

Análisis de impacto presupuestal del interferón  $\beta 1a$ , Interferón  $\beta 1a$  recombinante, interferón  $\beta 1b$ , acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod para la prevención de la progresión de la discapacidad en adultos con esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva

### Grupo desarrollador

Centro de Estudios e Investigación en Salud – CEIS de la Fundación Santa Fe de Bogotá  
Mónica Salinas. Maestra en Estadística. Departamento de Economía de la Salud. CEIS de la Fundación Santa Fe de Bogotá  
Durfari Velandia Naranjo. Dra. en Economía. Departamento de Economía de la Salud. CEIS de la Fundación Santa Fe de Bogotá

Agradecemos los comentarios del Dr. Jaime Toro. Departamento de Neurología. Hospital Universitario Santa Fe de Bogotá.

### Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

### Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

*Evidencia* que promueve **Confianza**

## INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune, que se caracteriza por daño, de diversa intensidad, de la vaina de mielina que recubre a los axones de las neuronas en el sistema nervioso central (SNC). El curso de la misma varía entre pacientes y en el mismo paciente haciendo que su curso sea impredecible. En la mayoría de los pacientes la enfermedad se caracteriza por empezar con episodios de déficits neurológicos reversibles y posteriormente evoluciona hacia un deterioro progresivo en el tiempo. Al ser la EM una enfermedad autoinmune, tiene una etiología compleja ya que diversos factores tanto genéticos como ambientales interactúan para el desarrollo de alteraciones inmunológicas y por ende el daño estructural mencionado anteriormente (IETS, 2013).

En la actualidad se reconocen cuatro subtipos de EM:

Tipo recaída remisión: La forma más común de la enfermedad ya que afecta aproximadamente a 85% de los pacientes con EM. Se caracteriza por episodios de empeoramiento de la enfermedad, recaídas, seguido de un periodo de remisión de la enfermedad en la que hay mejoría o incluso ausencia de los síntomas

Tipo secundaria progresiva: Puede desarrollarse en algunos pacientes con MS de tipo recaída remisión. En este subtipo el curso de la enfermedad continúa empeorando con presencia o no de episodios de remisión.

Tipo primaria progresiva: Afecta aproximadamente a 10% de los pacientes con EM. Los pacientes que padecen de este subtipo experimentan un empeoramiento de la enfermedad continuo desde el inicio de la enfermedad.

Tipo progresiva recaída: Afecta a menos del 5% de los pacientes con EM. Desde el inicio de los síntomas hay un empeoramiento progresivo con fases intermitentes de recaídas durante el curso de la enfermedad.

El tratamiento de la EM se divide en dos: el tratamiento modificador de la enfermedad y el tratamiento sintomático que se administra en caso de recaída. El tratamiento modificador de la enfermedad tiene como principal objetivo acortar las duraciones de las recaídas, disminuir su frecuencia y proveer alivio sintomático (IETS, 2013).

Este estudio tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación del interferón  $\beta$ , 1a y 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod en el Plan Obligatorio de Salud (POS) para la prevención de la progresión de la discapacidad en adultos con esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva.

## TRATAMIENTO ACTUAL

Actualmente, y para la indicación para la cual se realiza este AIP, el interferón  $\beta$ , 1a y 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod no están cubiertos por el Plan Obligatorio de Salud (POS).

## TECNOLOGÍA EVALUADA

Dentro de las líneas de tratamiento de la esclerosis múltiple se encuentra la administración de agentes modificadores del curso de la enfermedad, orientados a disminuir la frecuencia y/o severidad de los brotes y a enlentecer el curso de la enfermedad. El interferón  $\beta$ -1a, el  $\beta$ -1b, fingolimod, acetato de glatiramer y natalizumab están indicados en el tratamiento de la esclerosis múltiple para retardar la incapacidad física y disminuir las exacerbaciones clínicas. Los medicamentos empleados como agentes modificadores del curso de la esclerosis múltiple, pertenecen a varios subgrupos de los medicamentos inmunosupresores. Una descripción más detallada de estas tecnologías se encuentra en el reporte de seguridad y efectividad (IETS, 2013).

## INSUMOS Y MÉTODOS

### - *Población objeto de análisis*

Para hallar el mejor estimador de la población objetivo de este análisis se realizó la siguiente búsqueda:

**Guías de Práctica Clínica Nacionales:** Entre las 25 Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) no se encuentra la condición de esclerosis múltiple, ni documentos referentes en los grupos de investigación que las desarrollaron.

