



Análisis de costo-efectividad del ácido valproico y
topiramato para el tratamiento preventivo de la
migraña en Colombia

Diciembre de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Osorio, Diana. Economista. MSc (c) en Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Prieto, Laura. MD, especialista en Epidemiología, MSc (c) en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Moreno, Mabel. Especialista en estadística, MSc (c) en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores: Joe Fernando Muñoz, Hernán Francisco Bayona, Liliana Becerra y Mabel Moreno por sus valiosos aportes en las diferentes etapas de la elaboración de esta evaluación económica.

Revisión por pares

Mejía, Aurelio. Economista, MSc en Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación económica se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Contrato 243 de 2016.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación económica.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de esta evaluación, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Osorio, D. Prieto, L y Moreno, M. Análisis de costo-efectividad del ácido valproico y topiramato para el tratamiento preventivo de la migraña en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 A # 91 – 91. La Castellana
Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

subdireccion.etes@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2016.

1. Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CUM	Código Único de Medicamentos
EE	Evaluación económica
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IHS	International Headache Society
ISS	Instituto de Seguros Sociales
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
POS	Plan Obligatorio de Salud
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de información de Precios de Medicamentos
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social

Resumen

Problema de investigación	Analizar los costos y la efectividad de topiramato, ácido valproico/valproato de sodio, metoprolol, propranolol, amitriptilina, flunarizina, candesartán, venlafaxina para tratamiento preventivo de migraña.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes mayores de 18 años con indicación de tratamiento preventivo.
Intervención y comparadores	Intervención: ácido valproico y topiramato Comparadores: metoprolol, propranolol, flunarizina, amitriptilina, venlafaxina, y candesartán.
Horizonte temporal	1 año
Perspectiva	Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
Tasa de descuento	No aplica
Estructura del modelo	Árbol de decisión
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Reporte de efectividad y seguridad del IETS Revisiones sistemáticas de literatura
Desenlaces y valoración	El desenlace es respuesta al tratamiento, entendida como la disminución en más del 50% de episodios de migraña al mes.
Costos incluidos	Costo de los medicamentos Costo de procedimientos
Fuentes de datos de costos	SISMED Manual tarifario ISS 2001
Resultados del caso base	En el escenario del caso base, el medicamento que presenta una mejor relación entre costos y efectividad es la flunarizina.
Análisis de sensibilidad	Los análisis de sensibilidad y el diagrama de tornado mostraron que las variables con mayor impacto sobre las estimaciones de costo-efectividad son el costo de episodios agudos, la probabilidad de pasar a migraña crónica y en menor proporción el costo del cambio de tratamiento.
Conclusiones y discusión	Flunarizina parece ofrecer una mejor relación entre costos y efectividad respecto a sus comparadores.

Introducción

El análisis de costo-efectividad del ácido valproico y topiramato, para el tratamiento preventivo de pacientes con migraña en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

La migraña es una condición neurológica altamente prevalente, que genera un impacto importante en la calidad de vida relacionada con la salud; se asocia con discapacidad funcional, que afecta tanto aspectos de la vida social y familiar como aspectos académicos y ocupacionales, generando pérdidas de productividad significativas y, por ende, una carga socioeconómica considerable (1-3). Ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las 20 primeras causas de discapacidad en el mundo (4) y según el estudio de carga de enfermedad global del año 2010 (5), la migraña representa la octava causa, en términos de años vividos con discapacidad (AVD).

La migraña es un tipo de cefalea primaria que se manifiesta generalmente entre los 25 y 50 años de edad; afecta con mayor frecuencia a las mujeres, en una relación estimada de 3:1 comparado con hombres (2, 6) y presenta un componente hereditario importante, reportándose en familiares de primer grado, un riesgo de padecer migraña de 1.5 a 4 veces mayor que el de la población general (7, 8). Aunque existe una importante variabilidad en la presentación clínica, la migraña generalmente se caracteriza por episodios de cefalea pulsátil unilateral, asociada a síntomas como náusea, vómito, fotofobia y fonofobia (9).

Se estima una prevalencia entre 3% y 24% en la población mundial (10) y de acuerdo con cifras reportadas para América Latina, en Colombia, 13.8% de las mujeres y 4.8% de los hombres padecen de esta condición (11). De los 4.5 millones de personas que padecen de migraña en el país, aproximadamente 30% requerirían tratamiento preventivo (6). La Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD, por su sigla en inglés), define la migraña crónica como la presencia de cefalea 15 o más días al mes, durante al menos tres meses, de los cuales, al menos ocho, deben cumplir criterios de migraña (12). Las formas crónicas de la migraña se asocian con mayor discapacidad y deterioro de la calidad de vida, en comparación con las formas episódicas (6, 13), lo que genera la necesidad de instaurar terapias preventivas, cuyo objetivo es disminuir la frecuencia de los días de cefalea, la intensidad de los episodios, y la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes (14).

El tratamiento del episodio agudo de migraña, tiene como objetivo disminuir la duración y la intensidad del mismo, restaurar la funcionalidad del paciente y minimizar el uso de medicación de rescate (15). Dentro de las alternativas terapéuticas, se encuentran los agentes antimigrañosos específicos como los triptanes y los ergotamínicos y los agentes no específicos, como los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (9, 16).

Por otro lado, el tratamiento preventivo debe ser considerado en aquellos pacientes en quienes la frecuencia e intensidad de los episodios de cefalea generan un impacto

significativo en la calidad de vida, a pesar del uso adecuado de medicamentos durante el episodio agudo y un adecuado control de factores desencadenantes, o cuando la frecuencia de los episodios es tan alta, que se genera un riesgo importante de sobreuso de medicamentos (14, 17, 18). Se recomienda que la duración del tratamiento preventivo sea de al menos un año, con el propósito de reducir la frecuencia de las crisis en al menos 50%, disminuir su intensidad y duración y limitar la dependencia a la medicación aguda (6).

Los resultados del reporte de efectividad y seguridad sugieren que tanto topiramato como valproato son alternativas terapéuticas efectivas para el tratamiento preventivo de la migraña episódica. La evidencia sugiere ausencia de efectividad clínica de la gabapentina en el tratamiento preventivo de la migraña episódica. La toxina botulínica tipo A presenta efectividad clínica en el tratamiento preventivo de la migraña crónica, pero no en migraña episódica (19).

Teniendo en cuenta las diferencias encontradas en el reporte de efectividad y seguridad elaborado por el IETS (20), las diferencias en costos de estas tecnologías y el hecho de no hacer parte de los contenidos del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC, se consideró pertinente indagar acerca de la relación de costo-efectividad de estas tecnologías para el tratamiento de episodio agudo de migraña desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

La metodología empleada en este informe siguió los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud y el Manual de Participación y Deliberación publicados por el IETS (20,21). A continuación, se presenta la metodología empleada, en donde se enmarca la evaluación económica (EE) en un contexto de salud específico, se describe el modelo analítico y la información de efectividad y seguridad de la tecnología y los costos relacionados. Posteriormente, se presentan los resultados y su interpretación, así como los análisis de sensibilidad realizados. Finalmente se presenta la conclusión, la discusión alrededor de esta, y las principales limitaciones del estudio.

1. Metodología

1.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica diseñada en el formato de la estrategia PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés outcome). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso. Para mayor información al respecto consultar el informe de efectividad y seguridad y el informe de participación, en donde se detallan las reuniones realizadas y los aportes realizados para a la elaboración de esta evaluación económica.

Población objetivo

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.

