

Análisis de impacto presupuestal de riluzol para Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

Grupo desarrollador

Grupo de Investigación en Economía de la Salud (GIES), Universidad de Cartagena – Fundación Salutia

Autores

Nelson Rafael Alvis Guzmán. MD, MSP, Ph.D. Director del GIES.

Josefina Zakzuk Sierra. MD, Ph.D.

Pablo Miranda Machado. MD, M.Sc.

María Carrasquilla Sotomayor. Eco. Esp.

Nelson Alvis Zakzuk. Eco. M.Sc (e).

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.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) (1), también conocida como la Enfermedad de Charcot en Francia o de Lou Gehrig en Estados Unidos, es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, de rápida evolución e inexorablemente fatal, caracterizada por una progresiva degeneración de las neuronas motoras en la corteza cerebral (neuronas motoras superiores), tronco del encéfalo y médula espinal (neuronas motoras inferiores).

El diagnóstico de la ELA es principalmente clínico y también electrofisiológico. La Federación Mundial de Neurología estableció los criterios diagnósticos conocidos como criterios de El Escorial (1990) y los criterios de Arlie (1998).

Riluzol está recomendado por la Asociación Americana de Neurología (ANA - 2009) y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS - 2012), por evidencia nivel A o por opinión de expertos, para el tratamiento de ELA, lo más oportuno posible luego del diagnóstico, en cualquiera de las categorías según los Criterios de El Escorial para el diagnóstico de ELA, independiente del tiempo de presencia de los síntomas, capacidad vital forzada con o sin traqueostomía (2-6).

Este estudio tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación del riluzol al Plan Obligatorio de Salud (POS) para el tratamiento de ELA.

TRATAMIENTO ACTUAL

Actualmente el riluzol no se encuentra cubierto por el Plan Obligatorio de Salud (POS).

TECNOLOGÍA EVALUADA

El Riluzol (2-amino-6-(trifluoromethoxy) benzothiazole) fue descubierto a principio de la década de los 80. Se obtuvo la primera aprobación regulatoria el 12 de diciembre de 1995 por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos. En la actualidad se comercializa en alrededor de 80 países y se calcula que 114.872 pacientes por año lo consumen en el mundo [2, 7, 8].

INSUMOS Y MÉTODOS

En Colombia no existen publicaciones de GPC de ELA, ni del Ministerio de Salud, ni de la Asociación Colombiana de Neurología (ACN), ni de la Asociación Colombiana de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ACELA).

Se realizó una revisión de la literatura especializada en las bases de datos Medline a través de PubMed, Cochrane a través de Ovid, Lilacs, Scielo y Google Académico, para la búsqueda de datos epidemiológicos de ELA y de datos sobre la eficacia y seguridad de Riluzol, utilizando los siguientes términos de búsqueda:

- **Medline (a través de PubMed):** ((prevalence OR incidence)) AND (amyotrophic lateral sclerosis OR motor neuron disease)
- **Cochrane (a través de OVID):** ((prevalence OR incidence)) AND (amyotrophic lateral sclerosis OR motor neuron disease)
- **Scielo:** Esclerosis Lateral Amiotrófica
- **Lilacs:** Esclerosis Lateral Amiotrófica
- **Google Académico:** Esclerosis Lateral Amiotrófica

En varios estudios encontrados se reporta que la ELA es una enfermedad poco común. Representa el 85% de las enfermedades de la neurona motora en adultos. Su incidencia y prevalencia global oscilan entre 0.6 a 5.0 por 100.000 y 1.6 a 11.3 por 100.000, respectivamente. Se identificaron algunos datos de países de Latinoamérica (Uruguay = prevalencia cruda 1.9 por 100.000 e incidencia cruda de 1.3 por 100.000; Costa Rica = incidencia 0.97 por 100.000; Argentina = incidencia cruda 3.17 por 100.000, incidencia ajustada por edad 2.23 por 100.000 y prevalencia de punto 8.86 por 100.000; México = prevalencia 0.8 por 100.000; Cuba = prevalencia 0.04 por 1000). La prevalencia aumenta con la edad y alcanza el máximo pico entre los 40 y 75 años, es más común en pacientes de edades avanzadas y rara en jóvenes. Es más frecuente en hombres con una razón 1.2:1 a 2.6:1, pero esta diferencia desaparece en mayores de 70 años [1, 13-19]. La mayoría fallece por insuficiencia respiratoria o neumonía por aspiración en un plazo de 2 a 5 años (sobrevivida aproximada de 3 años tras el diagnóstico), aunque en el 10% de los casos la supervivencia es superior [8, 20].

