



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL

ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

POSGRADO

Costo Efectividad del Empleo de Factor VIII / Factor de
von Willebrand (Wilate) en el Tratamiento de la
Enfermedad de von Willebrand

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FARMACÉUTICA**

PRESENTA

Daniel Xaime Navarro Carpentieri

DIRECTOR DE TESIS

DR. Fabian Llorens Torres



MEXICO D.F.

Junio 2011



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESINA

En la Ciudad de México siendo las 10:00 horas del día 25 del mes de julio del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesina, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de **La Escuela Superior de Medicina**

para examinar la tesina titulada:

“Costo Efectividad del Empleo de Wilate en el Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand”

Presentada por el alumno:

Navarro	Carpentieri	Daniel Xaime
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre(s)

Con registro:

A	0	9	0	5	8	7
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:


Especialidad en Medicina Farmacéutica

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESINA**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

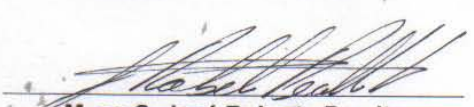
LA COMISIÓN REVISORA

Director(a) de tesina


Esp. Fabián Lorens Torres


Dra. Maria de la Luz Sevilla González


Dr. Nelson Eduardo Licona Alvarez


M. en C. José Roberto Peralta Rodríguez

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES


Dr. Eleazar Lara Padilla



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
I.P.N.
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
• CONTROL ESCOLAR •



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 25 del mes Julio del año 2011, el que suscribe Daniel Xaime Navarro Carpentieri alumno del Programa de ESPECIALIDAD EN MEDICINA FARMACÉUTICA con número de registro A090587, adscrito a la ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Esp. Fabián Llorens Torres y cede los derechos del trabajo intitulado “Costo Efectividad del Empleo de Wilate en el Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand” al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección danavarro@gmail.com . Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Daniel Xaime Navarro Carpentieri
Nombre y firma

INDICE

Resumen	...	5
Abstract	...	6
1. Introducción	...	7
2. Antecedentes	...	7
3. Justificación	...	14
4. Hipótesis	...	16
5. Objetivos	...	16
4.1 Objetivo general		16
4.2 Objetivos específicos		16
6. Material y métodos	...	17
6.1 Diseño de la investigación		
6.2 Perspectiva de la información		
6.3 Tratamientos comparadores		
6.4 Horizonte temporal		
6.5 Modelo económico		
6.6 Medida de efectividad		
6.7 Fuentes de información		
6.7.1 Resultados y consecuencias clínicas		
6.8 Características de los estudios incluidos		
6.9 Costos asociados a los resultados en salud		
6.9.1 Patrón de uso de recursos		
6.10 Análisis económicos		
7. Resultados	...	29
7.1 Análisis de sensibilidad		
8. Discusión	...	36
9. Bibliografía	...	39

Resumen

Objetivo general

Determinar la razón costo-efectividad promedio e incremental del uso de Wilate® en el control de sangrado espontáneo y como profilaxis en pacientes con Enfermedad de von Willebrand (EvW) no respondedores a DDAVP o tipo 2 y 3, en comparación con factor antihemofílico disponible en el cuadro básico.

Planteamiento del Problema

La Enfermedad de von Willebrand (EvW) ha sido denominada como un defecto hemorrágico de origen genético, que afecta tanto a hombres como a mujeres, con una prevalencia estimada a nivel mundial del 1%. En México las cifras se desconocen.

La EvW presenta una gran variabilidad biológica (20 subtipos). El tratamiento de estos pacientes se focaliza en alternativas que conforman el cuadro básico del sector salud: desmopresina, que es eficaz en el grupo de pacientes con EvW tipo 1 (con una frecuencia del 60% al 80%); concentrados derivados del plasma de FVIII/FvW (factor antihemofílico), indicados para el tratamiento de hemofilia, para pacientes no respondedores a desmopresina o que no presentan producción del FvW (EvW tipo 2 y 3); productos sanguíneos, específicamente los crioprecipitados que tienen el efecto en controlar o prevenir el sangrado.

Conclusiones

La presente evaluación identificó ganancias en salud y los costos asociados como consecuencia de tratar a los pacientes con un concentrado con FvW como Wilate®, frente al tratamiento disponible actualmente en el sector salud (Factor anti-hemofílico). En este caso, Wilate® ofrece 14% más probabilidades para prevenir los sangrados cuando se usa como profilaxis y 13% más de controlar los sangrados en los eventos agudos que con el tratamiento a base del Factor anti-hemofílico.

Abstract

General Objective

To determine the average incremental relation and cost-effectiveness of the use of Wilate® in the treatment of spontaneous bleeding and prophylaxis in von Willebrand patients (VWD) who do not respond to DDAVP or type 2 and 3, in comparison with antihemophilic factor available in the National Health System Formulary.

Introduction

Von Willebrand disease (VWD) is characterized by a bleeding defect of genetic origin, which affects both, men and women with an estimated worldwide prevalence of 1%. In Mexico, these numbers are unknown.

VWD presents a diversity of 20 biological subtypes. Treatment of these patients is mainly focused in controlling and prophylaxis of the acute or spontaneous bleeding. For the latter we have several alternatives that can be found in the National Health System Formulary (cuadro básico de salud), such as desmopressin, which is effective among VW type 1 patients (with a frequency of 60% to 80%), FVIII/VWF blood concentrates (antihemophilic factor) indicated for hemophilia treatment, for patients which do not respond to desmopressin or do not have any production of VWF (VWD type 2 and 3), blood products like cryoprecipitates which are effective in controlling or preventing bleeding.

Conclusions

The present evaluation identified gains in health and the costs associated as a consequence to treat patients with a plasma concentrate with VWF like Wilate®, compared to the actual treatment available in the public health sector (antihemophilic factor). In this setting, Wilate®, offers 14% more probabilities to prevent bleedings when used as a prophylactic agent and 13% more in controlling acute bleedings than treatment with antihemophilic factor.

1. Introducción

Actualmente existe amplia gama información epidemiológica, clínica y molecular, que sustenta que la enfermedad de von Willebrand (EvW) es causada por deficiencia cuantitativa o la disfunción del Factor de von Willebrand (FvW), que se describe como glicoproteína de alto peso molecular, sintetizada y almacenada por megacariocitos y células endoteliales¹. Dentro de sus principales funciones, se encuentran las hemostáticas, ya que favorece la adhesión plaquetaria en las lesiones endoteliales, lo que se logra por medio de interacción con el subendotelio y el factor VIII:C (FVIII:C). Es decir, lo que equivale a que el FvW participa tanto en la hemostasia primaria como secundaria². Cabe señalar que las variaciones fisiopatológicas de sus concentraciones en el organismo pueden originar desde la hemorragia (como es el caso de la EvW), hasta la trombosis (ante un incremento en el FvW)³. En condiciones saludables el FvW le proporcionar estabilidad al FVIII (circula en el plasma junto con el FvWI) evita su destrucción, dada su labilidad ^{4,5}.

2. Antecedentes

La enfermedad de von Willebrand es como un defecto hemorrágico de origen genético, codificado en el cromosoma 12, causado por deficiencia cuantitativa o disfunción del FvW lo que ha constituido para varios investigadores un verdadero síndrome, donde se agrupan un importante número de defectos hemorrágicos comunes⁶. Las principales manifestaciones clínicas son hemorragias mucocutáneas de intensidad variable, que afecta primordialmente la hemostasia primaria (en la interacción plaqueta-FvW y endotelio) ^{6,7}.

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de hemorragias mucocutáneas de intensidad variable y de tendencia fluctuante (alternancia de períodos hemorrágicos con períodos asintomáticos), lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad. Distintos estudios han reportado

que los síntomas son más intensos en los niños (quienes frecuentemente presentan equimosis de aparición espontánea, sugerente de EvW) y adolescentes, y presentan una gran variación respecto a la frecuencia y severidad de la entidad, existente dentro de las familias afectadas ^{6,11}. Dentro de la presentación clínica, se tiene la presencia de epistaxis, clasificado como un síntoma predominante y con una frecuencia reportada dentro del 60%, seguida de equimosis (40%), con una menor prevalencia de hematuria (5%), hematomas (1%) y hemartrosis (1%). Finalmente podemos mencionar que en las mujeres adolescentes predominan las metrorragias (en un 75%) ^{6,11}. Acerca de la clasificación de la EvW, esta entidad se subdivide en 3 tipos principales (dependiendo de sus defectos cuantitativos); Tipo 1, 2 y 3, o según sus alteraciones cualitativas; (tipos 2A, 2B, 2M y 2N) ^{6,12}. Tal como se indica en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de la EvW, por el comité para el estudio de la EvW de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis, basada principalmente en el fenotipo de la proteína del FvW.

Tipo	Características	Tipo Previo
1	Deficiencia cuantitativa parcial del FvW	I I plaquetas normales I plaquetas bajas IA I-1, I-2, I-3 IIA
2A	Variantes cualitativas con disminución de la función plaquetaria asociada con la pérdida de múltiplos de FvW de alto peso molecular	IIA-1, IIA-2, IIA-3 IB I plaquetas discordantes IIC hasta II-I
2M	Variantes cualitativas con disminución de la función plaquetaria pero preservación de múltiplos de alto peso molecular	B Vicenza IC ID
2B	Variantes cualitativas con aumento de la afinidad a las plaquetas por el complejo GpIb/IX	IIB I New York Malmö
2N	Variantes cualitativas con disminución de la unión al FVIII	Normandy
3	Ausencia total del FvW con marcada disminución del FVIII	III

Tomado para la documentación de este proyecto de investigación, FUENTES: 1.Sadler, J., *A revised classification of von Willebrand disease*. Thromb Haemost 1994. 71: 520-525. 2. Gralnick, H., Rick ME, McKeown LP, *Platelet von Willebrand factor. An important determinant of the bleeding time in type I von Willebrand disease*. Blood, 1986. 68:58-61

Distintos estudios estimaron que del 70 al 80% de los pacientes con EvW son tipo 1; del 5 al 15% tienen alguna variedad del tipo 2; la prevalencia del tipo 3 (EvW severa) es de 1 a 5 por millón de habitantes en Europa; y de 3 por millón en Suecia e Israel; respecto a Alemania el tipo 3 representa el 12% de los casos; en Italia el 17% y en Israel hasta el 29% ^{13,14}.