Intervención

Las tecnologías en salud a evaluar son el ácido valproico y topiramato las cuales se describen a continuación:

Ácido valproico/divalproato de sodio: actúa como neuromodulador, disminuyendo la hiperexcitabilidad del Sistema Nervioso Central (SNC). Incrementa la síntesis e inhibe la degradación (por bloqueo de la GABA transaminasa) del aminoácido inhibitorio γ -aminobutírico (GABA). Además, activa la enzima glutamato decarboxilasa, lo que condiciona una disminución de los niveles cerebrales del aminoácido excitatorio glutamato (18).

Topiramato: actúa como neuromodulador, disminuyendo la hiperexcitabilidad del SNC. Este fármaco tiene varios mecanismos de acción que pueden explicar su acción antimigrañosa. Bloquea los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje, produciendo una disminución de la despolarización sostenida de la membrana y de la liberación de neurotransmisores; adicionalmente, potencia la acción inhibitoria del GABA, actúa como antagonista del glutamato y posee una acción inhibitoria sobre la enzima anhidrasa carbónica que facilita la neurotransmisión inhibitoria (18, 21).

Para este análisis es importante aclarar las razones por las cuales no fueron incluidas las siguientes tecnologías: gabapentina, verapamilo y desvenlafaxina. El análisis de efectividad y seguridad, gabapentina no presenta diferencias significativas frente a placebo en ninguno de los desenlaces evaluados, demostrando ausencia de beneficio clínico en el tratamiento preventivo de la migraña episódica; por lo tanto, no se considera una estrategia terapéutica efectiva para esta indicación. Adicionalmente, a pesar de que el reporte de efectividad y seguridad incluye datos de superioridad clínica de los calcio antagonistas frente a placebo, éstos hallazgos se basan específicamente en resultados de nimodipino y no de verapamilo, siendo este último el fármaco priorizado como comparador en la pregunta de investigación; no se considera pertinente extrapolar los datos de efectividad reportados, a pesar de pertenecer al mismo grupo farmacológico. Por último, las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia, no incluyen datos de efectividad relacionados con los inhibidores de la recaptación de serotonina y adrenalina, como la desvenlafaxina.

2.5 Otras dos tecnologías nominadas por MinSalud para el tratamiento del episodio agudo de migraña, fueron el estimulador transcutáneo del nervio vago (Gammacore) y el estimulador transcutáneo supraorbitario (Cefaly). El primer dispositivo médico tiene registro sanitario otorgado por el INVIMA, pero actualmente no se reportan unidades vendidas en el país en los dos últimos años por parte del proveedor. Esta información fue obtenida por medio de una consulta directa con el titular del registro, por medio telefónico y correo electrónico. En el caso del dispositivo Cefaly, no hay evidencia que soporte el uso de esta tecnología en pacientes con episodio agudo de migraña, razón por la cual no se incluirá en este análisis (19).

2.6

Comparadores

Las tecnologías seleccionadas como comparadores, son el metoprolol, propranolol, flunarizina, amitriptilina, venlafaxina, y candesartán.

Desenlaces

Se emplea como desenlace disminución en el número de episodios de migraña mayor o igual 50%.

Pregunta de evaluación económica

¿Cuál es la costo-efectividad de ácido valproico/valproato de sodio, topiramato, metoprolol, propranolol, amitriptilina, flunarizina, venlafaxina y candesartán para el tratamiento preventivo de migraña en Colombia?

1.2. Horizonte temporal

El horizonte temporal para esta evaluación es de un año. Este periodo de tiempo se sustenta en los hallazgos de los estudios de costo efectividad para el tratamiento preventivo de migraña (26-28) y comprende el inicio del tratamiento y el seguimiento del paciente. El tratamiento tiene como objetivo disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis, razón por la cual el año evalúa la transición de un paciente entre migraña episódica (menos de 15 episodios de migraña por mes) a migraña crónica (más de 15 días eventos por mes).

1.3. Perspectiva

2.7

2.8 La perspectiva de esta evaluación corresponde al SGSSS. Lo anterior implica incluir el valor de todos los recursos directos asociados al uso de la tecnología objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

1.4. Tasa de descuento

No se utilizó tasa de descuento, dado que el horizonte temporal de la evaluación económica fue inferior a un año.

1.5. Modelo de decisión

2.8.1 Diseño

2.9

Para la identificación de los costos y los beneficios de cada alternativa, se estructuró un árbol de decisión que refleja los principales cursos de acción que un paciente puede experimentar en un horizonte temporal de un año. Pese a que la migraña tiene una naturaleza de largo plazo, no se encontró evidencia clínica suficiente para considerar otro tipo de modelos analíticos como los modelos de Markov y en el contexto del problema de decisión planteado, un árbol de decisión permite abordar los principales efectos terapéuticos de las alternativas a evaluar. Este modelo que se emplea para dar respuesta a la pregunta de investigación económica, fue producto de una búsqueda de literatura y la socialización, discusión y refinamiento en reuniones con expertos temáticos y metodológicos.

Se realizó una revisión de literatura en las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York con el fin de identificar modelos de

decisión analíticas previamente desarrollados en evaluaciones económicas para la prevención de la migraña (Anexo 1 y 2). Para la búsqueda se emplearon términos MeSH y términos libres relacionados con la migraña y las tecnologías de interés. Adicionalmente, se realizaron búsquedas libres en las bases de datos Scielo, Scholar Google y Pubmed.

Se identificaron tres evaluaciones económicas en la búsqueda controlada y tres referencias adicionales en la búsqueda manual. Se seleccionaron cuatro para lectura en texto completo, las cuales tenían como objetivo evaluar la costo-efectividad del tratamiento con topiramato y toxina botulínica tipo A.

Dos de los trabajos (26), evalúan la costo-efectividad de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento preventivo en pacientes adultos con migraña crónica en Italia y el Reino Unido. Emplean modelos de Markov para estimar el costo incremental por AVAC con un horizonte temporal de dos años y ciclos de 12 semanas de duración. Los modelos comprenden 13 estados de salud, incluyendo la muerte como un estado absorbente; cada estado de salud estaba definido por el número de días con dolor de cabeza por cada 28 días, los primeros seis estados de salud representan aquellos pacientes con migraña episódica (0-14 episodios al mes) y los seis restantes a los pacientes con migraña crónica (15-28 episodios al mes). El modelo describe la transición de un paciente entre los diferentes estados de salud, basados en los datos de efectividad de los ensayos clínicos PREEMPT (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy).

En términos del uso y valoración de recursos, se incluyeron consultas de medicina general, visitas al departamento de urgencias, hospitalizaciones y costos asociados al uso de medicamentos adicionales como los triptanes. Las ponderaciones de utilidad fueron recolectadas a través de la escala MSQ (Migraine Specific Quality of life) y posteriormente, se emplea un algoritmo para mapear al cuestionario del EQ-5D y así producir los valores de utilidad entre 0-1 para ambas alternativas de comparación (toxina y placebo). Como resultado, se obtiene que la toxina botulínica tipo A reduce el número de días con dolor de cabeza y mejora la calidad de vida de los pacientes con migraña crónica.