**Revisión de la literatura especializada:** se realizó una búsqueda en SearchMedica, Pubmed y Google Scholar empleando términos como "*esclerosis multiple secundaria progresiva*", "*esclerosis multiple remitente*", "*secondary progressive multiple sclerosis*" y "*multiple sclerosis relapse*"

Se priorizaron los artículos desarrollados en Colombia, en una segunda revisión se consideraron investigaciones en población de Latinoamérica, así se añade el término geográfico según la etapa de búsqueda (inicialmente "Colombia", posteriormente "América"). Los resultados de la búsqueda se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Resultados de la búsqueda de literatura para prevalencia

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia	Rev Neurol (2000), vol. 31, pp. 1101-1103.	Sanchez J, Aguirre C, Arcos-Burgos O.M., Jimenez I, Jimenez M, Leon F, Pareja J, Pradilla G, Uribe B, Uribe C.S.	Presenta la estimación de la prevalencia de esclerosis múltiple para cinco departamentos de Colombia mediante el método de captura y recaptura realizado en 1997, estimándose una prevalencia por cada 100.000 habitantes de 4.98 para Risaralda, 2.53 para Santander, 1.58 para Caldas, 1.48 para Antioquia. Se resalta que la enfermedad se presenta en mujeres entre 2 y 3 veces más que en hombres y las prevalencias resultantes son bajas de acuerdo a lo esperado en las áreas tropicales. Es importante tener presente que el método de captura y recaptura tiende a subestimar las prevalencias.
Clinical features of multiple sclerosis in a genetically homogeneous tropical population	Multiple Sclerosis (2001), vol. 7, pp. 227-229	Sanchez J, Palacio L, Uribe C, Londoño A, Villa A, Jimenez M, Anaya J, Jimenez I, Camargo M, Arcos-Burgos M.	Presentan los resultados de un estudio de 65 pacientes caucásicos con EM en Antioquia Colombia, se presentan los síntomas de mayor ocurrencia en los pacientes y se encuentran diferencias significativas en su frecuencia especialmente en zonas templadas, reforzando la influencia de factores ambientales en los síntomas de la EM.
Multiple Sclerosis in Latin America	Neuroepidemiology (2006), Vol. 26, pp. 1-3.	Corona T, Roman G.	Indica que la esclerosis múltiple tiene mayor prevalencia en las latitudes norte y sur que en el trópico; en los primeros la prevalencia varía entre 80 a 300 por cada 100.000 habitantes mientras que en Asia, Africa y Suramérica la prevalencia es de aprox. 5 por cada 100.000 habitantes.
Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia.	Neuroepidemiology (2007) vol 8 no. 1 pp. 33-8	Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, Góngora MC, Quiñones JA, Díaz A, Tobón A.	El estudio se realiza en Bogotá durante el año 2002 con una muestra de 296 pacientes de 15 años o más, estimando una prevalencia de 4.41 por cada 100.000 habitantes en Bogotá, de 5.98 para mujeres y 2.71 para hombres. Debido al tamaño poblacional de Bogotá, puede ser representativa de la población Colombiana porque la capital presenta una alta migración de varias zonas del país. La esclerosis múltiple que predominó fue de recaída-remisión (75,7%) y la secundaria progresiva (6,4%). Principalmente la EM se desarrolla en adultos jóvenes, de 20 a 40 años.

Costos de la Esclerosis Múltiple en Colombia	Value Health (2011) vol. 14 (5 suppl 1) pp. S48 - S50	Romero M, Arango C., Alvis N, Suarez JC, Duque A.	Se realiza un estudio de costos desde la perspectiva para el sistema de seguridad social, en una cohorte de pacientes con esclerosis múltiple con edad promedio de 43.7 años, y el 73% de sus integrantes son mujeres. El mayor costo de atención se evidencia en la fase II (EDS 3 - 3.5), con USD 21.713, en contraste, el costo más bajo se presenta en la fase IV (EDS 8 - 9.5) con USD 10.543. Los tratamientos modificadores de la enfermedad representan el 91,5% del costo anual medio en las fases I-III y 58% en la fase IV, mientras que los costos de las recaídas son más bajos: USD 1237.
Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America	Clinical Neurology and Neurosurgery (2013), Vol. 115, pp. 381–387	Ojeda E, Díaz-Cortes D, Rosales D, Duarte-Rey C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A.	Se presentan diversas características epidemiológicas de la EM mediante la revisión sistemática de literatura de Colombia, Argentina, Brasil, Cuba, Perú, Panamá, Chile, México, Puerto Rico y Ecuador. La prevalencia de EM varía entre 1.6 (México) y 19.6 (Argentina) por cada 100.000 htes, la duración promedio de la enfermedad presenta una variación entre 5.8 (México) y 14.1 años (Argentina), el porcentaje de mujeres con EM se encuentra entre 62.5% (Puerto Rico) y 83.6% (Argentina), el porcentaje de pacientes con EM recurrente se encuentra entre el 49,1% (Perú) y 81.3% (Argentina) y con EM progresiva* presenta una variación entre el 12.2% (Panamá) y el 45,4% (Perú). Para Colombia la prevalencia de EM es de 3.05/100.000 htes, con una duración promedio de 7.8 años, el porcentaje de mujeres con la enfermedad es del 72.4%, el porcentaje de pacientes con EM recurrente es del 71.7% y el de EM progresiva* es de 20.2% *Incluye EM primaria progresiva, secundaria progresiva y progresiva

Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries	Multiple Sclerosis and Related Disorders (2013), Vol. 2, pp. 80-89	Toro J, Cárdenas S, Martínez F, Urrutia J, Diaz C.	<p>Realizan una crítica comparativa al sistema de salud en diversos países latinoamericanos: en Colombia el Plan Obligatorio de Salud (POS) en EM está enfocado en su prevención (exámenes de diagnóstico), tratamiento inicial (no incluye tratamiento por interferones, natalizumab, GA o mitoxantrona). En el caso de Brasil el sistema de salud incluye los beneficios de Colombia y además tratamientos con interferón o GA y natalizumab. En Chile el sistema de salud tiene la mayor cobertura en tratamientos y recuperación de EM: incluye los exámenes de diagnóstico, los tratamientos con interferones tipo A y B, GA, hospitalizaciones, apoyo psicológico y tratamiento para efectos secundarios de la enfermedad y los medicamentos.</p> <p>Se realiza la comparación de las prevalencias de EM para diversos países latinoamericanos y su estrecha relación con la latitud de los países, debido a ellos los países mas cercanos a la zona ecuatorial (Colombia, Ecuador y norte de Brasil) presentan prevalencias de EM bajas y similares (2.2 a 5.05 x100.000), mientras que el sur de Brasil y Argentina presentan prevalencias de EM mayores y parecidas (14 a 19 x100.000)</p>
---	--	--	---

Debido a que no se disponen de prevalencias para los tipos de esclerosis múltiple requeridos (recaída-remisión y secundaria progresiva) la población objetivo se determinará de la siguiente forma:

1. Estimación de población con esclerosis múltiple en Colombia se realiza a partir de la prevalencia publicada en Toro (2007) para Bogotá, correspondiente a 4.41 por cada 100.000 habitantes de 15 años o más. La elección de esta estimación obedece a que el tamaño poblacional de Bogotá puede ser representativo de la población Colombiana porque la capital presenta una alta migración de varias zonas del país y además es la ciudad con mayor población (Toro J S. O., 2007), adicionalmente, las prevalencias de EM estimadas para varios departamentos del país oscilan entre 1.48 y 4.98 calculadas a partir del método de captura y recaptura el cual tiende a subestimar las prevalencias (Sanchez J A. C.-B., 2000), indicando que una prevalencia nacional de EM del 3.05 x 100.000 (Ojeda E, 2013) subestima la prevalencia del país.
2. Refinamiento de la población con esclerosis múltiple en Colombia según la tipología requerida:



- a. Población objetivo con esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión:  
Corresponde al porcentaje de pacientes con EM de este tipo en Colombia de acuerdo a Ojeda (2013) que es del 71.7% aplicado al población definida en el paso (1)
  - b. Población objetivo con esclerosis múltiple secundaria progresiva: Debido a que no se encuentra disponible una participación para este tipo de EM para el país (en Ojeda (2013) se presenta el porcentaje de pacientes con todas las EM progresivas unificadas), entonces se asumirá que el porcentaje de pacientes con EM de este tipo estimado en Toro (2007) para Bogotá es similar a la del país. Así el porcentaje de pacientes con EM secundaria progresiva será del 6.4% aplicado al población definida en el paso (1)
3. Finalmente la población objetivo con refinamiento corresponde a la suma de las poblaciones del paso (2)

#### Tratamientos:

##### **INTERFERÓN BETA 1A - AVONEX, REBIF:**

Es una proteína glicosilada producida mediante tecnología ADN recombinante empleando ovario de hámster chino genéticamente modificado, la secuencia aminoácida es idéntica a la del interferón natural y pertenece a la clase de medicamentos inmunomoduladores. Se usa en formas recurrentes de esclerosis múltiple con el fin de reducir la progresión de la incapacidad física y disminuir la frecuencia de los efectos clínicos y es un agente de primera línea.

