\$ 53.134	\$ 212.535	\$ 159.401	\$ 265.668
	Deshidrogenasa láctica [LDH]	903828	Nº	5	100%	\$ 10.881	\$ 8.161	\$ 13.602	\$ 54.407	\$ 40.805	\$ 68.008
	Bilirrubinas total y directa	903809	Nº	5	100%	\$ 10.842	\$ 8.132	\$ 13.553	\$ 54.210	\$ 40.658	\$ 67.763
	Coombs directo cualitativo en tubo	911010	Nº	5	100%	\$ 21.999	\$ 16.499	\$ 27.499	\$ 109.995	\$ 82.496	\$ 137.493
	Hierro total	903846	Nº	5	100%	\$ 25.086	\$ 18.815	\$ 31.358	\$ 125.432	\$ 94.074	\$ 156.790
	Vitamina B12	903703	Nº	5	100%	\$ 59.974	\$ 44.980	\$ 74.967	\$ 299.870	\$ 224.902	\$ 374.837
	Ácido fólico [Folatos] en suero	903105	Nº	5	100%	\$ 36.873	\$ 27.655	\$ 46.091	\$ 184.364	\$ 138.273	\$ 230.455
	Creatinina en suero u otros fluidos	903895	Nº	3	100%	\$ 6.513	\$ 4.885	\$ 8.141	\$ 19.539	\$ 14.654	\$ 24.423
Nitrógeno ureico [BUN]	903856	Nº	3	100%	\$ 8.011	\$ 6.009	\$ 10.014	\$ 24.034	\$ 18.026	\$ 30.043	
Procedimientos adicionales	Transfusión de glóbulos rojos y eritrocitos	912002	Nº	2	15%	\$ 147.716	\$ 110.787	\$ 184.645	\$ 295.432	\$ 221.574	\$ 369.290
Medicamentos adicionales	Switching - Eculizumab	20028870-01	Vial	9	100%	\$ 14.950.186	\$ 14.950.186	\$ 14.950.186	\$ 134.551.672	\$ 134.551.672	\$ 134.551.672
Inhibidor de complemento	Pegcetacoplan*	Sin registro sanitario en Colombia	Vial	104	100%	\$ 17.587.607	\$ 13.190.705	\$ 21.984.509	\$ 1.829.111.109	\$ 1.371.833.332	\$ 2.286.388.886
TOTAL						\$ 33.602.566	\$ 28.939.471	\$ 38.265.662	\$ 1.965.965.527	\$ 1.508.112.063	\$ 2.423.818.990

Anexo 3.1 Costos asociados al primer año de tratamiento con Pegcetacoplan



Tipo	Nombre tecnología	CUM	Unidad de medida	Número de unidades	Frecuencia (%)	Costo medio (unitario)	Costo mínimo (unitario)	Costo máximo (unitario)	Costo total medio	Costo total mínimo	Costo total máximo
Consultas	Consulta de control y seguimiento por especialista en hematología	890351	Nº	4	100%	\$ 77.148	\$ 57.861	\$ 96.435	\$ 308.593	\$ 231.445	\$ 385.742
Laboratorio clínico	Hemograma IV	902210	Nº	5	100%	\$ 18.565	\$ 13.924	\$ 23.207	\$ 92.827	\$ 69.620	\$ 116.034
	Hemoglobinuria	907102	Nº	5	100%	\$ 42.507	\$ 31.880	\$ 53.134	\$ 212.535	\$ 159.401	\$ 265.668
	Deshidrogenasa láctica [LDH]	903828	Nº	5	100%	\$ 10.881	\$ 8.161	\$ 13.602	\$ 54.407	\$ 40.805	\$ 68.008
	Bilirrubinas total y directa	903809	Nº	5	100%	\$ 10.842	\$ 8.132	\$ 13.553	\$ 54.210	\$ 40.658	\$ 67.763
	Coombs directo cualitativo en tubo	911010	Nº	5	100%	\$ 21.999	\$ 16.499	\$ 27.499	\$ 109.995	\$ 82.496	\$ 137.493
	Hierro total	903846	Nº	5	100%	\$ 25.086	\$ 18.815	\$ 31.358	\$ 125.432	\$ 94.074	\$ 156.790
	Vitamina B12	903703	Nº	5	100%	\$ 59.974	\$ 44.980	\$ 74.967	\$ 299.870	\$ 224.902	\$ 374.837
	Ácido fólico [Folatos] en suero	903105	Nº	5	100%	\$ 36.873	\$ 27.655	\$ 46.091	\$ 184.364	\$ 138.273	\$ 230.455
	Creatinina en suero u otros fluidos	903895	Nº	3	100%	\$ 6.513	\$ 4.885	\$ 8.141	\$ 19.539	\$ 14.654	\$ 24.423
Nitrógeno ureico [BUN]	903856	Nº	3	100%	\$ 8.011	\$ 6.009	\$ 10.014	\$ 24.034	\$ 18.026	\$ 30.043	
Procedimientos adicionales	Transfusión de glóbulos rojos y eritrocitos	912002	Nº	2	15%	\$ 147.716	\$ 110.787	\$ 184.645	\$ 295.432	\$ 221.574	\$ 369.290
Inhibidor de complemento	Pegcetacoplan*	Sin registro sanitario en Colombia	Vial	104	100%	\$ 17.587.607	\$ 13.190.705	\$ 21.984.509	\$ 1.829.111.109	\$ 1.371.833.332	\$ 2.286.388.886
TOTAL						\$ 18.053.723	\$ 13.540.292	\$ 22.567.154	\$ 1.830.892.346	\$ 1.373.169.259	\$ 2.288.615.432