En contraste, los otros dos estudios (28) evalúan la costo-efectividad del topiramato en Estados Unidos y el Reino Unido. Emplean árboles de decisión para estimar el costo incremental por AVAC, con un horizonte temporal de un año con el fin de incluir los costos de la discontinuación del tratamiento. La población que ingresa al modelo son pacientes adultos con indicación de tratamiento preventivo, el nodo de decisión establece dos posibles cursos de acción, la alternativa de topiramato y la alternativa de no tratamiento preventivo. Los pacientes pueden continuar o no con el tratamiento y experimentar una de estas tres opciones de respuesta, una reducción en la frecuencia de episodios mayor o igual al 75%, entre el 50-75% o menor al 50%. Posteriormente, el modelo incluye eventos relacionados con el episodio agudo de migraña y pérdidas de productividad laboral. La respuesta clínica es estimada a partir de la reducción en la frecuencia de episodios de migraña reportados en los ensayos clínicos de topiramato. Cada una de estos posibles desenlaces clínicos, está asociado a una ganancia en utilidad, cuyos valores fueron reportados a través del cuestionario corto del SF-36 y posteriormente, empleados en la estimación de los AVAC.

En términos de recursos, se incluyeron los costos directos asociados con el tratamiento preventivo y del episodio agudo, consultas al médico general, visitas al departamento de emergencias y hospitalizaciones. De igual manera, se incluyeron costos indirectos como las horas de discapacidad dentro de los días laborales y no laborales, es decir, los costos

de pérdida de productividad que están basados en el número de horas perdidas a causa de cada episodio de migraña. Los resultados de este análisis sugieren que el topiramato es un tratamiento costo-efectivo para el tratamiento preventivo comparado con no tratamiento.

Con base en los hallazgos de la literatura, no se consideró pertinente usar un modelo de Markov. La principal limitación está relacionada con la definición de los estados de salud entre los cuales transita el paciente una vez inicial el tratamiento preventivo; la característica principal de este tipo de modelos es que la población o cohorte se divide en un número finito de estados de salud y desde ahí, transitan entre estados de acuerdo a las probabilidades de transición que pueden variar o ser constantes entre ciclos. En el contexto de la enfermedad, el criterio principal para definir cada estado de salud es el número de episodios de migraña al mes, es decir, un paciente puede presentar un número de episodios menor o igual a 15 (migraña episódica) o más de 15 episodios al mes (migraña crónica). Esto último hace parte de la definición de tasa de respuesta al tratamiento (disminución en el número de episodios en más de un 50%). Sin embargo, cuando hay una tasa de respuesta positiva al tratamiento significa que el paciente puede estar en un estado llamado “respuesta” y a su vez, permanecer en un estado llamado “migraña episódica”. Lo anterior viola un supuesto fuerte de estos modelos al no poder establecer la proporción de pacientes en cada estado de salud cada ciclo y así representar los posibles cursos de acción para los pacientes con indicación de tratamiento preventivo.

En este orden de ideas, se diseñó un árbol de decisión (figura 1) que refleja el curso clínico de los pacientes con indicación de tratamiento preventivo, es decir, con más de dos episodios de migraña al mes. Cada rama del árbol, se compone de los eventos secuenciales que ocurren una vez el paciente inicia el tratamiento farmacológico hasta la respuesta o no respuesta. En primer lugar, el paciente puede retirarse o no por eventos adversos, siendo en este último caso pertinente realizar un cambio de tratamiento a otro medicamento incluido en las alternativas de comparación. Si no hay eventos adversos, se evalúa la respuesta clínica del paciente, que puede ser positiva o negativa, con base en la definición de respuesta (disminución de episodios al mes mayor o igual 50%). En caso de una respuesta menor al 50%, el paciente puede empeorar o no empeorar, el primer caso significa que el número de episodios al mes no disminuyó y que por el contrario, aumentó de tal manera que lo clasifica como un paciente con migraña crónica (más de 15 episodios de migraña al mes); en el segundo caso, el paciente puede requerir un cambio de tratamiento y volver experimentar una respuesta positiva o negativa.

La secuencia de eventos inicia con el retiro por eventos adversos dado que es el primer efecto, que se observa al momento de prescribir e iniciar el tratamiento con alguna de las alternativas de comparación. Lo anterior significa que en un periodo de tiempo que va desde la primera hasta la cuarta semana, se pueden observar eventos relacionados con la seguridad de estos medicamentos. En este punto es importante aclarar que los eventos adversos que pueden implicar un retiro del tratamiento, no son generalizables y dependen del mecanismo de acción de cada alternativa terapéutica. Por ejemplo, el aumento de peso es un efecto de medicamentos como la flunarizina y la venlafaxina, pero no en el resto de medicamentos. De acuerdo con los expertos clínicos, no es posible establecer un grupo de eventos adversos para todos los medicamentos, y tampoco tienen un impacto significativo en el uso de recursos en salud; los pacientes pueden tolerar el efecto colateral y esperar la evolución, o en su defecto, cambiar de tratamiento.

El retiro por evento adverso, depende en gran medida de las características individuales de cada paciente. Sin embargo, para un paciente promedio con indicación de tratamiento preventivo en migraña episódica, es posible usar cualquiera de estas alternativas terapéuticas dada su eficacia clínica.

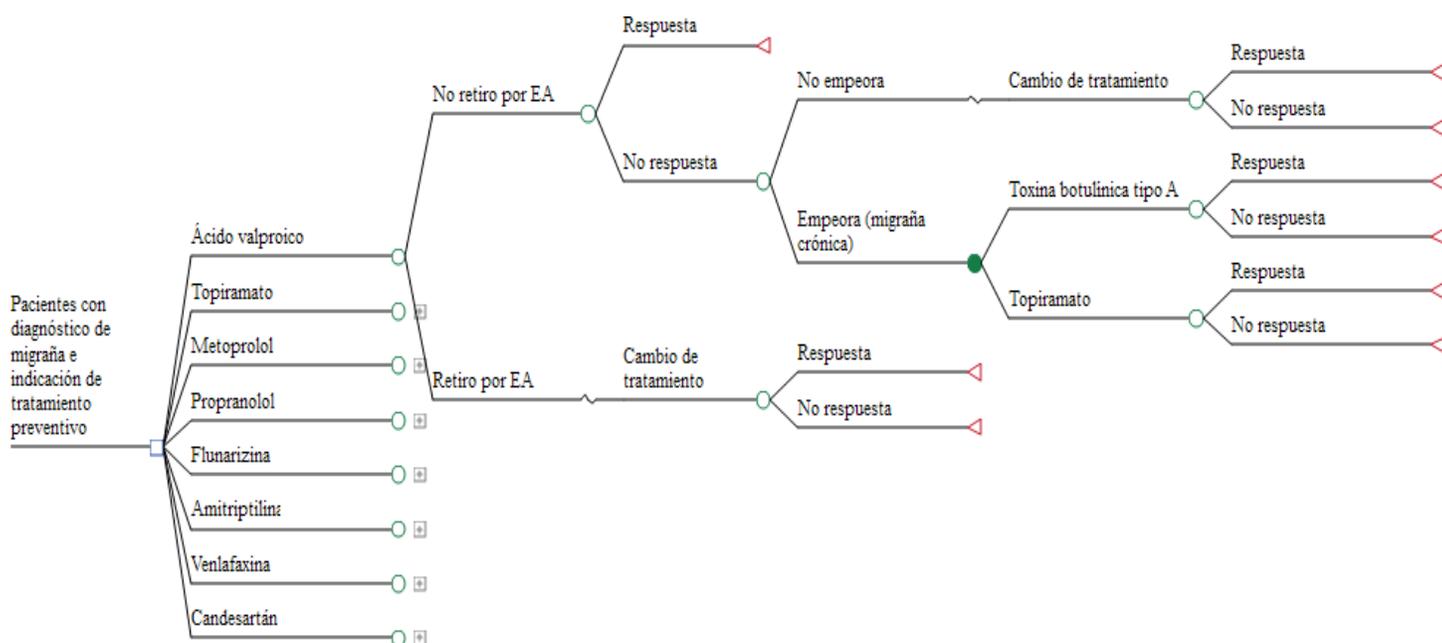
Otro aspecto importante del modelo, son aquellos pacientes con migraña episódica que después de un periodo de seguimiento y una respuesta negativa al tratamiento, empeoran y se clasifican como pacientes con migraña crónica. De acuerdo con los expertos temáticos y la evidencia de los estudios clínicos, en esta población solo han demostrado efectividad clínica la toxina botulínica tipo A y el topiramato, lo cual implica que ante un cambio de tratamiento por una respuesta negativa con toxina se usará topiramato y viceversa. La población de pacientes con migraña crónica es aproximadamente el 25% de la población general con migraña, en los cuales la frecuencia de uso del topiramato es aproximadamente un 60% y la toxina botulínica un 40% (criterio de expertos).