Rodeghiero (1987) realizó un estudio epidemiológico en el norte de Italia, el cual reportó prevalencia de dicha patología del 0.9% (aproximadamente 8.2 casos por 1000 habitantes) y en una población multiétnica prevalencia del 1.3% ⁷. En algunas regiones de Europa se ha estimado que pueda ser mayor, sin embargo, debido a que algunos enfermos son asintomáticos el diagnóstico se dificulta ⁸.

Respecto a Costa Rica, Jiménez y colaboradores⁹, informaron incidencia del 1.1%. En México (1996) se reportó un estudio, en el cuál se realizó un análisis multimérico, con el objetivo de confirmar el diagnóstico y clasificación de los individuos de estudio, el cual fue realizado a 30 pacientes, de los cuales; 19 presento EvW tipo 1; 8 presento EvW tipo 2; y 3 pacientes presentaron el tipo 3¹⁰. Y por otro lado se estimó que la prevalencia de la enfermedad es muy inferior a las cifras reportadas en la población de origen europeo. Cabe especificar que el mayor número de casos ha sido informado en el IMSS, con 60 casos en 24 familias, sin embargo, su incidencia real se desconoce ⁹.

Dada la variabilidad biológica de la EvW, el diagnóstico resulta difícil y únicamente se logra establecer después de varias determinaciones de las pruebas de hemostasia, teniendo en cuenta que los valores anormales deben ser confirmados a través de pruebas subsecuentes ¹⁵⁻²¹. Dentro de las pruebas de escrutinio para la EvW se tiene que la cuenta plaquetaria (CP) usualmente es normal, el tiempo de sangrado (TS) generalmente esta prolongado (pero puede ser normal en pacientes con formas leves de la enfermedad como ocurre en el tipo 1). El tiempo de protrombina (TP) es normal y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede estar prolongado de acuerdo a la concentración del FVIII. El FvW: Antigénico

(FvW:Ag) y el cofactor de ristocetina (FvW:RiCof) son las pruebas básicas para la EvW.

Los estudios adicionales como; la agregación plaquetaria inducida por Ristocetina (RIPA); y el estudio de los multímetros permiten caracterizar a la EvW para un tratamiento apropiado ²². (Tabla 2)

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio en los diferentes tipos de la EvW.

Tipo	FVIII	FvW:Ag	FvW:Rcof	RIPA	Patrón Multimérico (plasma)
1	↓	↓	↓	↓ o Normal	Todos los tamaños presentes
2A	↓	↓	↓↓	↓	Ausencia de multímetros de tamaño intermedio y grandes
2B	↓ o normal	Normal o ↓	↓↓	↑	Ausencia de grandes multímetros
2M	↓ o normal	↓	↓↓	↓ o Normal	Todos los tamaños presentes
2N	↓↓	Normal	Normal	Normal	Todos los tamaños presentes
3	↓↓	No detectado	No detectado	↓↓	Ausencia total del FvW

Tomado para la documentación de este proyecto de investigación, FUENTES: 1. Bolton-Maggs, P., Lollcrap D, Goudemand J, Berntorp F, von Willebrand disease update: diagnostic and treatment dilemas. Haemophilia 2008. 14 (3): 56-61.

Es importante señalar que los niveles del FvW plasmático, pueden presentar diferentes variaciones en el mismo paciente, debido a los siguientes factores: realización de ejercicio; consumo de tabaco; presencia de enfermedades subyacentes; consumo de fármacos (como los anticonceptivos orales); y por el embarazo ^{15-21,23}.

Esta patología es muy compleja dados los antecedentes previamente expuestos, y los que se citan a continuación; se han identificado más de 20 subtipos; distintas variaciones en la herencia; referente a sus manifestaciones clínicas; y a los resultados de las pruebas de hemostasia. Y por otro, por la alteración presentada en la función hemostática de los pacientes

diagnosticados con EvW, y que es generada por dos mecanismos principales; por una defectuosa agregación y adhesión plaquetaria (hemostasia primaria) y/o a través de la disminución de los niveles plasmáticos del FVIII, por lo que, el tratamiento de la EvW, en gran medida tiene como objetivo corregir ambos defectos ¹², lo cual se puede obtener al proporcionar la proteína deficiente en el momento en que el paciente presente una hemorragia, o bien, antes de algún procedimiento quirúrgico, tomando en cuenta el subtipo de la enfermedad.

Dentro de las indicaciones de tratamiento, la profilaxis continua regularmente no se utiliza en los pacientes con EvW, ya que usualmente las hemorragias son menos severas. La profilaxis se encuentra indicada en pacientes con diagnóstico conocido y que serán sometidos a un procedimiento invasivo. Un caso especial son los pacientes con EvW tipo 3, los cuales pueden presentar hemorragias más graves así como la presencia de hemartrosis (por disminución del FVIII²⁴ recurrentes lo que les ocasiona artropatías, por lo que, en estos pacientes puede estar indicada la profilaxis continua ²⁵⁻²⁷.

Existen pocos estudios que identifiquen la duración e intensidad del tratamiento, el cual depende del subtipo de la EvW y la naturaleza de la diátesis hemorrágica. La dosificación se basa en mantener los niveles hemostáticos adecuados de FVIII (de 30 UI/dL) con el objetivo principal de corregir los defectos de la hemostasia primaria. La corrección del tiempo de sangrado y el incremento de los niveles de FvW:RiCof a 50 UI/dL son los parámetros más importantes ²⁸.

El tratamiento para prevenir o controlar el sangrado en personas con EvW, sigue tres estrategias generales. Lo primero es incrementar las concentraciones plasmáticas del FvW por liberación endógena de los almacenes del factor, por estimulación de las células endoteliales con desmopresina. La segunda, es reemplazar el FvW usando concentrados derivados del plasma, con un proceso de inactivación viral. Y la tercera, usar agentes que promuevan la hemostasia y sanando las heridas, pero sin alterar

las concentraciones plasmáticas de FvW. Los tres tipos de tratamiento no son mutuamente excluyentes y los pacientes pueden recibir uno o los tres al mismo tiempo. La elección apropiada del tratamiento depende del tipo y severidad de la enfermedad ¹¹.

Las opciones del tratamiento en la EvW incluyen; la desmopresina (DDAVP) y la terapia con hemoderivados (concentrados del Factor de von Willebrand, concentrados de factor VIII con FvW) y hemocomponentes (crioprecipitados- no recomendables) ²⁸. Dichas opciones son dirigidas al tipo específico de la EvW [12], tal y como se señala a continuación: a) EvW tipo 1; pueden ser tratados con DDAVP (vasopresina 2-desamino-8-d-arginina); b) los pacientes con EvW tipo 3 y la mayoría de los tipo 2 requieren concentrados que contengan FvW (debido a su función insuficiente); y en los pacientes que no responden a desmopresina se puede utilizar concentrados con virus inactivados ¹² o con el reemplazo fisiológico de FvW²⁹.

Dentro de los concentrados de factor VIII que contiene grandes cantidades de factor de von Willebrand se tiene a: inmunate, octanate, fhandi, alfanate^{23,29}, Haemate²⁶ y Wilate[®] ^{4,12}.

Wilate[®] ha sido descrito como un complejo de Factor VIII con Factor de von Willebrand, derivado del plasma, libre de albumina, con un concentrado liofilizado de FvW y FVIII de alta pureza, desarrollado específicamente para la EvW, el cual se ha evaluado ampliamente en estudios clínicos ^{4,12,30}. Este medicamento se caracteriza por su contenido de 2 etapas virales independientes de inactivación / remoción, con diferentes modos de acción¹². La razón FvW:Rco/FVIII, se acerca al valor fisiológico 1:1, que puede facilitar la dosificación y monitorización¹². Este concentrado ha estado presente en el mercado alemán desde el 2005 y gano su aprobación en otros países europeos, así como en Rusia, Canadá y Australia¹².

Berntorp y colaboradores (2009), realizaron un ensayo prospectivo, no aleatorizado, multicentrico fase II o III, en 44 individuos con EvW de todos los tipos, a quienes les administraron una dosis profiláctica del medicamento de

20-50UI/kg, reportando que la frecuencia media del sangrado después de la profilaxis fue de 1.4 sangrados por mes (mediana= 1.1, IC_{95%}= 0- 4.6); una eficacia clínica de 95% (dosis de 29 UI kg/ 24hrs); una seguridad y tolerabilidad del 99% en pacientes. Dichos autores concluyeron que Wilate® es un medicamento seguro y eficaz, tanto para pacientes pediátricos como para adultos¹².

Wyndiga y colaboradores (2006), realizaron un ensayo prospectivo multicéntrico en 63 individuos con EvW, quienes recibieron una dosis de Wilate® de 28.5 UI/kg. Dichos autores reportaron un control de sangrado del 87% (después de 1-3 días de tratamiento), una frecuencia media del sangrado posterior a la profilaxis del 95.40%, una seguridad y tolerabilidad del 99.8% y una eficacia clínica del 95% (a una dosis de 29.0 UI/kg), así como 94% de eficacia en procedimientos quirúrgicos (29 pacientes, a quienes se les realizó 49 procedimientos). Finalmente los autores recomiendan una dosis de Wilate® de 20-50 UI/kg durante 12-24hrs³⁰.

Tabla 3. Dosis de concentrados de FVIII/FvW.

Evento	Dosis
Hemorragia leve	15-20 UI/kg c/ 12hrs- 24hrs
Extracción dental	20-30 UI/kg
Cirugía mayor	40-60 UI/kg/24hrs de 5- 10 días
Cirugía menor	40-60 UI/kg cada tercer día, durante 2-4 días

Tomado y modificado para la documentación de este proyecto de investigación, FUENTES: 1. Federici, A., Castaman G, Thompson A, Berntorp E, von Willebrand's disease: clinical management. Haemophilia 2006. 12: 152-158. 2. Michiels, J., Gasisseur A, van der Planken M, Schroyens W, van de Valden A, Berneman Z. Guidelines for the evaluation of intravenous desmopressin and von Willebrand factor/Factor VII concentrate in the treatment and prophylaxis of bleedings in von Willebrand disease types 1, 2 and 3. Semin Tromb Hemost 2006. 32: p. 636-645. 3. Perkins, H., Correction of hemostatic defects in von Willebrand's disease. Blood, 1967. 30: 375-380.