Se realizó búsqueda en SISPRO por diagnóstico principal ELA. No existe un código CIE-10 específico de ELA. El diagnóstico que más se acerca es "enfermedades de las neuronas motoras" (código CIE-10 G122). Se identificaron 1661 personas atendidas con este diagnóstico en el año 2012. Se identificaron 209 personas atendidas con este código, identificados como diagnóstico confirmado nuevo.

La ELA es una enfermedad que se presenta en adultos. Se realizó filtro de personas atendidas mayores de 18 años con este código diagnóstico y por tipo de diagnóstico (impresión diagnóstica, confirmado nuevo, confirmado repetido y no definido). Se identificaron 1390 personas atendidas mayores a 18 años con el código G122. 180 personas atendidas mayores de 18 años con este código fueron marcadas con el tipo de diagnóstico confirmado nuevo. Teniendo en cuenta las proyecciones de población del DANE, el total proyectado de personas mayores de 18 años es de 31.590.796 en 2013. Con base en esta población y en los datos obtenidos en el SISPRO, asumiendo que las personas atendidas mayores de 18 años con el diagnóstico de enfermedades de las neuronas motoras corresponden a ELA y que los diagnósticos marcados como confirmado nuevo representan los casos nuevos de ELA; la

prevalencia de ELA en Colombia se estima en 4.4 casos por 100.000 y la incidencia se estima en 0.56 casos por 100.000.

Población con la condición de salud: Teniendo en cuenta que la información de SISPRO está basada en los registros con el código G122 correspondiente al diagnóstico de enfermedades de las neuronas motoras y que no necesariamente corresponden al diagnóstico específico de ELA; y que la variabilidad de los hallazgos clínicos en las etapas tempranas de la ELA y la falta de un marcador biológico absoluto hace el diagnóstico difícil y compromete la certeza del diagnóstico en la práctica clínica, los experimentos terapéuticos y cualquier otro propósito de investigación, estos pueden considerarse factores que contribuyan a subestimar el número real de casos nuevos y prevalentes de ELA en Colombia. Con base a esta información, se decide tomar el dato promedio de la prevalencia e incidencia global y de Latinoamérica [1, 13-19]. La incidencia y prevalencia global oscilan entre 0.6 a 5.0 por 100.000 y 1.6 a 11.3 por 100.000, respectivamente. En Latinoamérica, la incidencia y prevalencia oscila entre 0.97 a 3.17 por 100.000 y 0.8 a 8.8 por 100.000, respectivamente. Por lo tanto, se asume una prevalencia e incidencia de ELA en Colombia de 5 casos por 100.000 y 2 casos por 100.000, respectivamente.

Población refinada: con relación a la población objeto de la nueva tecnología, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- No se cuenta con datos del porcentaje de pacientes con ELA en Colombia. Se asume una prevalencia e incidencia de ELA en Colombia de 5 casos por 100.000 y 2 casos por 100.000, respectivamente, al promediar los datos globales y de Latinoamérica [1, 13-19].
- La ANA y la EFNS recomiendan, basados en la evidencia científica, el uso de Riluzol 50 mg dos veces al día, en pacientes con ELA definitiva o probable, con síntomas presentes, por menos de cinco años, capacidad vital forzada mayor del 60 % de lo predicho y sin traqueostomía. Se debe iniciar tan pronto como sea posible después del diagnóstico e independientemente de la predisposición familiar, todos los pacientes con enfermedad sintomática de la neurona motora que además lleven mutación en el gen SOD1. Las expectativas realistas para los efectos del tratamiento y los efectos secundarios potenciales deben ser discutidos con el paciente y los cuidadores [2-6]. No se cuenta con datos del porcentaje de pacientes con ELA en Colombia que cumplan con estas características.
- La recomendación de uso de Riluzol en pacientes con sospecha de ELA o posible ELA, síntomas presentes por más de 5 años, capacidad vital forzada menor del 60% y con traqueostomía, se basa en opinión de expertos, pero no hay evidencia que lo

respalde[2-6]. No se cuenta con datos del porcentaje de pacientes con ELA en Colombia que cumplan con estas características.