Finalmente, es relevante conocer la duración del seguimiento de los estudios clínicos para evaluar efectividad y seguridad. Con base en la discusión y socialización con expertos temáticos, en promedio el seguimiento de los efectos colaterales se realiza en promedio a las cuatro semanas, al igual que el cambio de tratamiento.

Supuestos del modelo:

- La respuesta de tratamiento está basada en el criterio de disminución de frecuencia, número de ataques de migraña, es decir, el número de pacientes que presentó una disminución de los episodios de migraña en más de un 50%.
- La población que ingresa al modelo son pacientes con migraña episódica.
- La probabilidad de que un paciente con migraña episódica pase a migraña crónica (empeora), es igual para todos los medicamentos.
- La opción cambio de tratamiento para los pacientes con migraña episódica, incluye cualquiera de los medicamentos objeto de esta evaluación. Es decir, se asume que el cambio de tratamiento es el promedio de los otros medicamentos menos el que se le dio inicialmente. Por ejemplo, si el paciente inicia con ácido valproico, el promedio corresponde a los otros nueve (topiramato, metoprolol, propranolol, flunarizina, amitriptilina, venlafaxina, candesartán). El mismo supuesto aplica para la probabilidad de respuesta posterior a un cambio de tratamiento que es igual para todos los medicamentos.
- Para efectos prácticos del modelo se asume que un paciente puede empeorar dada la respuesta negativa con el fin de poder incluir el uso de la toxina botulínica.

Figura 1. Árbol de decisión



2.9.1 Probabilidades

2.10

2.11 El cálculo de las probabilidades para el modelo de decisión se realizó a partir de los estudios incluidos en el reporte de efectividad y seguridad (29-37). En total se obtuvieron cuatro revisiones sistemáticas y un metanálisis de múltiples comparaciones. La información de los estudios fue extraída y sintetizada en tablas de evidencia. Con esta información se evaluó la existencia de comparaciones directas entre medicamentos y la similitud entre los estudios incluidos respecto a la metodología utilizada, población incluida, desenlaces en salud y dosis administradas. Para la información faltante en los estudios, fue necesario consultar los estudios primarios, como es el caso de venlafaxina y amitriptilina.

2.12

2.13 La tabla 1 presenta las probabilidades estimadas de los cursos de acción del modelo para cada medicamento y la tabla 2 reporta las probabilidades que se emplean posterior a un cambio de tratamiento. Dada la poca disponibilidad de información, se discutió con los expertos clínicos cuál era la proporción de pacientes que empeoran y pasan a migraña crónica, así como, la frecuencia de uso del topiramato y la toxina botulínica tipo A dentro de esta población. Al no

tener información desagregada para cada medicamento, se asumió este valor igual para cada una de las ramas del árbol de decisión.

2.14

2.15 La tasa de respuesta posterior a un cambio de tratamiento comprende la probabilidad de lograr una respuesta mayor o igual al 50% de todos los medicamentos excluyendo la alternativa con la que se inicia el tratamiento. De acuerdo con los expertos, todas las alternativas terapéuticas son susceptibles de ser usadas como tratamiento preventivo de la migraña, razón por la cual, en caso de no tener una respuesta o retirarse por un evento adverso al paciente se le puede prescribir cualquiera de las otras opciones.

En cada tabla se presentan los parámetros n y N para construir distribuciones beta, utilizadas en el análisis de sensibilidad probabilístico. Los valores máximos y mínimos de cada variable fueron extraídos a partir de la simulación de 10.000 iteraciones de la misma distribución de probabilidad.

Tabla 1. Probabilidades y distribuciones de los cursos de acción del modelo

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Parámetros distribución		Fuente
		Mín	Máx	n	N	
Ácido valproico/Valproato						
Retiro por eventos adversos	0,098	0,073	0,131	98	1000	(29-30)
Respuesta	0,43	0,339	0,539	164	383	
Topiramato						
Retiro por eventos adversos	0,16	0,142	0,191	341	2055	(30-31)
Respuesta	0,47	0,398	0,532	310	660	
Metoprolol						
Retiro por eventos adversos	0,013	0	0,096	1	75	(30)
Respuesta	0,4	0,302	0,505	90	225	
Propranolol						
Retiro por eventos adversos	0,13	0,071	0,219	29	221	(30)
Respuesta	0,45	0,38	0,529	244	541	
Flunarizina						
Retiro por eventos adversos	0,07	0,04	0,125	40	538	(33-35)
Respuesta	0,49	0,426	0,583	259	523	
Amitriptilina						
Retiro por eventos adversos	0,11	0,073	0,169	57	507	(30,36-37)
Respuesta	0,45	0,141	0,771	9	20	
Venlafaxina						

Retiro por eventos adversos	0,27	0,113	0,401	27	100	(36)
Respuesta	0,2	0,019	0,647	3	15	
Candesartán						
Retiro por eventos adversos	0,05	0,008	0,14	5	100	(30)
Respuesta	0,38	0,257	0,536	46	120	

Tabla 2. Probabilidades del modelo posterior a un cambio de tratamiento

Parámetros del modelo	Valor esperado	Fuente
Todos los medicamentos		
Respuesta	0.45	Ver Tabla 1
Empeora (migraña crónica)	0.4	Consulta expertos
Toxina botulínica tipo A	0.4	
Topiramato	0.6	Jackson 2012
Respuesta toxina botulínica tipo A	0.55	

2.15.1 Desenlaces y valoración

2.16

Dado que la recomendación del manual metodológico del IETS es utilizar los AVAC como desenlace en salud, se llevó a cabo una revisión de literatura con el objetivo específico de encontrar estudios que calcularan ponderaciones de utilidad basadas en preferencias para los estados de salud incluidos en el árbol de decisiones planteado. La búsqueda fue realizada en la base de datos MEDLINE vía OVID en octubre de 2016, utilizando un protocolo de búsqueda estructurado que contenía términos relacionados con la enfermedad y con calidad de vida (Anexo 4).

2.17 De igual manera, se realizó una búsqueda libre en PubMed, Google Académico y el CEA Registry de la Universidad de Tufts. En la búsqueda en el CEA registry de la Universidad de Tufts, se emplearon los siguientes términos migraine, chronic migraine, acute migraine y episodic migraine. Se identificaron cuatro estudios que emplean la escala EQ-5D para la estimación de ponderaciones de utilidad en pacientes con diferentes niveles de severidad de migraña. Las ponderaciones de utilidad encontradas en esta base de datos y sus respectivas fuentes de información (artículos) corresponden a los estudios de evaluación económica tanto para el tratamiento de episodio agudo de migraña como para el tratamiento preventivo.