Tabla 4. Dosis profiláctica en EvW.

Autor (año)	casos	Tipo de EvW	producto	Tipo de intervención	Dosis
Desmopresina					
Leissinger (2001)	37	1	DDAVP	37 cirugías de cavidad oral	1.5mg/ml. I.N
Concentrados FvW/FVIII					
Federici (2002)	14	1,2,3	Fandhi	Cirugías; 7 mayores, 5 menores, 2 de cavidad oral	17-92UI FVIII:C/kg/día
Manucci(2002)	71	1,2,3	Alfanate	71 cirugías de procedimientos invasivos	20-76UI FvW:RCo/kg
Lethagen (2007)	29	1,2,3	Haemate P	Cirugías;16 mayores, 11 menores	50.1-87 UI FvW:RCo/kg
Borel-Derlon (2007)	108	1,2,3	Wilfacin	Cirugía; 43 mayores o menores, 14 de cavidad oral, 51 PI	11.1-100UI FvW:Rco/kg
Bentorp (2009)	44	1,2,3,	Wilate	1095 Sangrados espontaneo, o por traumatismo	20-50UI/kg

IN= Intra nasal, PI= Procedimientos invasivos.

Tomado y modificado para fines de este proyecto de investigación, Fuente: Franchini, M., *Surgical prophylaxis in von Willebrand's disease: a difficult balance to manage*. Blood Transfus, 2008. 6(2):s33-s38

3. Justificación

La EvW es la enfermedad hematológica hereditaria más frecuente, que afecta tanto a hombres como a mujeres, con una prevalencia estimada del 1% alrededor del mundo³¹. En México se desconoce su incidencia real⁹.

A partir de los datos previamente expuestos sobre esta patología, se ha determinado por un lado, que sus consecuencias son significativas, al originar un alto impacto, asociado principalmente a las manifestaciones clínicas de los distintos grados de severidad y tipos de la enfermedad, incluso en pacientes que no han sido diagnosticados, originando consecuencias de un mal tratamiento, que pueden ser graves e impactar en altos costos de atención en el sistema de salud pública mexicano, el cual presenta escasez de recursos para la atención de individuos con EvW, dentro de los cuales se puede mencionar recursos limitados para el diagnóstico en términos de reactivos y pruebas de laboratorio especializadas, lo que provoca que una amplia proporción de pacientes se encuentren sub-diagnosticados y por lo

tanto enfrenten una eventualidad de sangrado de difícil control cuando son sometidos a procedimientos quirúrgicos, o al presentar algún tipo de traumatismo agudo o incluso en las mujeres en edad reproductiva, durante su periodo menstrual.

Respecto a las alternativas de tratamiento en el mercado nacional y específicamente en los cuadros básicos del sector salud se cuenta con desmopresina, eficaz en el grupo de pacientes con EvW tipo 1 (con una frecuencia del 60% al 80%). Los concentrados derivados del plasma de FVIII/FvW (factor antihemofílico), que en el cuadro básico se indican para el tratamiento de Hemofilia, son las alternativas disponibles en el sector salud para los pacientes no respondedores a desmopresina o que no presentan producción del FvW (EvW tipo 2 y 3). Los productos sanguíneos, específicamente los crioprecipitados, compuestos por ambos factores en concentraciones más altas que las que se encuentran en el plasma, tienen el efecto de controlar o prevenir el sangrado, sin embargo, en las guías de tratamiento más recientes en la literatura internacional no son una alternativa de tratamiento, ya que el riesgo de complicaciones a largo plazo tienen un alto impacto y pueden ser mayores los riesgos que el beneficio obtenido con ellos³².

Es importante mencionar que dentro del sistema de salud pública de nuestro país, se cuenta para la atención de los pacientes con EvW con concentrados derivados del plasma de FVIII, compuestos por cantidades variables de FvW, y que al ser indicados para los pacientes que no responden a desmopresina o los casos graves (EvW tipo 2 y 3), presentan una efectividad inferior, debido a la cantidad que proporcionan de FvW, ya que puede ser que no se cubran las necesidades de los pacientes con esta enfermedad debido a su indicación principal (para hemofilia). De esta forma, cobra importancia contar con un concentrado derivado del plasma específico para la atención de los pacientes con EvW, como es el caso de Wilate® (concentrado de FvW/FVIII), que además se indica en pacientes que presentan hemorragia espontánea y/o inducida por algún tipo de trauma,

así como en los pacientes con EvW leve o moderada (tipo 1), en quienes el uso de desmopresina es ineficaz o se encuentra contraindicada³¹, con el que se puede conseguir un mejor control y prevención de los sangrados y generar un uso eficiente de los escasos recursos del sistema de salud mexicano.

En un ámbito de escasez de recursos, como son las instituciones de salud en nuestro país es importante contar con información que integre los resultados en salud por el uso de nuevas alternativas, así como el costo asociado al mismo, a fin de ayudar a los tomadores de decisiones para el uso eficiente de los recursos disponibles.

4. Hipotesis

Si Wilate® es la alternativa más costo-efectivo, asociada al control del sangrado agudo y en la profilaxis de pacientes con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand no respondedores a DDAVP o tipo 2 y 3 que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos programados, frente al factor antihemofílico, entonces se demostrará a través de este estudio.

5. Objetivos

5.1. Objetivo General

Determinar la razón costo-efectividad promedio e incremental del uso de Wilate® en el control de sangrado espontáneo y como profilaxis en pacientes con Enfermedad de von Willebrand (EvW) que no responden a DDAVP o tipo 2 y 3, en comparación con factor antihemofílico disponible en el cuadro básico.

5.2. Objetivos específicos

1. Estimar la tasa de éxito clínico para controlar el sangrado agudo y evitar el sangrado en la profilaxis de pacientes que serán sometidos a

- procedimientos quirúrgicos, con EvW, no respondedores a DDAVP, tipo 2 y tipo 3 de Wilate[®], y del factor antihemofílico.
2. Determinar el costo de atención de los pacientes con EvW no respondedores a DDAVP, tipo 2 y tipo 3 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
 3. Estimar las razones de costo-efectividad promedio e incremental de Wilate[®] en comparación con factor antihemofílico en la profilaxis y tratamiento del sangrado agudo de los pacientes con EvW atendidos en el IMSS.
 4. Realizar análisis de sensibilidad de tipo probabilístico, con la construcción de curvas de aceptabilidad.

6. Material y métodos

6.1. Diseño de la investigación

Para estimar los potenciales resultados en salud como consecuencia de la utilización de factores derivados del plasma específicos para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand tipo 2 y 3, así como los no respondedores a desmopresina, y al mismo tiempo calcular un aproximado de los costos asociados a ello, se realizó una evaluación económica completa de tipo costo-efectividad, en el entendido de que las alternativas actualmente disponibles en el sector público tiene diferentes magnitudes de resultados clínicos, así como diferentes costos. Otro aspecto que justifica el diseño de investigación es que, de acuerdo a los resultados que se muestran en la literatura médica, se espera que Wilate[®] pueda ofrecer tasas más altas de control del sangrado y evitar mayor número de sangrados al utilizarse como profilaxis, en pacientes con EvW tipo 2 y 3 así como en los no respondedores a desmopresina, en comparación con las alternativas actualmente disponibles en sector publico de nuestro país.

En este caso no realizamos un análisis de costo-utilidad, puesto que aunque sabemos que la calidad de vida es uno de los resultados en salud

más importantes, no contamos con información derivada de población mexicana que permitan identificar cuál es el nivel de calidad de vida en términos cuantitativos de pacientes mexicanos con EvW, que hubieran permitido contar con los ponderadores necesarios para calcular los años de vida ajustados por calidad de vida. Finalmente no se realizó análisis de costo-beneficio puesto que requiere la transformación de los resultados en salud a términos monetarios, lo cual complicaría innecesariamente el estudio.

6.2. Perspectiva de la información

Los resultados que se muestran en la presente investigación interesan a los tomadores de decisiones en el sector público del sistema nacional de salud, especialmente en el uso de nuevas tecnologías, para valorar su potencial impacto en la salud de la población adscrita, así como los costos esperados para ello. De esta forma se ha definido para el análisis económico la perspectiva del proveedor de servicios públicos de salud, en el caso específico el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Es importante mencionar que los procedimientos de atención en los pacientes con EvW se encuentran muy sistematizados en las instituciones de salud pública. Por otro lado la información necesaria para estimar los costos de atención se encuentran disponibles de manera abierta a cualquier persona. Así, el análisis realizado tomo en cuenta sólo los costos médicos directos para dos escenarios: 1) control del sangrado agudo y 2) en la profilaxis para evitar sangrado cuando es necesaria una intervención quirúrgica en pacientes con diagnóstico de EvW ya conocidos. En este punto hacemos una aclaración en el sentido de que no se realizó la estimación de la profilaxis continua, ya que se encuentra indicada sólo en algunos casos específicos de la EvW tipo 3 y esta condición es muy poco frecuente en nuestro medio.

6.3. Tratamientos comparadores

De acuerdo a las guías internacionales y las revisiones de la literatura sobre el tema, se menciona que el tratamiento de la EvW y específicamente para aquellos que no responden a desmopresina y los tipos 2 y 3 donde existe una deficiencia cualitativa o cuantitativa del FvW, el tratamiento de elección es la sustitución de tal factor^{11,27,28}. Para cumplir este objetivo en el cuadro básico de medicamentos del sector salud en nuestro país, se cuenta con concentrados de FVIII (Factor antihemofílico humano), que tiene indicación en el tratamiento de la hemofilia A, pero que además contiene una cantidad asociada de FvW, por lo que en nuestro medio se utiliza para el tratamiento de la EvW. No se realiza la comparación con el uso de crioprecipitados, dado que aún cuando su indicación es permitida en situaciones de escasos recursos, los riesgos a los que se someten los pacientes por el uso de estos productos hematológicos son mayores que los beneficios obtenidos^{11,27,28}. Estos riesgos incluyen la transmisión de agentes virales como virus de la inmunodeficiencia humana, Hepatitis B y C, Citomegalovirus y Parvovirus.