##### DOSIS

Avonex: Para esclerosis múltiple remitente-recurrente y secundaria progresiva con disfunciones neurológicas recurrentes, la dosis recomendada corresponde a 30 mcg / 0,5 mL una vez por semana.

Rebif, Rebif Rebidose: el tratamiento se recomienda iniciando con tres dosis durante dos semanas, el tiempo entre dosis debe ser mínimo 48 horas.

Dosis: 44 mcg/0,5mL 3 veces por semana:

Dosis inicial: 8.8 mcg 3 veces por semana durante dos semanas

Dosis intermedia: 22 mcg 3 veces por semana durante dos semanas

Dosis final: 44 mcg 3 veces por semana

##### **INTERFERÓN BETA 1B - BETA FERON:**

Es una proteína no glicosilada producida mediante tecnología ADN recombinante empleando una cepa de Escherichia coli. Se usa como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente

recidivante (al menos dos ataques en los últimos dos años de disfunción neurológica con recuperaciones totales o parciales) y esclerosis múltiple secundaria progresiva reduciendo la frecuencia de las recaídas y se considera un agente de primera línea.

DOSIS: 0.25 mg/mL cada dos días. Para el tratamiento de esclerosis múltiple recurrente se sugiere iniciar el tratamiento gradualmente con 0.0625 mg / 0.25mL e incrementar 0.0625 mg durante dos semanas hasta alcanzar la dosis recomendada. Para el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva se sugiere iniciar el tratamiento con 0.125 mg / 0.25mL durante dos semanas y posteriormente suministrar la dosis recomendada.

#### **ACETATO DE GLATIRAMER – COPAXONE:**

Es una combinación de cuatro aminoácidos con propiedades inmunomoduladoras: L-ácido glutámico L-alanina L-tirosina y L-lisina. Se usa principalmente como tratamiento de la esclerosis múltiple remitente reduciendo la progresión de las lesiones nerviosas del paciente, es considerado un agente de primera línea y su efecto es comparable con el interferón beta 1b pero con menos efectos secundarios

DOSIS: 20g / mL diariamente

#### **NATALIZUMAB – TYSABRI:**

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal con propiedades inmunosupresoras que se categoriza como agente de segunda línea y se emplea para tratar esclerosis múltiple remitente-recurrente y secundaria progresiva muy activa, se recomienda usar después de tratamientos con interferones o acetato de glatiramer con elevada actividad de la enfermedad o en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente de evolución rápida.

DOSIS: 300 / 15 mL durante 1 hora cada 4 semanas

#### **FINGOLIMOD – GILENYA:**

Es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato que disminuye la acción de las células inmunitarias que pueden provocar daños en los nervios, se recomienda su uso en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente grave y de rápida evolución, donde el resultado del tratamiento con interferones beta no es satisfactorio.

DOSIS: una cápsula (0,5 mg) una vez al día

- *Horizonte temporal*

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

- *Perspectiva*

La perspectiva de este AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

- *Costos y métodos de costeo*

La estimación de costos se realizó de la siguiente forma:

- a) Búsqueda de los medicamentos en las circulares de tope de precios de medicamentos expedidas por el Ministerio de Salud, comenzando la búsqueda desde la circular más reciente y determinando el precio de acuerdo a la presentación del medicamento.
- b) Búsqueda de los precios de medicamentos en el SISMED durante el año 2012 estableciendo los siguientes filtros: tipo de precio- venta, tipo de entidad – LAB y canal – institucional. En caso de no encontrarse resultados para LAB se consideró mayoristas (MAY) y si no se encontraba en el canal institucional se consideró comercial (COM)
- c) El precio base se estableció como el promedio ponderado de los precios promedio del SISMED para el medicamento establecido según la cantidad vendida. Los precios máximos y mínimos (análisis de sensibilidad) se determinan como el promedio ponderado según la cantidad vendida de los precios máximos y mínimos reportados en el SISMED respectivamente.

## INTERFERON BETA 1A

Debido a que el tratamiento con interferón beta 1a es diferente según los medicamentos empleados (Avonex o Rebif), se realiza la estimación de costos separadamente.

### 1. INTERFERON BETA 1A - AVONEX

El tratamiento con este medicamento es de 30 mcg / 0,5 mL una vez por semana durante el período de efectividad del mismo, se disponen de dos presentaciones de 30 mcg / 0,5 mL con 1 y 4 unidades respectivamente. Se establecen la estimación de costos para cada presentación, del tratamiento de un año para una persona y el costo por dosis mínima para cada presentación, el cual es equivalente. Se considera para el ingreso de la información en el PAI la

presentación de 4 unidades al completar el tratamiento de un mes.