El primer estudio Stafford y colaboradores (38), estima los valores de utilidad para diferentes niveles de severidad del dolor, en una muestra de pacientes con migraña en el Reino Unido. Se encuestaron 1006 pacientes con el cuestionario EQ-5D para evaluar el estado de salud, leve, moderado y severo en un episodio reciente de migraña, y el estado de salud actual siete días después de este último episodio. Los resultados de este estudio indican que todos los niveles de dolor están asociados con valores de utilidad

reducidos significativamente. Si la severidad empeora, la utilidad disminuye y en un nivel de dolor severo se califica como un estado de salud peor que la muerte.

El segundo estudio (39) evaluó las utilidades en salud para un episodio agudo de migraña donde los pacientes experimentan diferentes grados de severidad. Se encuestaron 330 adultos entre los 20 y 65 años, en buen estado físico, quienes hayan tenido entre 1 y 6 ataques de migraña (moderada/severa) en los dos últimos meses. Se empleó la escala EQ-5D para medir el estado de salud en una línea de base y 24 horas después del tratamiento. Los resultados muestran que para un nivel leve de migraña la desutilidad es del 0.140, en un nivel moderado 0.185 y para severo se tiene una desutilidad de 0.493. Wang et al. (40) investigó si la discapacidad y la calidad de vida difiere en pacientes con migraña crónica y migraña episódica. Este estudio reclutó 331 pacientes en dos instituciones de salud (clínicas) de Taiwan, en donde los pacientes diligencian cuestionarios con variables de información sociodemográfica y diferentes escalas específicas de la enfermedad y de calidad de vida (MIDAS, EQ-5D, MSQ y PHQ-4). Los resultados de este estudio muestran que la migraña crónica está asociado significativamente con una discapacidad más alta, una calidad de vida menor, mayor uso de recursos y pérdidas de productividad. Finalmente, Gillard et al. (41) desarrolla un algoritmo empírico que permite estimar los valores de las utilidades en salud desde una escala específica de la enfermedad para pacientes con migraña.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, se identificaron dos limitaciones para emplear las ponderaciones de utilidad de los diferentes estudios, en la estimación de años de vida ajustados por calidad (AVAC). La primera de ellas está relacionada con el resultado en salud seleccionado para el modelo de decisión; la tasa de respuesta está medida como la disminución en el número de episodios de migraña al mes en más de un 50% y no coincide con criterio de severidad (ninguno, leve, moderado y severo) como se emplea en dos de los estudios encontrados. La segunda limitación, tiene que ver con la ausencia de información para pacientes con migraña crónica, ponderaciones que podrían ser más bajas que las de un paciente con migraña episódica. El estudio de Gillard, presenta un mapeo de escalas específicas de migraña (MSQ y HIT-6) a EQ-5D, con base en la información reportada en los estudios clínicos PREEMPT de toxina botulínica tipo A, para pacientes con migraña episódica y crónica. Sin embargo, no fue posible establecer de manera clara, qué tipo de resultado en salud fue empleado y cómo se realizó su medición. Limitación similar con el estudio de Wang, donde se incluyeron ambos grupos de pacientes pero no se reportan los valores de utilidad.

En este orden de ideas, se decidió emplear desenlaces medidos en unidades naturales en salud como se describe a continuación: el tratamiento preventivo de la migraña es considerado por el médico tratante cuando la frecuencia e intensidad de los episodios de migraña generan un impacto significativo en la calidad de vida, a pesar del adecuado control de factores desencadenantes y el uso adecuado de medicamentos abortivos en el episodio agudo; o cuando la alta frecuencia de los episodios genera un riesgo importante de sobreuso de medicamentos; por lo tanto, su objetivo es disminuir la frecuencia de las episodios, su intensidad, y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Las revisiones sistemáticas identificadas para la evaluación de efectividad de estas tecnologías, incluyen en su mayoría la valoración de tres desenlaces principales: el número de episodios de cefalea al mes disminuidos con la intervención, la reducción ≥ 50 % en el número de episodios de cefalea al mes y la calidad de vida, los cuales miden de manera efectiva el beneficio clínico de estos medicamentos. Con el propósito de identificar la probabilidad de

que un paciente con migraña e indicación de tratamiento preventivo logre alcanzar uno u otro desenlace, datos requeridos para el desarrollo del modelo económico, se decide incluir en el análisis de costo-efectividad la reducción ≥ 50 % en el número de episodios de migraña al mes, el cual se ajusta de manera adecuada a este requisito metodológico (19).

2.18 Identificación, medición y valoración de costos

Con el fin de determinar el costo de cada alternativa de comparación y de cada curso de acción del modelo de decisión, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos. En primer lugar, se llevó a cabo una revisión de GPC, protocolos de atención (42-44), evaluaciones económicas y consultas con expertos temáticos. Lo anterior con el fin de estructurar un caso tipo para cada escenario analizado. Se consideraron los costos que representan un impacto significativo en los resultados y que son diferenciales entre las alternativas de comparación.

Como resultado de la búsqueda de información se identificó que para pacientes que acuden por primera vez por una cefalea, el primer y más importante paso para tener un correcto diagnóstico es realizar una exhaustiva anamnesis o historia clínica que incluya la siguiente información: edad, sexo, ocupación, hábitos tóxicos, consumo de medicamentos, edad de inicio de los síntomas, antecedentes familiares y personales, frecuencia localización, intensidad, duración, cualidad del dolor, forma de presentarse, tiempo que tarda en alcanzar la máxima intensidad, factores desencadenantes, agravantes y síntomas acompañantes (náusea, vómito, etc.). Con base en esta información, se debe descartar el tipo de cefalea (primaria o secundaria) dado que el algoritmo de atención y manejo terapéutico es diferente para cada entidad.

En segundo lugar, se recomienda realizar una exploración física del paciente que incluya la toma de presión arterial, la auscultación cardíaca y craneal, y dependiendo de lo que oriente la historia clínica, exploración de oídos, percusión de senos y exploración oftalmológica. Paso seguido, se realiza una exploración neurológica que debe incluir el fondo de ojo, se hace énfasis en los signos de déficit neurológico o signos de irritación meníngea, entre otros.

El uso de pruebas diagnósticas, de laboratorio y complementarias será útil en los casos en que exista sospecha de una cefalea secundaria. De lo contrario, no aportan ningún valor agregado en el diagnóstico de estos pacientes.

En este orden de ideas, el uso de recursos para pacientes con indicación de tratamiento preventivo de migraña se puede resumir en consultas de medicina general, consultas de medicina especializada y los tratamientos farmacológicos incluidos en este análisis. A continuación, se describe el proceso de valoración de cada uno de los recursos para el caso de medicamentos y procedimientos.

2.18.1 Medicamentos

En primer lugar, se realizó una consulta de los principios activos de todos los medicamentos en las Circulares de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (en adelante, CNPMDM), con el fin de verificar si los precios máximos de venta se encuentran actualmente regulados.

Para la estimación del precio de la toxina botulínica se reporta en la Circular 01 de 2016 los precios máximos de venta para cinco presentaciones comerciales, valores máximos de venta que fueron tenidos en cuenta en el cálculo del precio por unidad internacional y posteriormente, el costo por dosis para la indicación de migraña.

Se empleó la base de datos el SISMED para el año 2015, tomando como base el precio de venta, la entidad laboratorio y el canal institucional. El precio promedio, mínimo y máximo por tableta, ampolla o unidad calculada corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento, el cual comprende tanto los genéricos como las moléculas originales. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo, y no de una molécula en particular. Por último, se calculó la participación de mercado de las distintas presentaciones de los medicamentos de acuerdo a la cantidad de unidades vendidas en el periodo reportado (enero-diciembre 2015). Las dosis de los medicamentos fueron extraídas de las consultas de las fichas técnicas de los medicamentos y fueron validadas por los expertos clínicos consultados (Ver tablas 3 y 4).