En la literatura médica se hace énfasis en el uso de concentrados derivados del plasma que contengan altas concentraciones de FvW como el tratamiento de elección para los pacientes que presentan hemorragia espontánea y/o inducida por algún tipo de trauma, así como en los pacientes con EvW leve o moderada (tipo 1), no respondedores de DDAVP. Wilate es de los concentrados derivados del plasma que contiene una mayor cantidad de FvW disponibles en el mercado y es una alternativa viable para la atención de los pacientes con estas características. De esta forma la presente investigación realiza la comparación de las siguientes alternativas de tratamiento.

1. Wilate®: dosis de impregnación; hemorragia menor [20-40UI/kg], hemorragia mayor [40-60UI/kg]. Dosis de mantenimiento; hemorragia menor [20-30UI/kg, cada 12-24hrs, por 3 días], hemorragia mayor [20-40UI/kg, cada 12-24hrs, por 5-7 días]³³.

2. FVIII/FvW (Factor antihemofílico humano, [clave Cuadro básico de medicamentos: 4239]) 20 – 50 UI/kg³⁴.

6.4. Horizonte temporal

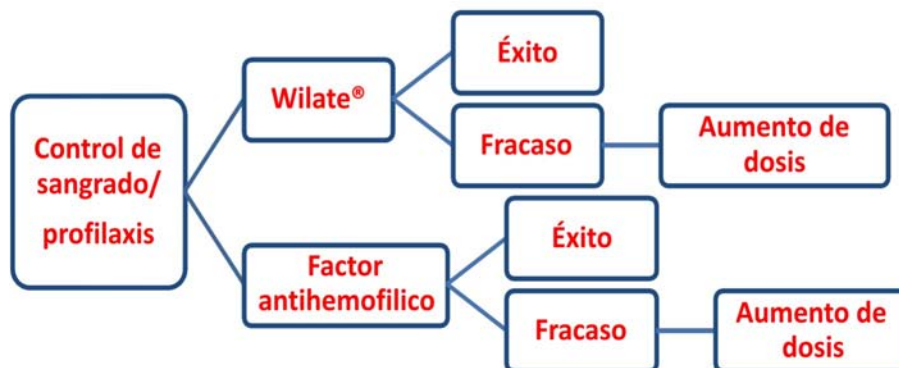
La temporalidad identifica la ventana de tiempo en el que ocurren los eventos esperados como consecuencia de las intervenciones que se están comparando. En este caso corresponde al espacio de tiempo en donde se pueden observar las consecuencias clínicas y por lo tanto la utilización de recursos que ocurren como consecuencia de la utilización de los tratamientos en comparación (Wilate® y Factor antihemofílico) para la presente investigación, puesto que se están identificando dos escenarios: uno es en la profilaxis, en pacientes ya conocidos con EvW y que son sometidos a intervenciones quirúrgicas programadas; el segundo escenario son pacientes conocidos o que no presentan un evento de sangrado agudo, de acuerdo a los posibles eventos de atención y puesto que la perspectiva fue la del proveedor de servicios públicos, se tomarán en cuenta sólo los eventos que suceden dentro de la institución, por lo que se espera resultado en un horizonte de 20 días, es decir, uno que corresponde al tratamiento hospitalario del evento agudo (sangrado o profilaxis). Para este periodo de tiempo no se espera que existan modificaciones en las preferencias temporales, por lo que no se aplicará ninguna tasa de descuento.

6.5. Modelo económico

Para este análisis se ha decidido utilizar como herramienta metodológica un modelo económico de tipo árbol de decisiones. En este punto cabe especificar que en la toma de decisiones en medicina es importante buscar metodologías precisas que nos ayuden a resolver los problemas que surgen a la hora de clasificar, estratificar o pronosticar a nuestros pacientes³⁵, así como en la toma de decisiones de un tratamiento explícito, lo cual se puede lograr a través del uso de modelos probabilísticos, que capturan la incertidumbre inherente en la

toma de decisiones, medido en términos de costo neto³⁶. En los modelos farmacoeconómicos existen muchas variantes e híbridos, conformados por 4 modelos primarios, dentro de los cuales el más usado en la toma de decisiones médicas es el modelo de árbol de decisión, en el cual todos los resultados, costos y estados de salud se modelan gráficamente en una secuencia de ramas probabilísticas a partir de un estado inicial, ya sea de un estado de salud o de una intervención médica³⁷ como es el objeto de estudio de esta investigación. El modelo tiene como función representar de manera esquemática los posibles eventos asociados con cada una de las alternativas (ver figuras 1), asimismo servirá como estructura para poder construirse en un software especializado, para ser alimentado con información externa y obtener a través de ello los resultados y costos esperados como consecuencia del uso de cada una de las alternativas en comparación.

Figura 1. Modelo Económico de árbol de decisiones (EvW).



Como se ha mencionado anteriormente, se realizaron dos escenarios y el modelo se utiliza para ambos:

- A. **Profilaxis.** Corresponde al hecho de que pacientes con diagnóstico conocido de EvW son sometidos a un evento quirúrgico, este puede ser cirugía menor o mayor. Como consecuencia de aplicar el medicamento se espera que haya éxito con el mismo, es decir, no se presenten sangrados no controlables durante el evento quirúrgico o

durante la estancia hospitalaria. Existe una probabilidad de fracaso, en cuyo caso se aumenta la dosis del mismo producto. No se espera que se encuentren complicaciones inmediatas asociadas al uso de cualquiera de los productos, esto basado en el reporte de complicaciones severas de los ensayos clínicos que documentan la eficacia de las alternativas a comparar, especialmente en el caso del uso de FVIII/FvW con distintas concentraciones de FvW, podría hacerse necesaria una mayor dosis del factor y se ha reportado que existe un riesgo de trombosis como consecuencia de mayor cantidad de FVIII que se administra, sin embargo esto no se encuentra documentado de manera puntual, por lo que no se considero en el modelo.

- B. **Sangrado agudo.** En este caso, se representa ante un evento agudo de sangrado mayor o menor, en pacientes conocidos y no conocidos con EvW y la necesidad de controlar el sangrado. El éxito clínico corresponde al adecuado control del sangrado y en el fracaso se asume que requiere de un incremento de la dosis para poder controlar el sangrado. De la misma forma no se representan eventos adversos severos.

6.6. Medida de efectividad

La meta en el tratamiento es corregir el defecto de la hemostasia, por lo que ante dos escenarios posibles se han identificado dos medidas de resultado:

1. Eventos de sangrados evitados (profilaxis).
2. Eventos de sangrados controlados, con éxito clínico (sangrado agudo).

6.7. Fuentes de información

6.7.1. Resultados y consecuencias clínicas

Para identificar las probabilidades que debían asignarse a cada una de las ramas del modelo en los escenarios descritos se realizó una revisión sistemática de la literatura de tipo cualitativo.

La revisión se realizó en las siguientes bases de datos Ovid-Medline, Elsevier-Science direct, Proquest, Ebsco-E-Journal services e Interscience. La estrategia de búsqueda utilizó las siguientes palabras clave: "randomized clinical trial", "von Willebrand'disease", "Wilate", "plasma concentrate von Willebrand factor", "acute bleeding episodes", "prophylaxis" que se identificaran en cualquier campo, sólo en ensayos clínicos, que hayan sido publicados entre los años 1980 y 2009, en idioma inglés o español. Se revisaron 117 artículos con estas características.

El objetivo de la revisión fue la identificación de las tasas de éxito para el control del sangrado en los eventos agudos y las tasas de éxito para evitar sangrados en el caso de la profilaxis, con el uso de Wilate® y con el factor antihemofílico.

6.8. Características de los estudios incluidos sobre la eficacia de Wilate® en la EvW

Los estudios seleccionados fueron publicados entre los años 2002 a 2010.

Todas estas publicaciones se pueden considerar revisiones sistemáticas. A continuación se describe cada uno de ellos:

1. Berntorp y colaboradores (2009) realizaron un ensayo prospectivo, no aleatorizado, multicentrico fase II-III, en 44 individuos, con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Wilate®, dichos autores reportaron que 1095 episodios de hemorragia fueron tratados con una eficacia del 96%. Por otro lado indicaron que 81% de los pacientes que recibieron una dosis media de 26 UI FVII:C/kg, presentaron remisión del

sangrado en 1 a 2 días. Respecto a la frecuencia de sangrado reportaron que ellos observaron una disminución (una media de 4.5 a 1.4 sangrados por mes), en 90 pacientes (incluyendo niños) que fueron tratados profilácticamente por más de 3 meses (media=14.8, Intervalo=3-46), con una dosis de 27.4 UI/kg y una frecuencia media de 1.9 infusiones por semana. Respecto a la tolerabilidad, la reportaron como buena. Finalmente los autores refieren que no es necesario utilizar dosis altas como con Haemate, para lograr resultados profilácticos excelentes¹².

2. Windyga y colaboradores (2006), realizaron un reporte de 4 estudios prospectivos multicéntricos, a través de los cual refieren la eficacia clínica de episodios agudos de sangrados; en procedimientos quirúrgicos; y durante la profilaxis (durante más de 3 meses) de 63 pacientes con todos los tipo de EVW. Dichos autores comentan que en total se reportaron que 990 episodios de sangrado (La mayoría de los episodios (88%) fueron del tipo 3 y 45% de los episodios fueron clasificados de moderados a severos), fueron tratados con una dosis media de Wilate® (28.5 UI/kg) durante 1- 3 días, reportando que el 87% de los episodios de sangrado fueron controlados. Respecto a la eficacia del medicamento la refieren de buena a excelente (95%) en todos los episodios de sangrado. Sobre la recomendación de la dosis los autores reportan un rango de 20-50UI/kg durante 14- 24hr. Por otro lado indican que la eficacia y seguridad del medicamento corresponde a un 94%, dicho valor se obtuvo al estudiar a 29 pacientes (sometidos a 49 procedimientos quirúrgico). Finalmente refieren que durante el uso de Wilate® como profiláctico, se obtuvo una disminución en la frecuencia de los sangrados de sus pacientes de estudio (8 pacientes, que recibieron tratamiento profiláctico durante más de 3 meses). Dentro de sus conclusiones mencionan que Wilate® demostró una excelente eficacia y seguridad, y una tolerancia del 99.8%³⁰.