Interferón beta 1ª - Avonex						
Tratamiento	Dosis	Tiempo	Nombre	Recomendación		
1	30 mcg/0.5mL	Semana	Avonex	EM remitente y EM secundaria progresiva con disfunciones neurológicas recurrentes - agente de primera línea		
Precios del mercado						
Nombre	Presentación	CUM	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	Fuente costos
Avonex	30 mcg/0.5mL x 1	19977936	471.594	471.594	471.594	Circular 05 de 2013 - sismed no reporta con los filtros establecidos
Avonex	30 mcg/0.5mL x 4	19977936	1.886.375	1.886.375	1.886.375	
Precios del tratamiento anual						
Nombre	Presentación	Nro presentaciones	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	
Avonex	30 mcg/0.5mL x 1	52	24.522.888	24.522.888	24.522.888	
Avonex	30 mcg/0.5mL x 4	13	24.522.875	24.522.875	24.522.875	
Precios dosis mínima con un tratamiento anual						
Nombre	Presentación	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)		
Avonex	30 mcg/0.5mL x 1	15.719,80	15.719,80	15.719,80		
Avonex	30 mcg/0.5mL x 4	15.719,79	15.719,79	15.719,79		

## 2. INTERFERON BETA 1A - REBIF

El tratamiento con este medicamento es de 132 mcg / 0,5 mL una vez por semana durante el período de efectividad del mismo, se disponen de once Presentaciones con diferente concentración (11, 22, 44, 66 y 132 mcg) y número de unidades 30 mcg / 0,5 mL con 1 y 4 unidades respectivamente. Se establecen la estimación de costos para cada presentación, del tratamiento de un año para una persona y el costo por dosis mínima para cada presentación, el cual es equivalente. Se considera para el ingreso de la información en el PAI la presentación 132 mcg / 0,5 mL de 4 unidades al completar sin excedentes el tratamiento.

### Interferón beta 1a - Rebif

Tratamiento	Dosis	Tiempo	Nombre	Recomendación		
2	132 mcg/0.5mL	Semana	Rebif	EM remitente y EM secundaria progresiva con disfunciones neurológicas recurrentes - agente de primera línea		
Precios del mercado						
Nombre	Presentación	CUM	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	Fuente costos
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 12	19900426-3	2.767.323	2.767.323	2.767.323	Circular 05 de 2013 - SISMED no reporta
Rebif	132 mcg/0,5 mL x 4	20013593-1	2.767.323	2.767.323	2.767.323	
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 3	19900028-1	345.915	345.915	345.915	Circular 05 de 2013 - SISMED no reporta con los filtros establecidos
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 1	19900028-2	115.305	115.305	115.305	
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 12	19900028-3	1.018.484	1.051.026	1.028.841	SISMED, no supera tope
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 16	19900028-4	1.844.882	1.844.882	1.844.882	Circular 05 de 2013 - SISMED no reporta
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 1	19900426-1	230.610	230.610	230.610	
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 3	19900426-3	691.831	691.831	691.831	
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 16	19900426-4	3.689.764	3.689.764	3.689.764	
Rebif	66 mcg/1,5 mL x 4	20013594-1	1.383.662	1.383.662	1.383.662	
Rebif	11 mcg	224764-1	57.653	57.653	57.653	Circular 05 de 2013 - SISMED no reporta con los filtros establecidos
Precios del tratamiento 1 anual 1 persona						
Nombre	Presentación	Nro Presentaciones	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 12	13	35.975.199	35.975.199	35.975.199	
Rebif	132 mcg/1,5 mL x 4	13	35.975.199	35.975.199	35.975.199	
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 3	104	35.975.160	35.975.160	35.975.160	
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 1	312	35.975.160	35.975.160	35.975.160	
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 12	26	26.480.577	27.326.671	26.749.854	
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 16	20	36.897.640	36.897.640	36.897.640	
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 1	156	35.975.160	35.975.160	35.975.160	

Rebif	44 mcg/0,5 mL x 3	52	35.975.21 2	35.975.212	35.975.212
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 16	10	36.897.64 0	36.897.640	36.897.640
Rebif	66 mcg/1,5 mL x 4	26	35.975.21 2	35.975.212	35.975.212
Rebif	11 mcg	624	35.975.47 2	35.975.472	35.975.472