Tabla 3. Costos unitarios de las tecnologías incluidas

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Ácido valproico/Valproato de sodio																
VALCOTE 500 MG TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA	TAB 500 mg * 30	104739-1	7,82084E-06	500	182500	15000	\$ 0,000027	\$ 0,000003	\$ 0,00003	NA	\$ 0,00000053	\$ 0,0000001	\$ 0,0000001	\$ 0,0000019	\$ 0,0000019	\$ 0,0000009
VALCOTE 500 MG TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA	TAB 500 mg * 30	104739-2	0,008512732	500	182500	15000	\$ 0,008629	\$ 0,01841	\$ 0,01842		\$ 0,0000017259	\$ 0,000000368	\$ 0,000000368	\$ 0,006299	\$ 0,013442	\$ 0,013444
ATEMPERATOR 200 MG	TAB 200 mg * 30	1980015-3	0,003795667	500	182500	6000	\$ 0,000457	\$ 0,00056	\$ 0,00060		\$ 0,000000913	\$ 0,00000011	\$ 0,00000012	\$ 0,000333	\$ 0,000406	\$ 0,000438
VALCOTE ER 500 MG	TAB 500 mg * 30	1991930-0-3	0,77%	500	182500	15000	\$ 0,005940	\$ 0,01248	\$ 0,01288		\$ 0,000001880	\$ 0,000000250	\$ 0,000000258	\$ 0,004336	\$ 0,009111	\$ 0,009403
VALSUP 250 MG TABLETA RECUBIERTA	TAB 250 mg * 30	1992756-3-3	7,38229E-06	500	182500	7500	\$ 0,000009	\$ 0,00001	\$ 0,00001		\$ 0,000000018	\$ 0,00000000	\$ 0,00000000	\$ 0,000006	\$ 0,000006	\$ 0,0000007
VALCOTE ER 250 MG	TAB 250 mg * 30	1994404-1-2	0,002478915	500	182500	7500	\$ 0,002055	\$ 0,00533	\$ 0,00551		\$ 0,000004111	\$ 0,000000107	\$ 0,000000110	\$ 0,001500	\$ 0,003893	\$ 0,004021
DRUGTECH NEURACTIN 250 MG	TAB 250 mg * 30	1995979-6-4	0,00234216	500	182500	7500	\$ 0,001996	\$ 0,00284	\$ 0,00489		\$ 0,000003991	\$ 0,000000057	\$ 0,000000098	\$ 0,001457	\$ 0,002076	\$ 0,003573
EPIGEL R CAPSULAS	TAB 250 mg * 10	1999472-9-3	9,20959E-06	500	182500	2500	\$ 0,000008	\$ 0,00001	\$ 0,00001		\$ 0,000000015	\$ 0,00000000	\$ 0,00000000	\$ 0,000006	\$ 0,000006	\$ 0,0000006
EPIGEL R CAPSULAS	TAB 250 mg * 50	1999472-9-6	0,93385635	500	182500	12500	\$ 0,131178	\$ 0,13154	\$ 0,13284		\$ 0,000262356	\$ 0,0002631	\$ 0,0002657	\$ 0,095760	\$ 0,096025	\$ 0,096974

FERBIN C L 250 MG CAPSULA	CAP 250 mg * 300	2001654 9-42	0,007959 718	500	182500	75000	\$ 0,000008	\$ 0,000001	\$ 0,000001		\$ 0,000000 0016	\$ 0,000000 000	\$ 0,000000 000	\$ 0,000000 06	\$ 0,000000 08	\$ 0,000000 9
VALPROSID CAPSULAS	CAP 250 mg * 50	2001916 4-11	2,63131E -06	500	182500	12500	\$ 0,0000001	\$ 0,000000	\$ 0,000000		\$ 0,000000 0002	\$ 0,000000 000	\$ 0,000000 000	\$ 0,000000 01	\$ 0,000000 01	\$ 0,000000 1
DEPAKENE CAPSULAS	CAP 250 mg * 50	40407-4	0,001700 266	500	182500	12500	\$ 0,001231	\$ 0,000376	\$ 0,000391		\$ 0,000000 2463	\$ 0,000000 075	\$ 0,000000 078	\$ 0,000000 99	\$ 0,000000 43	\$ 0,000000 5
VALCOTE 125 MG CAPSULAS CON GRANULOS RECUBIERTOS	CAP 125 mg * 30	41190-4	0,000963 352	500	182500	3750	\$ 0,000923	\$ 0,000221	\$ 0,000222		\$ 0,000000 1846	\$ 0,000000 044	\$ 0,000000 044	\$ 0,000000 74	\$ 0,000000 15	\$ 0,000000 2
FERBIN CAPSULA BLANDA	CB 250 mg * 300	47792-1	0,011500 002	500	182500	75000	\$ 0,003539	\$ 0,000372	\$ 0,000477		\$ 0,000000 7079	\$ 0,000000 074	\$ 0,000000 095	\$ 0,000000 84	\$ 0,000000 15	\$ 0,000000 5
ATEMPERATOR 500MG TABLETAS	TAB 500 mg * 30	49139-1	0,014021 164	500	182500	15000	\$ 0,001339	\$ 0,000159	\$ 0,000338		\$ 0,000000 2677	\$ 0,000000 032	\$ 0,000000 068	\$ 0,000000 77	\$ 0,000000 57	\$ 0,000000 8
VALCOTE 250 MG TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA	TAB 250 mg * 30	93689-2	0,005162 78	500	182500	7500	\$ 0,006002	\$ 0,001158	\$ 0,001158		\$ 0,000001 2004	\$ 0,000000 232	\$ 0,000000 232	\$ 0,000000 82	\$ 0,000000 57	\$ 0,000000 7
TOTAL			100	500	182500		\$ 0,16	\$ 0,19	\$ 0,20		\$ 0,00033	\$ 0,00039	\$ 0,000402	\$ 0,12	\$ 0,14	\$ 0,15
Topiramato																
TOPAMAC SPRINKLE 15 MG	CAP 15 mg * 60	1992686 8-1	0,052935 778	50	18250	900	\$ 2,629144	\$ 2,62914	\$ 2,62914		\$ 131,457	\$ 131,457	\$ 131,457	\$ 47.981,871	\$ 47.981,871	\$ 47.981,871
PROTOMAX 25 MG TABLETA	TAB 25 mg * 30	1998125 7-4	0,106202 852	50	18250	750	\$ 0,691444	\$ 0,97481	\$ 2,40881	NA	\$ 34,572	\$ 48,741	\$ 120,440	\$ 12,618,857	\$ 17,790,361	\$ 43,960,697
PROTOMAX 50 MG TABLETA	TAB 50 mg * 30	1998125 8-4	0,077877 017	50	18250	1500	\$ 0,395510	\$ 0,53503	\$ 1,09765		\$ 19,775	\$ 26,751	\$ 54,883	\$ 7,218,057	\$ 9,764,240	\$ 20,032,149
PROTOMAX 100 MG TABLETA	TAB 100 mg * 30	1998125 9-4	10,93%	50	18250	3000	\$ 0,384928	\$ 0,49092	\$ 0,87430		\$ 19,246	\$ 24,546	\$ 43,715	\$ 7,024,938	\$ 8,959,360	\$ 15,955,977