- El Riluzol no se debe usar en niños y adolescentes, embarazadas y personas con insuficiencia renal o hepática, según los prospectos de la Agencia Europea de Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) [12].
- No se tienen datos de la prevalencia de embarazo, insuficiencia renal o hepática en pacientes con ELA en Colombia. Según el informe "Situación de la Enfermedad Renal Crónica en Colombia 2009", la prevalencia bruta de Enfermedad Renal Crónica en Colombia es 0.87%. Sin embargo, en Colombia esta cifra es relativamente baja, lo que podría deberse a que los estadios tempranos de ERC son usualmente asintomáticos, con frecuencia no detectados y subestimados, por la falta de detección precoz con el consiguiente subregistro de información. Se realizó búsqueda en SISPRO y se identificaron 62.796 casos identificados con diagnósticos correspondientes a Enfermedades del Hígado.
- La mayoría de los pacientes con ELA fallecen por insuficiencia respiratoria o neumonía por aspiración en un plazo de 2 a 5 años (sobrevivida aproximada de 3 años tras el diagnóstico), aunque en el 10% de los casos la supervivencia es superior [10, 11]. Riluzol es eficaz y efectivo para prolongar el tiempo de supervivencia de 2 a 3 meses en un periodo de 12 a 18 meses de seguimiento en estudios controlados y hasta 21 meses en un periodo de 5 a 10 años en estudios no controlados [5, 6].
- Con respecto a los eventos adversos, la alteración de las pruebas de función hepática (frecuencia 10%) es el evento adverso más importante, por su asociación directa con la necesidad de suspensión del tratamiento con Riluzol y se asumió la determinación de los niveles de transaminasas séricas cada mes, durante los 3 primeros meses del tratamiento y cada 3 meses durante el resto del primer año como procedimiento de detección, según la información recomendada en los prospectos de la Agencia Europea de Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)[12].

Decisión:

- No todos los pacientes con ELA tienen diagnóstico definitivo o probable por la variabilidad de los hallazgos clínicos en las etapas tempranas de la ELA y la falta de un

marcador biológico absoluto. No se cuenta con datos del porcentaje de pacientes con ELA en Colombia que cumplan con las características recomendadas para el uso de Riluzol.

- La prevalencia de ELA aumenta con la edad y alcanza el máximo pico entre los 40 y 75 años, es más común en pacientes de edades avanzadas y rara en jóvenes. La Enfermedad Renal Crónica y las Enfermedades del Hígado son más frecuentes en las mismas edades. No se tienen datos de la prevalencia de embarazo, insuficiencia renal o hepática en pacientes con ELA en Colombia.
- La mayoría de los pacientes con ELA fallecen por insuficiencia respiratoria o neumonía por aspiración en un plazo de 2 a 5 años (sobrevivida aproximada de 3 años tras el diagnóstico).

Con base a esta información, no se puede asumir que el 100% de los pacientes con ELA tienen indicación de uso de Riluzol. Ante la ausencia de datos para Colombia, teniendo en cuenta las recomendaciones basadas en la evidencia, las contraindicaciones del Riluzol y la supervivencia de los pacientes con ELA, se asume que el 50% de los pacientes lo conforman el grupo que no tiene diagnóstico confirmado de ELA (sospecha o posible ELA), síntomas presentes por más de 5 años, capacidad vital forzada menor del 60% y con traqueostomía; en los que no hay evidencia que soporte el uso de riluzol. También se asume que en este grupo están los pacientes que tienen alguna contraindicación para el uso de riluzol.

Por lo tanto, se asume que la población objetivo de la nueva tecnología la conforman los pacientes con diagnóstico definitivo o probable de ELA, con síntomas presentes por menos de 5 años, capacidad vital forzada mayor del 60 % de lo predicho, sin traqueostomía y sin contraindicación para el uso de riluzol. Se asume una población objetivo de la nueva tecnología del 50%.

- Tratamiento

Tecnología Actual: Ninguna terapia farmacológica.

Nueva Tecnología: Riluzol 100 mg día (Presentación: Tabletas 50 mg) [12].

- 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

Se tomó como referencia el precio de la circular 4 de 2012, para obtener el precio mínimo se realizó el siguiente procedimiento:

Se realizó la búsqueda de códigos CUM de Riluzol en las bases de datos de registros vigentes del INVIMA. Los códigos CUM obtenidos, se buscaron en la base de datos del SISMED enero 2012 a diciembre 2012.

Se encontró solo un medicamento con los códigos CUM de Riluzol con información de precios de venta del laboratorio para el canal institucional. Para estimar los costos de la tecnología se tomó solo el precio mínimo.