Precios dosis mínima con un tratamiento anual

<i>Nombre</i>	<i>Presentación</i>	<i>Costo mínimo (sensib)</i>	<i>Costo máximo (sensib)</i>	<i>Costo promedio (base)</i>
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 12	7.571	7.571	7.571
Rebif	132 mcg/1,5 mL x 4	5.241	5.241	5.241
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 3	10.482	10.482	10.482
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 1	10.482	10.482	10.482
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 12	7.716	7.962	7.794
Rebif	22 mcg/0,5 mL x 16	10.482	10.482	10.482
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 1	7.862	7.862	7.862
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 3	7.787	7.787	7.787
Rebif	44 mcg/0,5 mL x 16	7.487	7.487	7.487
Rebif	66 mcg/1,5 mL x 4	10.482	10.482	10.482
Rebif	11 mcg	10.482	10.482	10.482

## INTERFERON BETA 1B

Para el tratamiento con interferón beta 1b se emplea el medicamento Betaferón con única presentación coincidente con la dosis recomendada: 250 mcg/mL x1. Para la estimación de costos se consideran los topes de la circular 05 de 2013 porque los precios reportados del SISMED los superan.

Interferón beta 1b						
Tratamiento	Dosis	Tiempo	Nombre	Recomendación		
1	250 mcg/mL	Cada dos días	Betaferon	EM remitente y EM secundaria progresiva - agente de primera línea		
Precios del mercado						
Nombre	Presentación	CUM	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	Observación
Betaferon	250 mcg/mL x1	202595-1	130.966	130.966	130.966	Costos de circular 05 de 2013 porque con SISMED se superan topes de precio
Precios del tratamiento anual 1 persona						
Nombre	Presentación	Nro Presentaciones	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	
Betaferon	250 mcg/mL x1	183	23.966.778	23.966.778	23.966.778	

## ACETATO DE GLATIRAMER

Para el tratamiento con acetato de glatiramer se emplea el medicamento Copaxine con única presentación coincidente con la dosis recomendada: 20 mg/mL con 28 unidades. Para la estimación de costos se consideran los precios reportados del SISMED porque no superan los topes del precio del medicamento.

Acetato de glatiramer (Glatiramero)						
Tratamiento	Dosis	Tiempo	Nombre	Recomendación		
1	20 mg/mL	diario	Copaxone	EM remitente - agente de primera línea		
Precios del mercado						
Nombre	Presentación	CUM	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	Observación
Copaxone	20 mg/mL x 28	19995178-1	3.299.996	3.300.000	3.299.999	Costos del SISMED porque no superan topes de precios de circulares
Precios del tratamiento anual 1 persona						
Nombre	Presentación	Nro Presentaciones	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	
Copaxone	20 mg/mL x 28	14	46.199.944	46.200.000	46.199.988	



## NATALIZUMAB

Para el tratamiento con natalizumab se emplea el medicamento Tysabri con única presentación coincidente con la dosis recomendada: 300 mg/ 15mL x1 unidad. Para la estimación de costos se consideran los precios reportados en la circular 04 del 2013 porque los precios reportados en el SISMED superan los toques del precio del medicamento.

Natalizumab						
Tratamiento	Dosis	Tiempo	Nombre	Recomendación		
1	300 mg/ 15 mL	mensual	Tysabri	EM remitente grave o secundacia progresiva - agente de segunda línea		
Precios del mercado						
Nombre	Presentación	CUM	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	Observacion
Tysabri	300 mg/ 15 mL x1	20006016-1	3.564.080	3.564.080	3.564.080	Costos de la circular 04 2013 porque SISMED supera topes de precios
Precios del tratamiento anual 1 persona						
Nombre	Presentación	Nro Presentaciones	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	
Tysabri	300 mg/ 15 mL x1	12	42.768.960	42.768.960	42.768.960	

## FINGOLIMOD

Para el tratamiento con fingolimod se emplea el medicamento Gilenya con única presentación coincidente con la dosis recomendada: 0,5 mg/ 15mL en blíster de 28 unidades. Para la estimación de costos se consideran los precios reportados en el SISMED porque no superan los topes del precio del medicamento.