TOPIRAMATO SANDOZ 100 MG TABLETAS CUBIERTAS	TAB 100 mg * 20	1998481 0-1	0,070163 186	50	18250	2000	\$ 0,206777	\$ 0,26369	\$ 0,46539	Cir. 1 2016	\$ 10,339	\$ 13,184	\$ 23,270	\$ 3.773,6 86	\$ 4.812,3 25	\$ 8.493,3 86
TOPIRAMATO SANDOZ 50 MG TABLETAS CUBIERTAS	TAB 50 mg * 20	1998481 1-1	0,100561 861	50	18250	1000	\$ 0,513178	\$ 0,59907	\$ 1,18157		\$ 25,659	\$ 29,954	\$ 59,079	\$ 9.365,4 98	\$ 10.933, 094	\$ 21.563, 742
TOPIRAMATO SANDOZ 25MG TABLETAS CUBIERTAS	TAB 25 mg * 20	1998481 2-1	0,084879 01	50	18250	500	\$ 0,582593	\$ 0,92616	\$ 2,38220		\$ 29,130	\$ 46,308	\$ 119,11 0	\$ 10.632, 328	\$ 16.902, 336	\$ 43.475, 174
TOPAMAC 100 MG TABLETAS	TAB 100 mg * 28	213766- 2	0,189756 676	50	18250	2800	\$ 9,425214	\$ 9,42521	\$ 9,42521		\$ 471,261	\$ 471,26 1	\$ 471,26 1	\$ 172.01 0,158	\$ 172.01 0,158	\$ 172.010 ,158
TOPAMAC 25 MG TABLETAS	TAB 25 mg * 60	225390- 3	0,004042 71	50	18250	1500	\$ 0,200680	\$ 0,20068	\$ 0,20068		\$ 10,034	\$ 10,034	\$ 10,034	\$ 3.662,4 13	\$ 3.662,4 13	\$ 3.662,4 13
TOPAMAC 25 MG TABLETAS	TAB 25 mg * 28	225390- 5	0,092140 667	50	18250	700	\$ 4,543453	\$ 4,54345	\$ 4,54345		\$ 227,173	\$ 227,17 3	\$ 227,17 3	\$ 82.918, 022	\$ 82.918, 022	\$ 82.918, 022
TOPAMAC 50 MG TABLETAS	TAB 50 mg * 28	225392- 2	0,112116 939	50	18250	1400	\$ 5,567727	\$ 5,56773	\$ 5,56773		\$ 278,386	\$ 278,38 6	\$ 278,38 6	\$ 101.61 1,021	\$ 101.61 1,021	\$ 101.611 ,021
TOTAL			100	50	18250		\$ 25,14	\$ 26,16	\$ 30,78			\$ 1.257,0 32	\$ 1.307,7 95	\$ 1.538,8 07	\$ 458.81 6,849	\$ 477.34 5,201
Toxina botulínica tipo A																
DYSPORT	POLVOS 500 UI * 1	1991302 9-1	0,104397 011	155 UI (c/12 semanas)	620	500	\$ 100,932	\$ 101,490	\$ 101,532	Cir. 1 2016	\$ 0,163	\$ 0,164	\$ 0,164	\$ 59,420	\$ 59,748	\$ 59,773
BOTOX BTX A 50	POLVOS 500 UI * 1	2000499 7-1	0,086776 379	155 UI (c/12 semanas)	620	500	\$ 34,676	\$ 37,141	\$ 39,958		\$ 0,056	\$ 0,060	\$ 0,064	\$ 20,414	\$ 21,865	\$ 23,524
BOTOX 200 U	POLVOS 200 UI * 1	2001943 2-1	0,169362 911	155 UI (c/12 semanas)	620	200	\$ 679,424	\$ 719,844	\$ 779,866		\$ 1,096	\$ 1,161	\$ 1,258	\$ 399,98 3	\$ 423,77 9	\$ 459,115
DYSPORT 300 U	POLVOS 300 UI * 1	2003232 4-1	0,26%	155 UI (c/12 semanas)	620	300	\$ 2,462	\$ 2,462	\$ 2,462		\$ 0,004	\$ 0,004	\$ 0,004	\$ 1,449	\$ 1,449	\$ 1,449

				as)												
MAGNION 100 U	POLVOS 100 UI * 5	2004629 7-2	0,001955 262	155 UI (c/12 semanas)	620	100	\$ 6,898	\$ 6,908	\$ 7,097		\$ 0,011	\$ 0,011	\$ 0,011	\$ 4,061	\$ 4,067	\$ 4,178
BOTOX 100U	POLVOS 100 UI * 1	45122-1	0,634901 422	155 UI (c/12 semanas)	620	100	\$ 2,462,949	\$ 2,703,233	\$ 2,923,535		\$ 3,972	\$ 4,360	\$ 4,715	\$ 1,449,962	\$ 1,591,420	\$ 1,721,114
TOTAL			100	155	620		\$ 3,287,341	\$ 3,571,078	\$ 5,161,709		\$ 5,302	\$ 5,760	\$ 8,325	\$ 1,935,289	\$ 2,102,328	\$ 3,038,748
Metoprolol																
BETALOC ZOK 200 MG	TAB 200 mg * 30	1990125 0-15	0,003248 335	50	18250	6000	\$ 0,099989	\$ 0,092159	\$ 0,100828		\$ 0,0019998	\$ 0,0018432	\$ 0,0020166	\$ 0,7299	\$ 0,6728	\$ 0,7360
METOPROLOL TABLETAS 100 MG	TAB 100 mg * 300	1992418 0-4	0,012460 447	50	18250	30000	\$ 0,002213	\$ 0,002420	\$ 0,002683		\$ 0,0000443	\$ 0,0000484	\$ 0,0000537	\$ 0,0162	\$ 0,0177	\$ 0,0196
BETALOC ZOK 25 MG	TAB 25 mg * 20	1992792 3-5	0,000894 461	50	18250	500	\$ 0,040430	\$ 0,036520	\$ 0,040430		\$ 0,0008086	\$ 0,0007304	\$ 0,0008086	\$ 0,2951	\$ 0,2666	\$ 0,2951
BETALOC ZOK 25 MG	TAB 25 mg * 30	1992792 3-6	0,01002	50	18250	750	\$ 0,452993	\$ 0,406894	\$ 0,452993		\$ 0,0090599	\$ 0,0081379	\$ 0,0090599	\$ 3,3068	\$ 2,9703	\$ 3,3068
METOPROLOL TARTRATO 100 MG TABLETAS	TAB 100 mg * 10	1992903 4-1	0,000667 43	50	18250	1000	\$ 0,000280	\$ 0,000280	\$ 0,000280		\$ 0,0000056	\$ 0,0000056	\$ 0,0000056	\$ 0,0020	\$ 0,0020	\$ 0,0020
METOPROLOL 100 MG TABLETAS	TAB 100 mg * 30	1994352 6-3	0,012888 758	50	18250	3000	\$ 0,005523	\$ 0,006417	\$ 0,007639		\$ 0,0001105	\$ 0,0001283	\$ 0,0001528	\$ 0,0403	\$ 0,0468	\$ 0,0558
TENSOPROL 100 MG	TAB 100 mg * 30	1994780 7-3	5,78089E-06	50	18250	3000	\$ 0,000007	\$ 0,000007	\$ 0,000007		\$ 0,0000001	\$ 0,0000001	\$ 0,0000001	\$ 0,0001	\$ 0,0001	\$ 0,0001
TENSOPROL 100 MG	TAB 100 mg * 1000	1994780 7-6	0,001655 437	50	18250	100000	\$ 0,000100	\$ 0,000100	\$ 0,000100		\$ 0,0000020	\$ 0,0000020	\$ 0,0000020	\$ 0,0007	\$ 0,0007	\$ 0,0007
TENSOPROL R 50 MG	TAB 50 mg * 1000	1994780 8-3	0,000283 264	50	18250	50000	\$ 0,000091	\$ 0,000091	\$ 0,000091		\$ 0,0000018	\$ 0,0000018	\$ 0,0000018	\$ 0,0007	\$ 0,0007	\$ 0,0007
TENSOPROL R 50 MG	TAB 50 mg * 1000	1994780 8-6	0,006662	50	18250	50000	\$ 0,001603	\$ 0,001603	\$ 0,001656		\$ 0,0000021	\$ 0,00000321	\$ 0,00000331	\$ 0,0117	\$ 0,0117	\$ 0,0121