Para la presente investigación se realizó un resumen de los datos reportados en la literatura para las alternativas de estudio. De la revisión antes

descrita se descartaron los estudios de los factores altamente purificados con altas concentraciones de FvW por no encontrarse en el cuadro básico de medicamentos. De esta forma sólo se incluyeron los datos de immunate³⁸ y Fanhdi³⁹, como productos con predominancia de FVIII y de Wilate[®]. Los datos que se incluyeron al modelo se muestran en la siguiente tabla.5

Tabla 5. Efectividades asignadas al modelo y fuentes de información.

Alternativa de tratamiento	Éxito para control de sangrado agudo (IC 95%)	Éxito en profilaxis (cirugía programada) (IC 95%)	Fuente
Wilate	0.95 (0.93 - 0.96)	0.96 (0.94 - 0.97)	Berntorp, ¹² Winyga ³⁰
Factor Anti-hemofílico	0.83 (0.63 - 1)	0.83 (0.63 - 1)	Hernández-Navarro, ³⁷ Auerswald. ³⁸

IC Intervalo de confianza al 95%

6.9. Costos asociados a los resultados en salud

6.9.1. Patrón de uso de recursos

Para estimar los costos asociados a la utilización de las alternativas para el tratamiento del sangrado agudo o la profilaxis del sangrado en pacientes con EvW se identificó primero el tipo y la cantidad de recursos utilizados por un paciente promedio en los dos escenarios definidos para esta evaluación. Para ello se realizaron entrevistas a 5 hematólogos que demostraron su experiencia en el tratamiento de la enfermedad y específicamente su práctica clínica en el sistema de salud público.

Durante la entrevista se pidió a los hematólogos que consideraran un caso promedio de paciente con EvW tipo 2 y 3, o no respondedores a desmopresina y se les solicitó que identificaran dos escenarios, uno de paciente con diagnóstico ya conocido en quienes se les realiza un procedimiento quirúrgico programado y requieren la intervención del hematólogo para prevenir sangrados. En un segundo escenario se

solicitó que identificaran al paciente en quien no se ha hecho diagnóstico y que es sometido a un procedimiento quirúrgico (no urgente) y donde se requiere su intervención como especialista para controlar el sangrado. En ambos casos se solicitó información acerca de los recursos utilizados durante la hospitalización posterior el evento quirúrgico.

Los rubros de utilización de recursos se describen en términos de días promedio de estancia hospitalaria, uso de exámenes de laboratorio, de gabinete e interconsultas. No se consideró el costo de la cirugía, puesto que no es diferencial dada la información disponible por la institución. La tabla 6 muestra la frecuencia de utilización de recursos en los escenarios, así como la estimación de la cantidad en unidades necesarias de los concentrados derivados del plasma. La información de los costos unitarios fue obtenida para el caso de los servicios de salud, del aviso que hace el IMSS en el Diario Oficial de la Federación (Marzo, 2009) sobre los costos unitarios de los servicios que otorga en IMSS. En el caso del factor anti-hemofílico la información se obtiene de la página web del IMSS en su portal de transparencia (<http://transparencia.imss.gob.mx/html/bienes.htm>).

El costo unitario de Wilate® lo proporciona el laboratorio farmacéutico Octopharma S.A de C-V

Tabla 6. Utilización de recursos y costos unitarios.

Recurso utilizado	Costo unitario*	Sangrado agudo	Profilaxis
		(Rango)	(Rango)
Días de estancia hospitalaria	\$4,769	5 (2-14)	3 (1-7)
Exámenes de laboratorio	\$92	5 (3-8)	5 (1-7)
Interconsultas	\$1,315	1	1
Wilate (Frasco c/400 UI de FvW)	\$5,800	Dosis de impregnación: 40 UI/Klg	

Factor anti-hemofílico (Frasco c/200 de FvW) \$988 Dosis de mantenimiento: 30 UI/kg

*Fuente: Diario Oficial de la Federación. 2009. Costo de los medicamentos de la página web del IMSS.

Finalmente con la información antes descrita se estiman los costos potenciales asociados para cada uno de los eventos descritos en el modelo y para cada una de las alternativas en comparación (Factor anti-hemofílico y wilate®). Los costos asignados al modelo se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Costos asignados al modelo.

	Evento agudo de sangrado			Profilaxis		
	Promedio	Mínimo	Máximo	Promedio	Mínimo	Máximo
Éxito						
Wilate	\$138,915.25	\$72,029.00	\$243,330.00	\$132,923.50	\$16,215.00	\$424,623.00
Factor VIII/FVW	\$64,359.34	\$43,743.23	\$134,558.46	\$58,367.59	\$18,524.79	\$189,485.13
Fracaso						
Wilate	\$165,015.25	\$89,429.00	\$312,930.00	\$159,023.50	\$61,830.00	\$485,523.00
Factor VIII/FVW	\$73,254.13	\$37,813.37	\$158,277.90	\$67,262.38	\$27,419.58	\$210,239.64

Costos expresados en pesos mexicanos 2009

6.10. Análisis económico

El modelo se construyó y corrió mediante el software Treage pro versión 2008®. Los datos asignados al modelo se muestran en las figuras 2 y 3 (corresponden a los dos escenarios descritos en este estudio), que se obtienen de lo descrito anteriormente para los costos y las probabilidades. El modelo arroja como resultados los costos promedio esperados así como las efectividades potenciales y finalmente arroja las razones de costo-efectividad promedio para cada una de las alternativas en comparación de este estudio, así como

las razones costo-efectividad incremental, definiendo como comparador basal al factor anti hemofílico.

Figura 2. Modelo económico para control de sangrado.

Control de Sangrado	Wilate	Éxito 0.95 (0.93-0.96)	\$138,915.25	{ Aumento de Dosis 1	\$165,015.25
		Fracaso 0.05			
	Factor antihemofílico	Éxito 0.83 (0.63-1)	\$64,359.34	{ Aumento de Dosis 1	\$73,254.13
		Fracaso 0.17			

Figura 3. Modelo económico para profilaxis.

Profilaxis	Wilate	Éxito 0.95 (0.93-0.96)	\$132,923.50	{ Aumento de Dosis 1	\$159,023.50
		Fracaso 0.05			
	Factor antihemofílico	Éxito 0.83 (0.63-1)	\$58,367.59	{ Aumento de Dosis 1	\$67,262.38
		Fracaso 0.17			

Para identificar la robustez de los resultados obtenidos por el análisis determinístico que se obtiene con el modelo, se realizó análisis de sensibilidad de tipo probabilístico. Para este fin se hizo una simulación de Monte Carlo de segundo orden, con la realización de 10,000 interacciones, con lo que se construyeron curvas de aceptabilidad.

7. Resultados

En la presente sección se muestran los resultados que fueron obtenidos por el modelo. La descripción de los mismos se realiza de manera independiente en los dos escenarios antes descritos.

1. Profilaxis

De las dos alternativas en comparación, Wilate® muestra la mayor tasa de eficacia para prevenir los sangrados (96%) mientras que con el factor antihemofílico la tasa de éxito fue de 85%. (figura. 2)

En relación a los costos, los más altos son los asociados con el uso de Wilate® (\$193,169). Los costos asociados al uso del factor anti-hemofílico fueron de \$91,105. Estos resultados de los costos se muestran en la figura. 3)

Figura 2. Tasa de sangrados evitados.

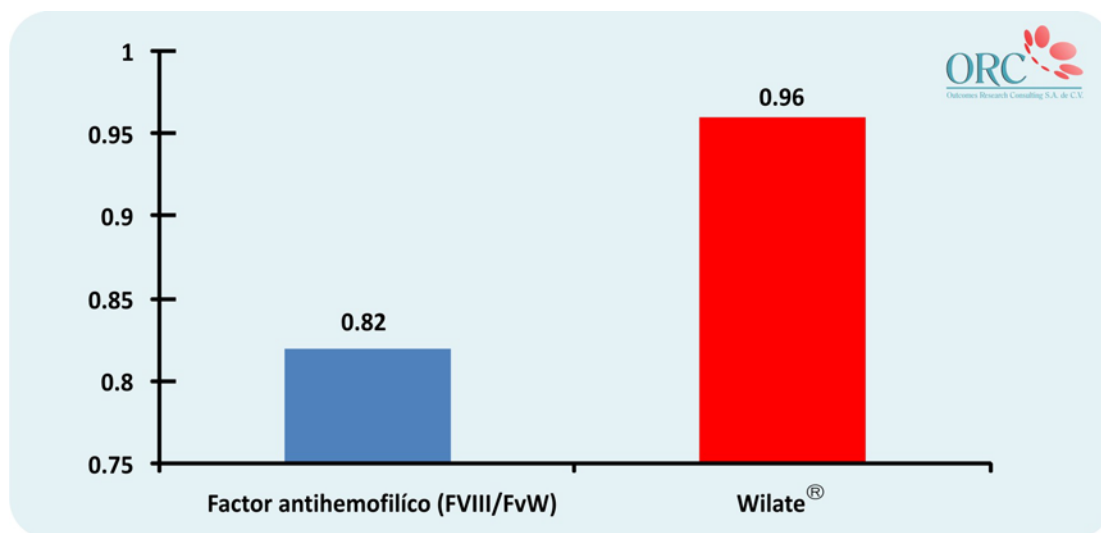
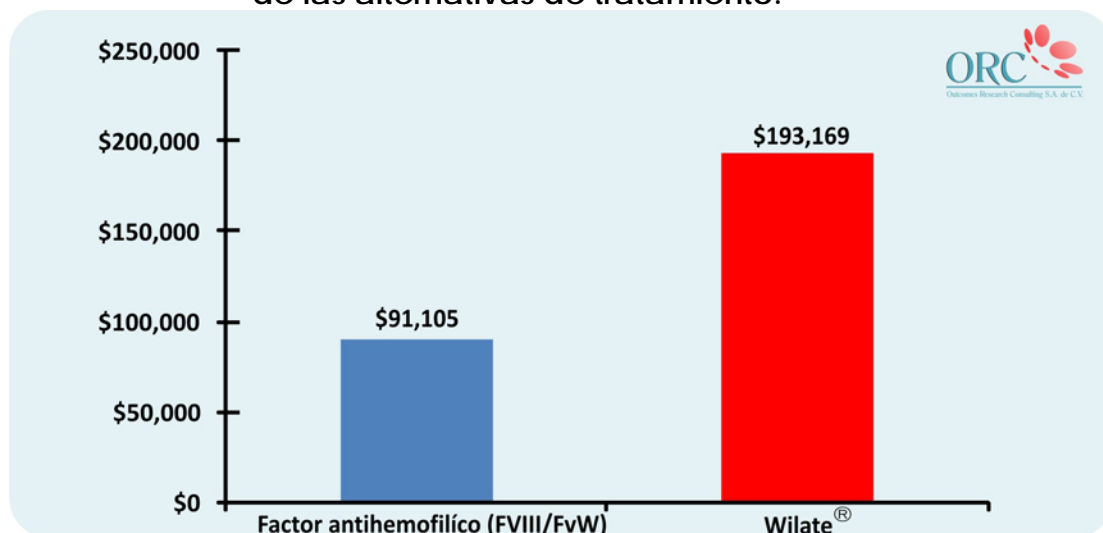


Figura 3. Costos promedio por paciente en cada una de las alternativas de tratamiento.