Anexo 3.2 Costos asociados con Pegcetacoplan, que aplican del segundo año de tratamiento en adelante



Anexo 4. Tablas de salida por tipo o actividad

AÑO DE INICIO DE TRATAMIENTO												
Tipo o Actividad	Medicamento	Tipos de costos	Total por promedio	Proporción	Medicamento	Tipos de costos	Total por promedio	Proporción	Medicamento	Tipos de costos	Total por promedio	Proporción
Consultas	ECULIZUMAB	Costos fijos	\$ 332.389	0,03%	RAVULIZUMAB	Costos fijos	\$ 332.389	0,02%	PEGCETACOPLAN	Costos fijos	\$ 332.389	0,02%
Imágenes diagnósticas		Costos fijos	\$ 497.714	0,04%		Costos fijos	\$ 497.714	0,03%		Costos fijos	\$ 497.714	0,03%
Laboratorio clínico		Costos fijos	\$ 1.177.211	0,10%		Costos fijos	\$ 1.177.211	0,07%		Costos fijos	\$ 1.177.211	0,06%
Procedimientos adicionales		Costos fijos	\$ 738.580	0,06%		Costos fijos	\$ 590.864	0,03%		Costos fijos	\$ 295.432	0,02%
Medicamentos adicionales		Costos fijos	\$ 258.770	0,02%		Costos fijos	\$ 258.770	0,01%		Costos fijos	\$ 0	0,00%
Inhibidor de complemento		Costos fijos	\$ 1.210.965.048	99,75%		Costos fijos	\$ 1.724.185.932	99,83%		Costos fijos	\$ 1.829.111.109	93,04%
Switching - Eculizumab		Costos fijos	No aplica	No aplica		Costos fijos	No aplica	No aplica		Costos fijos	\$ 134.551.672	6,84%
Costo total total		TOTAL		\$ 1.213.969.712			TOTAL			\$ 1.727.042.880		TOTAL

Anexo 4.1 Tabla de salida de costos por el primer año de tratamiento por cada línea

SEGUNDO AÑO DE TRATAMIENTO CON TASA DE DESCUENTO												
Tipo o Actividad	Medicamento	Tipos de costos	Total por promedio	Proporción	Medicamento	Tipos de costos	Total, por promedio	Proporción	Medicamento	Tipos de costos	Total por promedio	Proporción
Consultas	ECULIZUMAB	Costos fijos	\$ 293.899	0,03%	RAVULIZUMAB	Costos fijos	\$ 293.899	0,02%	PEGCETACOPLAN	Costos fijos	\$ 293.899	0,02%
Laboratorio clínico		Costos fijos	\$ 1.121.153	0,10%		Costos fijos	\$ 1.121.153	0,07%		Costos fijos	\$ 1.121.153	0,06%
Procedimientos adicionales		Costos fijos	\$ 703.410	0,06%		Costos fijos	\$ 562.728	0,03%		Costos fijos	\$ 281.364	0,02%
Inhibidor de complemento		Costos fijos	\$ 1.110.585.229	99,81%		Costos fijos	\$ 1.642.081.840	99,88%		Costos fijos	\$ 1.742.010.580	99,90%
Costo total total		TOTAL		\$ 1.112.703.691			TOTAL			\$ 1.644.059.620		TOTAL

Anexo 4.2 Tabla de salida de costos del segundo año de tratamiento por cada línea



Anexo 5. Costos por línea de tratamiento y edad de pacientes con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna en Colombia para el año 2022