Fingolimod						
Tratamiento	Dosis	Tiempo	Nombre	Recomendación		
1	1 capsula (0,5 mg)	una vez diaria	Gilenya	EM remitente grave y EM secundaria progresiva - agente de segunda línea		
Precios del mercado						
Nombre	Presentación	CUM	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	Observación
Gilenya	Blister x 28	20032912-1	5.363.041	5.363.041	5.363.041	Costos del SISMED porque no supera topes de las circulares
Precios del tratamiento anual						
Nombre	Presentación	Nro Presentaciones	Costo mínimo (sensib)	Costo máximo (sensib)	Costo promedio (base)	
Gilenya	Blister x 28	14	75.082.578	75.082.578	75.082.578	

## Modelo

Para la estimación de la participación en el mercado se determinó de acuerdo a la cantidad de unidades vendidas en el SISMED en el último año disponible: 2013. Con el fin de considerar los datos más actuales de ventas, y los filtros definidos en la anterior etapa de estimación de costos (ventas, laboratorio, institucional y en casos de no reporte incluye mayoristas).

Se determina la cantidad vendida en el período para cada medicamento, unificando la unidad de medida y las presentaciones (concentración y unidades por presentación). Posteriormente se estiman el número de personas atendidas con el tratamiento como el cociente entre la dosis total vendida en el período y las dosis del tratamiento para una persona en el período. Finalmente, la participación en el mercado está dada por la proporción del número estimado de personas atendidas con la tecnología de la población objetivo refinada, como se muestra a continuación:

Año 2013	Total dosis vendida	Unidad dosis	Dosis de tratamiento en el periodo
Anovex	256530,0	mcg	1560
Rebif	579392,0	mcg	6864
Betaferon	1228750,0	mcg	45000
Coparaxone	161761,6	mg	7300
Tysabri	349500,0	mg	3600
Gilenya	18340,0	mg	182,5

Año 2013	Estima pacientes EM general	Estima Pacientes EM interes	Participación en mercado
Anovex	164,44	128,43	9,0%
Rebif	84,41	65,92	4,6%
Betaferon	27,31	21,33	1,5%
Coparaxone	22,16	17,31	1,2%
Tysabri	97,08	75,82	5,3%
Gilenya	100,49	78,49	5,5%

## Escenarios

Dado que ninguna tecnología se encuentra en el POS, para los escenarios de mercado se estima la adopción de las tecnologías mediante la participación en el mercado en los últimos dos años (2012 y 2011) a partir del SISMED, utilizando como tipo de precio las ventas, como tipo de entidad los laboratorios (en casos de no reporte se incluyen mayoristas) y el canal

institucional.

#### ESCENARIO 1: ADOPCION DE TECNOLOGIA EN 2011

Año 2011	Total dosis vendida	Unidad dosis	Dosis de tratamiento en el periodo	Estima pacientes EM general	Estima Pacientes EM interes	Adopción de tecnología
Anovex	121200,0	mcg	1560	77,7	60,7	4,2%
Rebif	2646864,0	mcg	6864	385,6	301,2	21,1%
Betaferon	9861750,0	mcg	45000	219,2	171,2	12,0%
Coparaxone	188160,0	mg	7300	25,8	20,1	1,4%
Tysabri	182400,0	mg	3600	50,7	39,6	2,8%
Gilenya	168,0	mg	182,5	0,9	0,7	0,1%

#### ESCENARIO 2: ADOPCION DE TECNOLOGIA EN 2012

Año 2012	Total dosis vendida	Unidad dosis	Dosis de tratamiento en el periodo	Estima pacientes EM general	Estima Pacientes EM interés	Adopción de tecnología
Anovex	207480,0	mcg	1560	133,0	103,9	7,3%
Rebif	856240,0	mcg	6864	124,7	97,4	6,8%
Betaferon	7521500,0	mcg	45000	167,1	130,5	9,1%
Coparaxone	1138480,0	mg	7300	156,0	121,8	8,5%
Tysabri	431400,0	mg	3600	119,8	93,6	6,6%
Gilenya	9744,0	mg	182,5	53,4	41,7	2,9%

Así los escenarios planteados son:

Tecnología	Participación en mercado	Escenario 1	Escenario 2
Anovex	9,0%	4,2%	7,3%
Rebif	4,6%	21,1%	6,8%
Betaferon	1,5%	12,0%	9,1%
Coparaxone	1,2%	1,4%	8,5%
Tysabri	5,3%	2,8%	6,6%
Gilenya	5,5%	0,1%	2,9%

## RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la siguiente tabla, para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional deberá hacer un esfuerzo financiero entre 15,989 mil y 18,485 mil millones de acuerdo a los supuestos de cada escenario.