Tabla 1. Descripción del medicamento

Medicamento	Presentación	Principio activo	CUM
Rilutek tabletas x 50mg	Cajas con 56 tabletas en blísteres de pvc opaco aluminio	Riluzol	206956

Tabla 2. Precios del riluzol

Tecnología	Precio por mg	Precio Mínimo por mg	Precio Máximo por mg
Riluzol	\$ 591,55	\$ 528,17	\$ 591,55

- Modelo

Datos del modelo

- Población objeto del análisis: Personas de ambos sexos, de todas las edades.
- Prevalencia de ELA: 5 casos por 100.000.
- Incidencia de ELA: 2 casos por 100.000
- Población objetivo (porcentaje de la población objeto de la nueva tecnología): 50%
- Dosis por unidad de dispensación: 50 mg.
- Duración del tratamiento: 2 veces al día por 12 meses.
- Costos de tratamiento: Costo por mg= Precio mínimo (\$528,2), precio medio (\$591,55), precio máximo (\$591,55).
- Eventos adversos: alteración de la función hepática. Se determina mediante exámenes de transaminasas.
- Frecuencia de eventos adversos: 6 veces al año.
- Costos eventos adversos: 6 exámenes de transaminasas al año cuestan \$205.146

Escenarios:

Tabla 3. Porcentaje de participación de las tecnologías

	Escenario 1			Escenario 2		
Tecnología	Año 1	Año 2	Año 3	Año 1	Año 2	Año 3
Riluzol	30%	40%	50%	50%	50%	50%

Se asume que ante la entrada de este medicamento al POS, en el primer año un 30% de la población objeto recibiría la tecnología, y este porcentaje se podría incrementar con el tiempo.

Los escenarios planteados fueron definidos por un grupo de expertos en el área de la economía de la salud, liderado por el Dr. Nelson Alvis Guzmán, médico y cirujano, magíster en salud pública y doctor en economía de la salud; y el Dr. Martin Romero Prada, médico y cirujano, magíster en economía de la salud y candidato a doctor en salud pública.

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la tabla 4, para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional deberá hacer un esfuerzo financiero entre 9 mil y 16 mil millones de acuerdo a los supuestos de cada escenario.

Tabla 4. 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 30%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 50%
\$ 9.933.245.228,88	\$ 16.555.408.714,80

REFERENCIAS

1. Arpa Gutierrez, J. and Cols, Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Sanidad, 2009. Ministerio de Sanidad y Consumo(España).
2. Martinez, J., Riluzol: revisión, consejos y puntos prácticos en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Acta Neurol Colomb, 2007. 23: p. S28-S32.
3. Andersen, P.M., et al., EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 2012. 19(3): p. 360-75.
4. Andersen and PM., EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. European Journal of Neurology, 2005. 12: p. 921-938.
5. Miller, R.G., et al., Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2009. 73(15): p. 1218-26.
6. Miller, R.G., et al., Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2009. 73(15): p. 1227-1233.
7. Standaert DG, Y.A., Goodman L, Gilman A., Treatment of Central Nervous System Degenerative Disorders. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2006. Chapter 20(11 ed).
8. Granados, A., G. Torres, and R. Pardo, Esclerosis lateral amiotrófica. Una revisión crítica sobre su tratamiento con riluzole. Acta Neurol Colomb, 2007. 23: p. S33-S40.
9. Segura, T., Dianas Farmacológicas en las Enfermedades neurodegenerativas. Rev Neurol, 2003. 36(11): p. 1047-1057.
10. Miller, R.G., J.D. Mitchell, and D.H. Moore, Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev, 2012. 3: p. CD001447.
11. Miller, R.G., et al., Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD001447.
12. EMA, Rilutek. Anexo I - Ficha Técnica o Resumen de las Características del producto, 1996. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000109/WC500056586.pdf.
13. Peña, M. and F. Ortiz, Parámetros de cuidado para el paciente con esclerosis lateral

- amiotrófica. Acta Neurol Colomb, 2007. 23: p. S2-S15.
14. Chio, A., et al., Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. Neuroepidemiology, 2013. 41(2): p. 118-30.
 15. Díaz, N.G., E.E. Barrios, and C.E. Chávez, Esclerosis lateral amiotrófica. Monografía. 2003.
 16. Rodríguez-Paniagua, P., I. Salas-Herrera, and M. Cartín-Brenes, Incidencia de esclerosis lateral amiotrófica en Costa Rica. Acta Médica Costarricense, 2007. 49(1): p. 33-37.
 17. Bettini, M., et al., Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in an HMO of Buenos Aires, Argentina. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2013.
 18. Rodríguez, A.L.R., et al., Bases biológicas y patobiológicas humanas de la esclerosis lateral amiotrófica. Universitas Médica, 2006. 47(1).
 19. Díaz Novás, J. and M. Avila Díaz, Prevalencia e incidencia de algunos problemas de salud. Revista Cubana de Medicina General Integral, 1995. 11(2): p. 180-185.
 20. Osama O. Zaidat, A.J.L., El pequeño libro negro de Neurología. 2003.