Edades (años)	Número de personas únicas atendidas	Eculizumab			Ravulizumab			Pegcetacoplan		
		Total, por valor mínimo	Total, por valor promedio	Total, por valor máximo	Total, por valor mínimo	Total, por valor promedio	Total, por valor máximo	Total, por valor mínimo	Total, por valor promedio	Total, por valor máximo
33	1	\$ 21.251.318.332	\$ 21.261.597.370	\$ 21.272.606.141	\$ 23.511.113.174	\$ 31.348.131.923	\$ 39.185.258.264	\$ 25.070.441.955	\$ 33.382.405.389	\$ 41.694.368.821
34	1	\$ 21.085.439.830	\$ 21.095.639.877	\$ 21.106.569.657	\$ 23.327.207.062	\$ 31.102.923.774	\$ 38.878.748.077	\$ 24.875.389.190	\$ 33.122.335.037	\$ 41.369.280.881
37	1	\$ 20.536.361.255	\$ 20.546.299.831	\$ 20.556.968.141	\$ 22.718.454.844	\$ 30.291.254.150	\$ 37.864.161.047	\$ 24.229.740.159	\$ 32.261.469.661	\$ 40.293.199.161
41	1	\$ 18.454.675.276	\$ 18.463.637.974	\$ 18.472.708.264	\$ 20.460.258.893	\$ 27.280.326.214	\$ 34.100.501.127	\$ 21.834.674.766	\$ 29.068.049.137	\$ 36.301.423.506
47	1	\$ 16.787.675.440	\$ 16.795.844.315	\$ 16.804.120.782	\$ 18.612.090.172	\$ 24.816.101.253	\$ 31.020.219.926	\$ 19.874.487.503	\$ 26.454.466.119	\$ 33.034.444.733
50	1	\$ 15.752.305.896	\$ 15.759.981.729	\$ 15.767.765.154	\$ 17.464.197.074	\$ 23.285.577.123	\$ 29.107.064.762	\$ 18.657.019.961	\$ 24.831.176.062	\$ 31.005.332.162
51	1	\$ 15.372.109.332	\$ 15.379.604.116	\$ 15.387.206.492	\$ 17.042.680.898	\$ 22.723.555.553	\$ 28.404.537.801	\$ 18.209.955.452	\$ 24.235.090.051	\$ 30.260.224.648
52	1	\$ 14.972.902.939	\$ 14.980.207.622	\$ 14.987.619.897	\$ 16.600.088.912	\$ 22.133.432.906	\$ 27.666.884.491	\$ 17.740.537.718	\$ 23.609.199.738	\$ 29.477.861.757
55	1	\$ 13.651.479.879	\$ 13.658.155.302	\$ 13.664.938.317	\$ 15.135.054.115	\$ 20.180.053.177	\$ 25.225.159.829	\$ 16.186.706.341	\$ 21.537.424.568	\$ 26.888.142.795
58	1	\$ 12.121.767.509	\$ 12.127.714.485	\$ 12.133.769.054	\$ 13.439.093.209	\$ 17.918.771.968	\$ 22.398.558.318	\$ 14.387.952.293	\$ 19.139.085.837	\$ 23.890.219.380
59	2	\$ 23.120.088.051	\$ 23.131.447.019	\$ 23.143.021.172	\$ 25.632.643.678	\$ 34.176.820.281	\$ 42.721.212.068	\$ 27.454.868.802	\$ 36.516.790.628	\$ 45.578.712.453
64	2	\$ 16.601.946.698	\$ 16.610.201.736	\$ 16.618.671.960	\$ 18.406.113.295	\$ 24.541.446.436	\$ 30.676.994.760	\$ 19.790.334.360	\$ 26.297.411.370	\$ 32.804.488.379
65	1	\$ 7.548.210.157	\$ 7.551.979.212	\$ 7.555.855.859	\$ 8.368.483.450	\$ 11.157.958.953	\$ 13.947.542.049	\$ 9.010.010.032	\$ 11.968.496.155	\$ 14.926.982.276
71	1	\$ 2.171.969.080	\$ 2.173.177.975	\$ 2.174.494.465	\$ 2.407.954.614	\$ 3.210.587.170	\$ 4.013.327.320	\$ 2.688.210.200	\$ 3.539.429.711	\$ 4.390.649.221
Total	16	\$ 219.428.249.675	\$ 219.535.488.564	\$ 219.646.315.355	\$ 243.125.433.389	\$ 324.166.940.882	\$ 405.210.169.840	\$ 260.010.328.732	\$ 345.962.829.464	\$ 431.915.330.175

Información primaria de pacientes abstraída del Cubo RIPS- Atenciones por persona. SISPRO. 2022