### Impacto Presupuestal

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 41,6%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 41,2%
\$ 15.989.042.645,74	\$ 18.485.360.968,21

## REFERENCIAS

- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al (2012). Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*, 366(20), 1870-80.
- Brinkmann V (2009). FTY720 (Fingolimod) in Multiple Sclerosis: Therapeutic Effects in the Immune and the Central Nervous System. *Br J Pharmacol*, 158(5), 1173-82.
- Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al (1987). A Pilot Trial of Cop 1 in Exacerbating-Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 317(7), 408-14.
- Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, et al (2007). Randomized, Double-Blind, Dose-Comparison Study of Glatiramer Acetate in Relapsing-Relapsing MS. *Neurology*, 68(12), 939-44.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS, et al (2001). European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, 49(3), 290-7.
- Chun J and Hartung HP (2010). Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 33(2), 91-101.
- Corona T, R. G. (2006). Multiple Sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology*, 26, 1-3.
- Coyle PK (2012). Pregnancy and Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, 30(3), 877-88.
- Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, et al (2012). Pregnancy and Fetal Outcomes After Glatiramer Acetate Exposure in Patients With Multiple Sclerosis: A Prospective Observational Multicentric Study. *BMC Neurol*, 12, 124.
- Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al (2008). Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008, 71, 766.
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al (2002). Disease Modifying Therapies In Multiple Sclerosis: Report Of The Therapeutics And Technology Assessment Subcommittee Of The American Academy Of Neurology And The MS Council For Clinical Practice Guidelines. *Neurology*, 58,169-78.
- Hale TW, Siddiqui AA, and Baker TE (2012). Transfer of Interferon  $\beta$ -1a into Human Breastmilk. *Breastfeed Med*, 7(2), 123-5.
- Houtchens MK and Kolb CM (2013). Multiple Sclerosis and Pregnancy: Therapeutic Considerations. *J Neurol*, 260(5), 1202-1214.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (2013). Efectividad y seguridad del interferón  $\beta 1a$ , Interferón  $\beta 1a$  recombinante, interferón  $\beta 1b$ , acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod para la prevención de la progresión de la discapacidad en adultos con esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva. Reporte No. 13. Octubre de 2013.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al (2000). Intramuscular Interferon Beta-1a Therapy Initiated During a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med, 343(13), 898-904.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al (1995). Copolymer 1 Reduced Relapse Rate and Improves Disability in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results of a Phase III Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Neurology, 45(7), 1268-76.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al (1998). Extended Use of Glatiramer Acetate (Copaxone) is Well Tolerated and Maintains Its Clinical Effect on Multiple Sclerosis Relapse Rate and Degree of Disability. Neurology, 50(3), 701-8.

Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al (2006). Treatment With Interferon Beta-1b Delays Conversion to Clinically Definite and McDonald MS in Patients With Clinically Isolated Syndromes. Neurology, 2006, 67(7), 1242-9.

Lu E, Wang BW, Guimond C, et al (2013). Safety of Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis in Pregnancy; Current Challenges and Future Considerations for Effective Pharmacovigilance. Expert Rev Neurother, 13(3), 251-61.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, and Weinshenker BG (2000). Multiple Sclerosis. N Engl J Med, 343(13), 938-52.

Ojeda E, D.-C. D.-R.-V. (2013). Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America. Clinical Neurology and Neurosurgery, 115, 381–387.

Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al (2012). Randomized, Comparative Study of Interferon Beta-1a Treatment Regimens in MS: The EVIDENCE Trial. EVIDENCE Study Group. Evidence of Interferon Dose-Response: European North American Comparative Efficacy; University of British Columbia MS/MRI Research Group. Neurology, 59(10), 1496-506.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med, 354, 899-910.

Richman S, Wallace K, Liu S, et al (2012). Pregnancy Outcomes From the Avonex (Interferon Beta-1a) Pregnancy Exposure Registry. Neurology, 78, P06.191.

Romero M, A. C. (2011). Costos de la Esclerosis Múltiple en Colombia. Value Health, 14, S48-S50.

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al (2006). Natalizumab Plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med, 354, 911-23.

Sanchez J, A. C.-B. (2000). Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. Rev Neurol, 31, 1101-1103.

Sanchez J, P. L.-B. (2001). Clinical features of multiple sclerosis in a genetically homogeneous tropical population. Multiple Sclerosis , 7, 227-229.

Tomczyk S and Sperling B (2013). Pregnancy Outcomes in Patients Exposed to Intramuscular Interferon Beta-1a (IM IFN $\beta$ -1a). Neurology, 80, S30.006.

Toro J, C. S. (2013). Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2, 80-89.

Toro J, S. O. (2007). Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. Neuroepidemiology, 8, 33-8.

Weber-Schoendorfer C and Schaefer C (2009). Multiple Sclerosis, Immunomodulators, and Pregnancy Outcome: A Prospective Observational Study. Mult Scler, (9), 1037-42.