Los resultados de la evaluación económica se muestran en la tabla 8. Para el escenario de la profilaxis, cada sangrado evitado al utilizar el factor anti-hemofílico el costo es de \$111,104, mientras que con con Wilate® es de \$201,919. En el análisis incremental Wilate® ofrece 14% más probabilidades de alcanzar el éxito clínico para el prevenir sangrados en pacientes con diagnóstico de EvW ya conocido que requieren alguna intervención quirúrgica o procedimiento invasivo. La diferencia en el costo es de \$102,064 adicional a lo que costaría el tratamiento con factor anti-hemofílico. De esta forma, para tener un paciente más con éxito clínico para prevenir el sangrado, al usar Wilate® se tiene que pagar de manera adicional \$729,028.57, con respecto al uso de factor-antihemofílico.

Tabla 8. Análisis de costo-efectividad para la prevención de eventos de sangrado.

Alternativa de tratamiento	Costos	Costos incrementales	Efectividad (tasa de sangrados evitados)	Efectividad incremental	RCEP	RCEI
Factor anti-hemofílico (FVIII/FvW)	\$91,105		0.82			
Wilate®	\$193,169	\$102,064	0.96	0.14	\$201,919	\$729,028

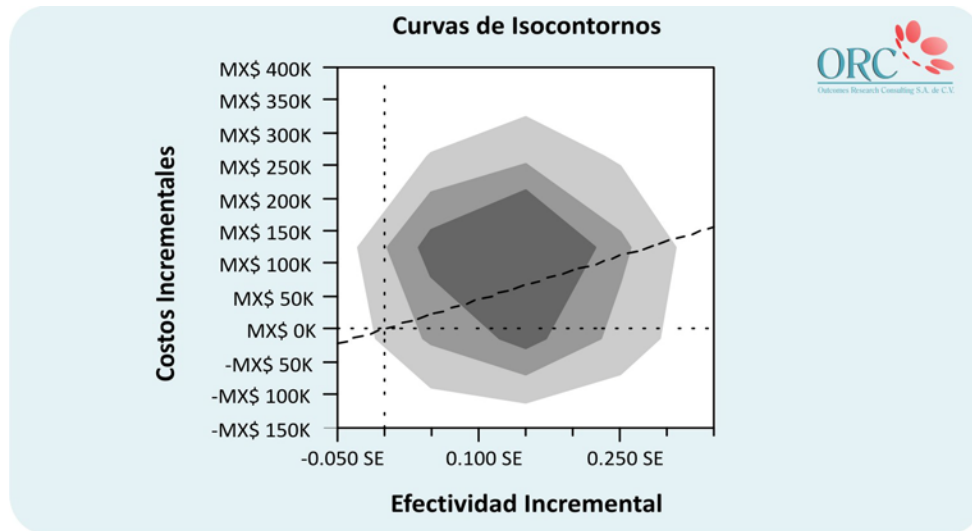
RCEP: Razón costo-efectividad promedio, RCEI: Razón costo-efectividad incremental. Costos expresados en pesos mexicanos del 2009

7.1. Análisis de sensibilidad

Los datos puntuales arriba mostrados fueron retados con la realización del análisis de sensibilidad de tipo probabilístico. Mediante simulación de Monte Carlo se generaron 10,000 iteraciones de las razones de costo-efectividad y se construyó la grafica de isocontornos que se muestra en la figura 4. La gráfica muestra la variabilidad estimada en el beneficio adicional que se obtiene con el uso de Wilate® para prevenir eventos de sangrados en pacientes con EvW ya conocidos, en comparación con el uso de factor anti-hemofílico; de manera conjunta se observa la variabilidad en costos adicionales que se tienen que pagar por el uso de Wilate® frente al comparador. En este caso Wilate® siempre es más efectivo pero también siempre más caro.

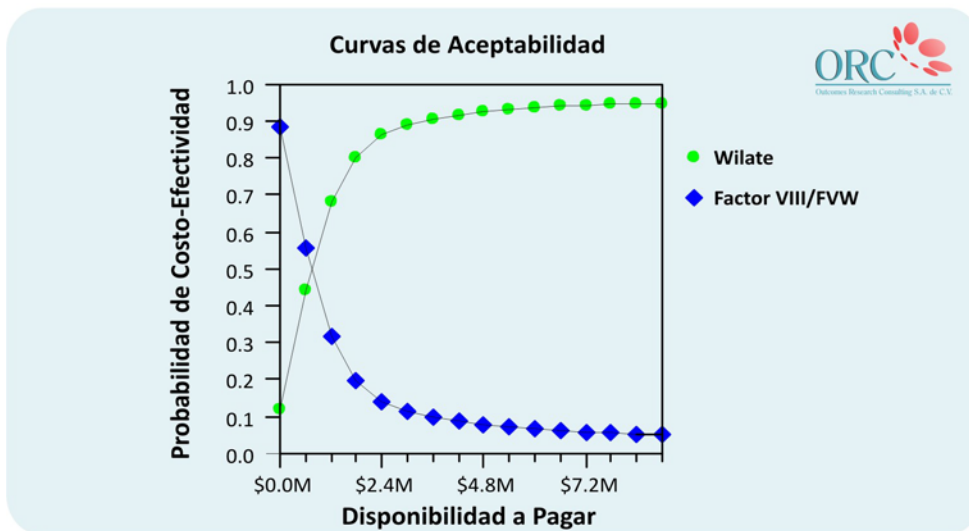
La identificación de si un alternativa es costo-efectiva frente al comparador depende de la disposición a pagar por una mejora adicional, es decir, si se está dispuesto a pagar un poco más por algo que ofrece mejores resultados. La regla de decisión explícita no existe en el ámbito local, por lo que se hace uso de lo que otros sistemas de salud han realizado. En este caso, si apelamos a la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el organismo expresa que una alternativa se puede considerar costo efectiva, si por cada año de vida adicional se paga hasta 3 veces el PIB per cápita; este nivel corresponde a \$445,500 pesos/año de vida ganado. Al transpolar este umbral de decisión al presente análisis, una importante proporción de la gráfica descrita se encuentra por arriba de tal nivel (figura4).

Figura 4. Simulación de Monte Carlo Segundo Orden (10,000 iteraciones).
 Factor VIII/FVW (base) vs. Wilate® – Empleando un WTP de 3 PIB Per Capita (\$445,500)



Si se incrementa el nivel de disposición a pagar, para obtener un paciente más con éxito clínico en el que previene el sangrado, Wilate® puede ser una alternativa costo-efectiva entre el 80% y 90% de los casos, cuando se está dispuesto a pagar \geq \$600,000. Estos datos se muestran en la curva de aceptabilidad (Figura 5).

Figura 5.

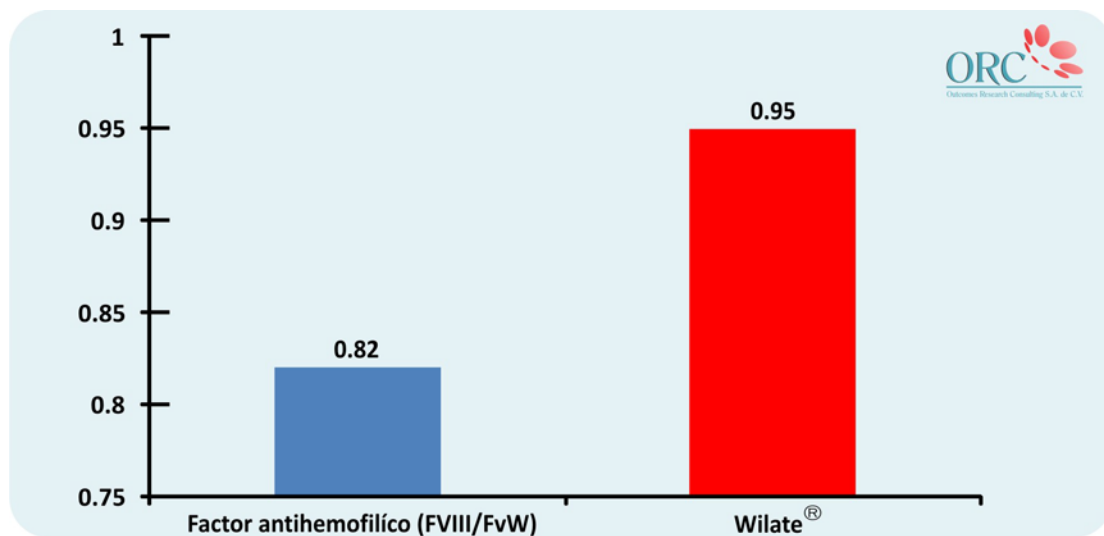


2. Eventos de sangrado controlados.

En el caso del tratamiento para el control de sangrado agudo como consecuencia de una intervención quirúrgica en pacientes que son