Referencias

1. Shah N, Bhatt H. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *StatPearls Publishing LLC*. 2022. Disponible en: [https://www-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/books/NBK562292/](https://www.ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/books/NBK562292/) [Fecha de acceso 10 noviembre 2022]
2. Hakimi Z, Wilson K, McAughey E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M, et al. The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J. Comp. Eff. Res.* 2022; 11(13): 969–985. DOI: 10.2217/cer-2022-0076 [Fecha de acceso 8 octubre 2022]
3. De Latour R, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2022; 9: e648- e659. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1 [Fecha de acceso 8 octubre 2022]
4. Brodsky R. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *La Sociedad Americana de Hematología.* 2014; 124 (18): 2804- 2811. Disponible en: [https://www-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/pmc/articles/PMC4215311/?report=reader](https://www.ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/pmc/articles/PMC4215311/?report=reader). [Fecha de acceso 17 junio 2023]
5. Shah S, Chamlagain R, Musalman ZH, et al. Pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review on efficacy and safety. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023; 6: e 12781. DOI: 10.1002/rth2.12781 [Fecha de acceso 10 marzo 2023]
6. Álvarez K, Guzman C, Petro E. Impacto económico de tres enfermedades huérfanas en el sistema general de seguridad social en salud de Colombia. 2008. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/5263/articulo%20%28Autoguardado%29.pdf?sequence=3&isAllowed=y>. [Fecha de acceso 17 junio 2023]
7. Departamento Administrativo Nacional de Estadística- DANE. Índices - Serie de empalme. 2023. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/precios-y-costos/indice-de-precios-al-consumidor-ipc>. [Fecha de acceso 17 junio 2023]



8. Sistema Integral de Información de la Protección Social- SISPRO. 2023. Disponible en:
https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMCadenciaComercializacionCircu2yPA_028_2_2.aspx. [Fecha de acceso 17 junio 2023]
9. Ministerio de Salud y Protección Social. 2020. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/unidad-de-pago-por-capitacion-upc.aspx>. [Fecha de acceso 17 junio 2023]
10. Ministerio de salud Argentina. Pegcetacoplan (EMPAVELI®) para la hemoglobinuria paroxística nocturna. 2022. Disponible en:
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/1381059/informe-evaluacion-ultrarrapido-4-pegcetacoplan.pdf>. [Fecha de acceso 10 noviembre 2022]
11. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos- CNPMDM. Circular 013 de 2022. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/medicamentos-regulacion-precios.aspx>. [Fecha de acceso 10 noviembre 2022]
12. Lee J, Fontbrune F, Lee L, Pessoa L, Gualandro S, Ptushkin V, et al, Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with HPN naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019; 133 (11): 531- 539. [Fecha de acceso 10 noviembre 2022]
13. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solá I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD010340 [Fecha de acceso 12 noviembre 2022]
14. Díaz M, Torres E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2014. Disponible en:
www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/manual-metodologico-elaboracion-de-evaluaciones-de-efectividad.pdf. [Fecha de acceso 12 noviembre 2022]
15. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;



- 384: 1028-37. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa202907. [Fecha de acceso 10 noviembre 2022]
16. Stemmelin G, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento. 2021. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/docs/guias/2021/Guia-2021-Libro.pdf>. [Fecha de acceso 10 marzo 2022]
 17. Villegas A, et al. Guía clínica HPN, consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. 2014. Disponible en: https://www.hpne.org/porta11/images/content/Guias_HP_N_2014.pdf. [Fecha de acceso 10 marzo 2022]
 18. Bhak R, Mody-Patel N, Baver S, Kunzweiler C, Yee C, Sundaresan S, et al. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect Comparison. *Current Medical Research and Opinion*. 2021; 37 (11): 1913-1923, DOI: 10.1080/03007995.2021.1971182. [Fecha de acceso 10 noviembre 2022]
 19. Merative Micromedex ®. 2022. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.udea.lookproxy.com/micromedex2/librarian/>. [Fecha de acceso 10 noviembre 2022]
 20. De Castro C, Grossi F, Weitz I, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *Am J Hematol*. 2020; 95:1334–1343. DOI: 10.1002/ajh.25960. [Fecha de acceso 10 noviembre 2022]
 21. Souza D, Da Silva M, Santos B. Cost-Utility Analysis of Eculizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria From the Perspective of the Brazilian Public Health System. *Value Health Reg Issues*. 2021 (26): 113-125. Disponible en: 10.1016/j.vhri.2021.03.003 [Fecha de acceso 12 noviembre 2022]
 22. O’Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas S, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 2020 (38): 981–994. Disponible en: 10.1007/s40273-020-00929 [Fecha de acceso 12 noviembre 2022]