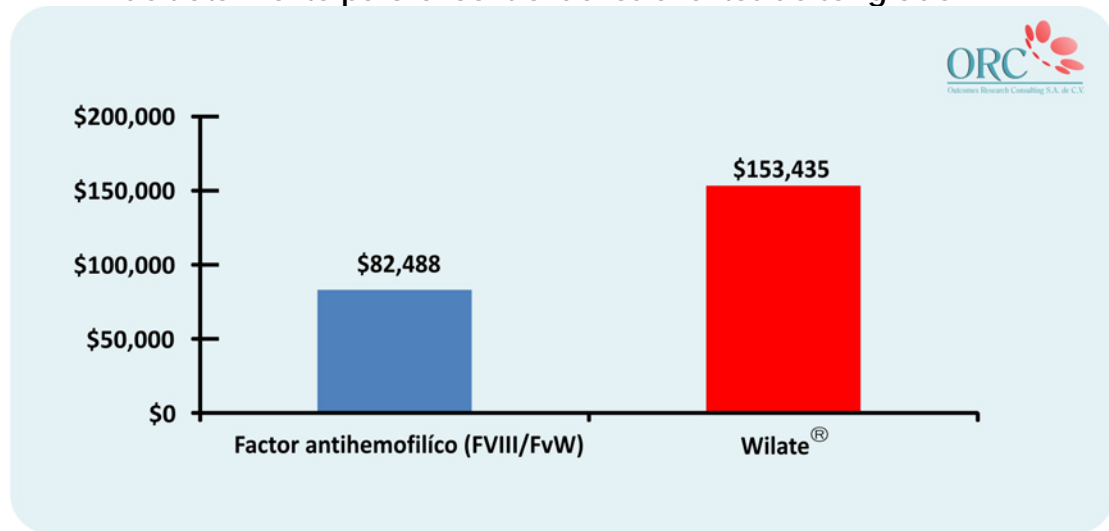
sometidos de manera urgente a un procedimiento invasivo o evento quirúrgico, con o sin diagnóstico establecido de EvW, la tasa más alta para el control del sangrado es obtenida con el uso de Wilate®, que corresponde al 95%, en comparación con el 82% obtenido con el uso del factor anti-hemofílico. (Figura 6). Wilate® ofrece 13% más probabilidades de controlar el sangrado en relación al comparador.

Figura 6. Tasa de sangrados controlados.



En relación a los costos asociados, nuevamente el uso de Wilate® tiene la estimación más alta (\$153,435). Los costos esperados por el uso del factor anti-hemofílico para el control del sangrado en el evento agudo serían de \$82,488. La diferencia de costos (costos incrementales) por el uso de Wilate® serían de \$70,947 (figura 7).

Figura 7. Costos promedio por paciente en cada una de las alternativas de tratamiento para el control de los eventos de sangrado.



El análisis de costo-efectividad se muestra en la tabla 9. El costo por pacientes en quien se controla el sangrado agudo, con el uso del factor antihemofílico es de \$100,595 y con el uso de Wilate® es de \$162,080. El modelo muestra que el uso de Wilate® es más efectivo que el tratamiento con el factor anti-hemofílico. En este caso, es importante identificar cuál el costo adicional que se tiene que pagar por un mejor resultado. La información se muestra con la razón costo-efectividad incremental. En este caso, por un paciente adicional en el que se obtiene éxito clínico en el control del sangrado agudo, siendo tratado con Wilate®, se tiene que pagar de manera adicional \$545,746 con respecto a lo que se pagaría con el uso del factor anti-hemofílico.

Tabla 9. Análisis de costo-efectividad para el control del sangrado agudo.

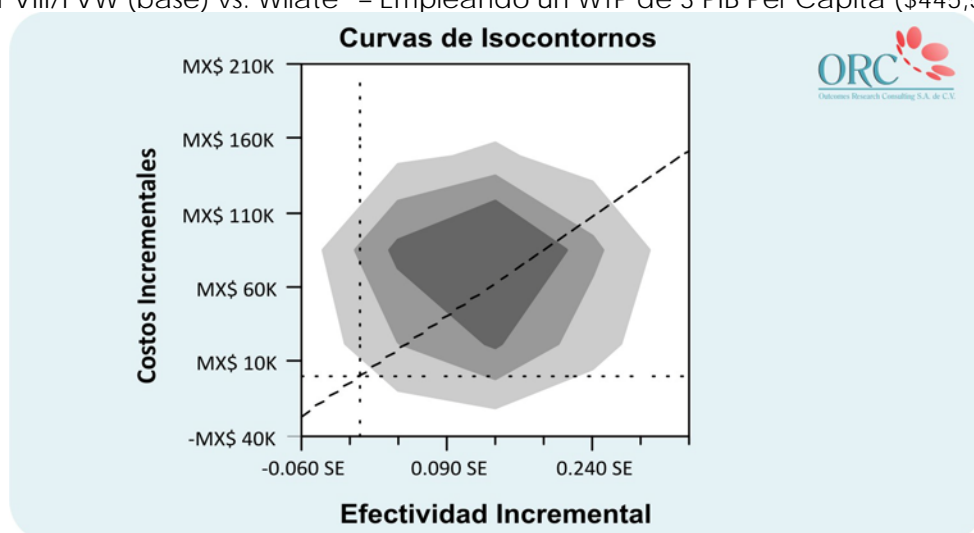
Alternativa de tratamiento	Costos	Costos incrementales	Efectividad (tasa de sangrados controlados)	Efectividad incremental	RCEP	RCEI
Factor anti-hemofílico (FVIII/FvW)	\$82,488		0.82		\$100,595	
Wilate®	\$153,435	\$85,175	0.95	0.13	\$162,080	\$545,746

RCEP: Razón costo-efectividad promedio, RCEI: Razón costo-efectividad incremental. Costos expresados en pesos mexicanos del 2009

Para estimar la probable variabilidad y de esta forma observar la robustez de los datos obtenidos en el análisis determinístico se realizó análisis de sensibilidad de tipo probabilístico mediante simulación de Monte Carlo de segundo orden, se construyeron 10,000 iteraciones, con los datos puntuales antes descritos. Los resultados de la simulación se observan en la gráfica de isocontornos (figura 8). En este caso, se observa la variabilidad del beneficio clínico adicional medido como probabilidad de control del sangrado agudo obtenido por el uso de Wilate® en comparación con utilizar factor anti-hemofílico (comparador en el origen en la gráfica) para el control del sangrado agudo, y los costos adicionales que se tienen que asumir por tal mejora.

En este caso con el mismo umbral de decisión (3 PIB per cápita OMS), menos del 50% de las potenciales razones de costo efectividad se encuentran por debajo de tal nivel de decisión.

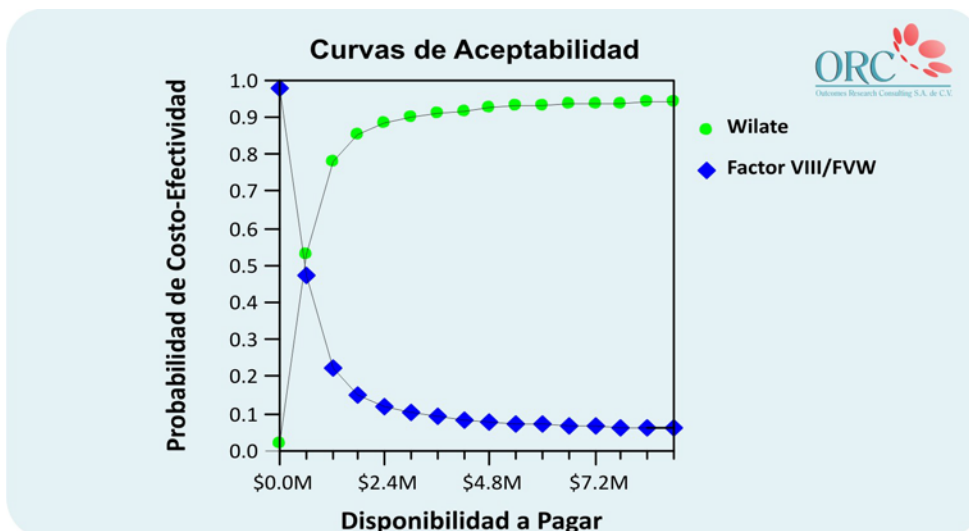
Figura 8. Simulación de Monte Carlo Segundo Orden (10,000 iteraciones).
Factor VIII/FVW (base) vs. Wilate® – Empleando un WTP de 3 PIB Per Capita (\$445,500)



Con los datos de la simulación de Monte Carlo, se construyen las curvas de aceptabilidad, estas se muestran en la figura 9. Para el caso del control agudo del sangrado, Wilate® se convierte en un alternativa costo-efectiva en el 53% de los casos a partir de una disposición a pagar \$600,000 por obtener un buen control del sangrado en un paciente más que con el uso del factor anti-hemofílico. Wilate® puede ser la alternativa costo-efectiva en el 85% de

los casos sí se tiene una disposición a pagar de \$1,800,000 por un paciente más con control del sangrado.

Figura 9.



De esta forma, después de todo el análisis, se muestra que Wilate® ofrece los mejores resultados, ya que existe una mayor probabilidad de evitar el sangrado o controlarlo en pacientes con EvW tipo 2 y 3 o en los no respondedores a desmopresina. Sin embargo, el costo adicional que se tiene que pagar es muy alto. Lo que limita su comportamiento farmacoeconómico para considerarlo costo-efectivo.

8. Discusión

La EvW al ser una alteración en la coagulación sanguínea causada por una deficiencia o disfunción del FvW, el principio del tratamiento es el reemplazo de tal deficiencia en el momento del sangrado espontáneo o antes de un procedimiento invasivo. A excepción de la EvW tipo 1, que presenta una leve a moderada deficiencia cuantitativa del FvW y del factor VIII y que puede realizarse un tratamiento de reemplazo autólogo con DDAVP, el resto de los enfermos con este padecimiento requiere la administración externa del factor.

Las guías internacionales del manejo de la EvW mencionan que la terapia transfusional con productos sanguíneos que contengan FVIII/FvW es el tratamiento de elección para los pacientes que no responden a DDAVP. Estudios publicados en la década de los 60's del siglo XX, mostraron que la administración de crioprecipitados, llevaban a valores normales de FVIII, detenían o prevenían el sangrado y acortaban el tiempo de sangrado en pacientes con EvW y se convirtieron en el tratamiento de elección por mucho tiempo. La aparición de complicaciones en el largo plazo como consecuencia del uso de productos sanguíneos, especialmente la adquisición de enfermedades infecciosas de tipo viral y bacteriana, llevo al desarrollo de concentrados derivados del plasma con un proceso de inactivación viral y que originalmente se desarrollaron para el tratamiento de pacientes con hemofilia A, los cuales jugaron un papel importante en el tratamiento de EvW. Recientemente se han producido concentrados particularmente ricos en FvW y con muy bajo contenido de FVIII y se han convertido en la piedra angular del tratamiento y están indicados en el tratamiento del sangrado espontáneo o el inducido por traumatismo, cuando DDAVP no es útil¹⁵.

En nuestro país y especialmente en el sistema de salud público que atiende aproximadamente al 50% de la población, en un ámbito de recursos escasos, existe la disponibilidad para el tratamiento de EvW sólo del factor anti-hemofílico, en este caso apeándose a las guías internacionales de tratamiento, en el entendido de limitar lo más posible el uso de crioprecipitados. Una alternativa disponible en el mercado farmacéutico de México, pero aún no disponible para el sector público de salud es el concentrado derivado del plasma denominado Wilate[®], el cual además de las concentraciones de Factor VIII, tiene una cantidad adicional de Factor de von Willebrand que lo hace más específico para el tratamiento de pacientes con esta enfermedad. Su seguridad y eficacia se ha evaluado en varios estudios clínicos^{4,12,30} y ha sido denominado un medicamento seguro y eficaz, tanto para pacientes pediátricos como para adultos¹².

La presente evaluación identificó ganancias en salud y los costos asociados como consecuencia de tratar a los pacientes con un concentrado compuesto con FvW como Wilate®, frente al tratamiento disponible actualmente en el sector salud (Factor anti-hemofílico). En este caso, Wilate® ofrece 14% más probabilidades para prevenir los sangrados cuando se usa como profilaxis y 13% más de controlar los sangrados en los eventos agudos que con el tratamiento a base del Factor anti-hemofílico. En relación a los costos asociados, tanto para la profilaxis como para el control de sangrado agudo, el costo siempre es mayor con el uso de Wilate®. En este caso se tendrá que valorar si el beneficio adicional, justifica los mayores costos asociados con el uso de esta nueva alternativa de tratamiento.

Es importante mencionar que no hay criterios explícitos de manera local para responder a los cuestionamientos anteriores. Una alternativa de decisión es tomar niveles de umbral para disposición a pagar como lo marca la OMS, o el NICE en Inglaterra cuyo umbral corresponde a £ 30,000/año de vida ajustado por calidad de vida o Estados Unidos US\$ 50,000/año de vida ganado. Cabe mencionar que estos límites son arbitrarios. En nuestro país, especialmente porque el sistema de salud se encuentra fraccionado y con fuentes diferenciadas de financiamiento, cada institución debería de establecer cuál es su límite de disposición a pagar, tomando en cuenta incluso las vidas salvadas y la calidad de vida que se ofrece a los pacientes en un ámbito de recursos limitados.

9. Bibliografía

1. De Groot, P., Ottenhof-Rovers M, van Mourik JA, Sixma JJ, *Evidence that primary binding site of von Willebrand factor that mediates platelet adhesion on subendothelium is not collagen*. J Clin Invest 1988. 82: 65-73.
2. Hoyer, L., Shainoff JR, *Factor VIII-related protein circulates in normal human plasma as high molecular weight multimers*. Blood 1980. 55:1056-59.
3. Ruggeri, Z., Pareti FI, Manucci PM, *Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease*. N Engl J Med 1980. 302: 1047-51.
4. Stadler, M., Gruber G, Kannicht C, L. Biesert L, Radomski K.U, Suhartono H, Pock K , Neisser-Svae A, Weinberger J, Ro`misch J, Svae T.-E, *Characterisation of a novel high-purity, double virus inactivated von Willebrand Factor and Factor VIII concentrate (Wilate)*. Biologicals xx 2006: 1-8.
5. Mannucci, P., *Treatment of von Willebrand's disease*. N Engl J Med, 2004. 351: 683-694.
6. Sadler, J., *A revised classification of von Willebrand disease*. Thromb Haemost, 1994. 71: 520-25.
7. Rodeghiero, F., Castaman C., Dini E, *Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease*. Blood, 1987. 69: 454-459.
8. Mannucci, P., Bloom AL, Larrieu MJ, Nilsson IM, West RR, *Artherosclerosis and von Willebrand factor. Prevalence of severe von Willebrand's disease in western Europe and Israel*. Br J Haematol, 1984. 57: 163-9.
9. Jiménez, C., *Estudio epidemiológico de la enfermedad de von Willebrand en escolares en Costa Rica*, in *Memorias de las XVI Jornadas Anuales de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología*. 1995: Puebla, México, .
10. Martínez Murillo, C.y.V.M., *Enfermedad de von Willebrand En: Manual de Hemostasia y Trombosis*. 1996, Prado México.
11. Nichols, W., Hultin MB, James HA, Manco-Johns MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al., *von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (UNHLBI) expert panel report (USA)*. Haemophilia, 2008. 14: 171-232.
12. Berntorp, E., Windyga J and The European Wilate Study Group, *Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease – efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate*. Haemophilia, 2009. 15: 122-130.
13. Nilsson, I., Borge L., Gunnarsson M., Kristoffersson AC, *Factor VIII related activities in concentrates*. Scand J Haematol, 1984. 33(41): 157-172.
14. Berliner, S., Seligson U., Zivelin A., Zwang E., Sofferan G, *A relatively high frequency of severe type 3 von Willebrand's disease in Israel*. Br J Haematol, 1986. 1: p. 20-34.
15. Blömbäck, M., Erenoth P, Andersson O, Anvret M, *On laboratory problems in diagnosing mild von Willebrand disease*. Am J Hematol, 1992. 40: 117-20.
16. Cattaneo, M., Federici AB, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Stabile F, Bucciarelli P, *Evaluation of the PFA-100 system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with Willebrand disease*. Thromb Haemost 1999. 82: 35-39.
17. Tosetto, A., Castaman G, Rodeghiero F, *Assessing bleeding in von Willebrand disease with bleeding score*. Blood Reviews, 2007. 21: 89-97.

18. Gralnick, H., Rick ME, McKeown LP, *Platelet von Willebrand factor. An important determinant of the bleeding time in type I von Willebrand disease.* Blood, 1986. 68: 58-61.
19. Sadler, J., Matsushita T, Dong Z, Tuley EA, Westfield LA, *Molecular mechanism and classification of von Willebrand disease.* Thromb Haemost 1995. 74: 161-6.
20. Budde, U., *Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: implications for treatment.* Haemophilia 2008. 14 (5): 27-38.
21. Eikenboom, J., Reitsma PH, Peerlinck KMJ, Briet E, *Recessive inheritance of von Willebrand's disease type 1.* Lancet, 1993. 341: 982-6.
22. Bolton-Maggs, P., Lollicrap D, Goudemand J, Berntorp F, *von Willebrand disease update: diagnostic and treatment dilemmas.* Haemophilia 2008. 14 (3): 56-61.
23. Budde, U., Metzner HJ, Müller H-G, *Comparative analysis and classification of von Willebrand factor/factor VIII concentrates: impact on treatment of patients with von Willebrand disease.* Semin Thromb Hemost 2006. 32: 626-635.
24. Federici, A., *Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willebrand's disease.* Blood Transfus, 2008. 6(2): s26-s32.
25. Tefferi, A., Nichols WL, *Acquired von Willebrand disease: concise review of occurrence, diagnosis, pathogenesis, and treatment.* Am J Med 1997. 103: 536-40.
26. Auerswald, G., Kreuz W, *Haemate P/Humate-P for the treatment of von Willebrand disease: considerations for use and clinical experience.* Haemophilia, 2008. 14: 39-46.
27. Federici, A., Castaman G, Thompson A, Berntorp E, *von Willebrand's disease: clinical management.* Haemophilia 2006. 12: 152-158.
28. Michiels, J., Gasisseur A, van der Planken M, Schroyens W, van de Valden A, Berneman Z. , *Guidelines for the evaluation of intravenous desmopressin and von Willebrand factor/Factor VII concentrate in the treatment and prophylaxis of bleedings in von Willebrand disease types 1, 2 and 3.* Semin Tromb Hemost 2006. 32: 636-645.
29. Batle, J., López-Fernández MF, Loures-Fraga E, Rodríguez-Trillo A, Pérez Rodríguez MA, *von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the treatment of von Willebrand disease.* Blood Coagul Fibrinolysis, 2009. 20: 89-100.
30. Windyga, J., Zarkova A, von Depka M, Walter O, Jansen M, Auerswald Günter, for the European Wilate study group, *Pharmacokinetics, efficacy and safety of Wilate, a novel high purity double virus unactivated VWF/FVIII concentrate in von Willebrand's disease- an update from ongoing clinical studies,* in Hemophilia World Congress. 2006. 1-3.
31. Mannucci, P., Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein B, Retzios A, Kapelan b, Schwartz R, Kessler C, and the Alphanate Study Group, *Treatment of vonWillebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study.* Blood, 2002 99(2): 450-56.
32. Perkins, H., *Correction of hemostatic defects in von Willebrand's disease.* Blood, 1967. 30: 375-380.
33. U.S. Food and Drug Administration. [cited Mayo de 2010]; Available from: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm193124.htm>.
34. Mannucci, P., *Treatment of von Willebrand disease.* Haemophilia 1998. 4: p. 661-664.
35. Tom, E., Schulman KA, *Mathematical models in decision analysis.* Infect Control Hosp Epidemiol, 1997. 18: 65-73.
36. McClamrocha, J., Kaufmanb J, Behetsb F, *A formal decision analysis identifies an optimal treatment strategy in a resource-poor setting.* Journal of Clinical Epidemiology, 2008 61: 776-787.

37. Hay, J., *Evaluation and review of pharmacoeconomic models*. Expert Opin, Pharmacother, 2004. 5(9): 1867-1880.
38. Auerswald G, E.B., Engl W, et al., *Successful treatment of patients with von Willebrand disease using a high-purity double-virus inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate (immunate®)* Semin Thromb Hemost 2002. 28: 203-213.
39. Hernández-Navarro, F., Quintana M, Jiménez-Yuste V, et al. , *Clinical efficacy in bleeding and surgery in von Willebrand patients treated with Fanhdi® a highly purified, doubly inactivated FVIII/VWF concentrate*. Haemophilia, 2008. 14: 963-967.