METOPROLOL 50 MG TABLETAS	TAB 50 mg * 300	1997647 0-3	0,130328 076	50	18250	15000	\$ 0,040315	\$ 0,043331	\$ 0,054280		\$ 0,00080 63	\$ 0,0008 666	\$ 0,0010 856	\$ 0,2943	\$ 0,3163	\$ 0,3962
LOPRESOR 50 MG GRAGEAS	GR 50 mg * 40	1997691 3-4	0,000150 829	50	18250	2000	\$ 0,001235	\$ 0,001479	\$ 0,001911		\$ 0,00002 47	\$ 0,0000 296	\$ 0,0000 382	\$ 0,0090	\$ 0,0108	\$ 0,0139
METOPROLOL TABLETAS RECUBIERTAS 50 MG	TAB 50 mg * 300	1999294 6-4	0,056418 864	50	18250	15000	\$ 0,014581	\$ 0,016666	\$ 0,020642		\$ 0,00029 16	\$ 0,0003 333	\$ 0,0004 128	\$ 0,1064	\$ 0,1217	\$ 0,1507
PREZOC 25 MG	TAB 25 mg * 14	1999686 2-5	0,001616 547	50	18250	350	\$ 0,031722	\$ 0,047815	\$ 0,060443		\$ 0,00063 44	\$ 0,0009 563	\$ 0,0012 089	\$ 0,2316	\$ 0,3491	\$ 0,4412
PREZOC 50 MG	TAB 50 mg * 30	2000129 3-9	0,011064 099	50	18250	1500	\$ 0,111084	\$ 0,176746	\$ 0,257920		\$ 0,00222 17	\$ 0,0035 349	\$ 0,0051 584	\$ 0,8109	\$ 1,2902	\$ 1,8828
PREZOC 100 MG	TAB 100 mg * 30	2000129 6-9	0,005021	50	18250	3000	\$ 0,033209	\$ 0,048767	\$ 0,094939		\$ 0,00066 42	\$ 0,0009 753	\$ 0,0018 988	\$ 0,2424	\$ 0,3560	\$ 0,6931
METOPROLOL TARTRATO TABLETAS RECUBIERTAS X 100 MG	TAB 100 mg * 30	2000977 6-2	0,019590 913	50	18250	3000	\$ 0,008579	\$ 0,009873	\$ 0,010941		\$ 0,00017 16	\$ 0,0001 975	\$ 0,0002 188	\$ 0,0626	\$ 0,0721	\$ 0,0799
BETALOC ZOK TABLETAS 50 MG	TAB 50 mg * 20	200541- 10	0,003116 426	50	18250	1000	\$ 0,115183	\$ 0,106340	\$ 0,115183	NA	\$ 0,00230 37	\$ 0,0021 268	\$ 0,0023 037	\$ 0,8408	\$ 0,7763	\$ 0,8408
BETALOC ZOK TABLETAS 50 MG	TAB 50 mg * 30	200541- 11	0,058113 191	50	18250	1500	\$ 2,170572	\$ 2,006168	\$ 2,224037		\$ 0,04341 14	\$ 0,0401 234	\$ 0,0444 807	\$ 15,845 2	\$ 14,645 0	\$ 16,2355
BETALOC ZOK TABLETAS 50 MG	TAB 50 mg * 28	200541- 6	3,15321E -05	50	18250	1400	\$ 0,000047	\$ 0,000047	\$ 0,000047		\$ 0,00000 09	\$ 0,0000 009	\$ 0,0000 009	\$ 0,0003	\$ 0,0003	\$ 0,0003
BETALOC ZOK 100 MG TABLETAS	TAB 100 mg * 30	33788-4	0,031650 376	50	18250	3000	\$ 1,122349	\$ 1,007613	\$ 1,131184		\$ 0,02244 70	\$ 0,0201 523	\$ 0,0226 237	\$ 8,1931	\$ 7,3556	\$ 8,2576
BETALOC ZOK 100 MG TABLETAS	TAB 100 mg * 20	33788-7	0,002790	50	18250	2000	\$ 0,108731	\$ 0,104816	\$ 0,110840		\$ 0,00217 46	\$ 0,0020 963	\$ 0,0022 168	\$ 0,7937	\$ 0,7652	\$ 0,8091
BETALOC 50 MG TABLETAS	TAB 50 mg * 20	34189- 10	0,003219 431	50	18250	1000	\$ 0,086913	\$ 0,080614	\$ 0,089049		\$ 0,00173 83	\$ 0,0016 123	\$ 0,0017 810	\$ 0,6345	\$ 0,5885	\$ 0,6501

BETOPROLOL 100 MG TABLETAS	TAB 100 mg * 30	39210-1	0,628101645	50	18250	3000	\$ 0,105020	\$ 0,115778	\$ 0,133472		\$ 0,0021004	\$ 0,0023156	\$ 0,0026694	\$ 0,7666	\$ 0,8452	\$ 0,9743
TOTAL			100	50	18250		\$ 4,313	\$ 4,553	\$ 4,912		\$ 0,091	\$ 0,086	\$ 0,098	\$ 31,482	\$ 33,235	\$ 35,855
Propranolol																
PROPRANOLOL TABLETAS 40 MG	TAB 40 mg * 300	1992783 2-3	0,105295881	20	7300	12000	\$ 0,0002084	\$ 0,0002237	\$ 0,0002493		\$ 0,0000104	\$ 0,0000112	\$ 0,0000125	\$ 0,0038	\$ 0,0041	\$ 0,0046
PROPRANOLOL TABLETAS 40 MG	TAB 40 mg * 300	1992783 2-7	0,440487771	20	7300	12000	\$ 0,1593097	\$ 0,1952266	\$ 0,2341927		\$ 0,0079655	\$ 0,0097613	\$ 0,0117096	\$ 2,9074	\$ 3,5629	\$ 4,2740
PROPRANOLOL TABLETAS 80 MG	TAB 80 mg * 300	1992783 3-3	0,061382485	20	7300	24000	\$ 0,0129031	\$ 0,0151322	\$ 0,0172670		\$ 0,0006452	\$ 0,0007566	\$ 0,0008634	\$ 0,2355	\$ 0,2762	\$ 0,3151
PROPRANOLOL 40 MG TABLETAS	TAB 40 mg * 300	1997818 1-10	0,000100282	20	7300	12000	\$ 0,0000652	\$ 0,0000652	\$ 0,0000652		\$ 0,0000033	\$ 0,0000033	\$ 0,0000033	\$ 0,0012	\$ 0,0012	\$ 0,0012
PROPRANOLOL 40 MG TABLETAS	TAB 40 mg * 300	1997818 1-24	0,051148728	20	7300	12000	\$ 0,0115085	\$ 0,0140037	\$ 0,0174758	NA	\$ 0,0005754	\$ 0,0007002	\$ 0,0008738	\$ 0,2100	\$ 0,2556	\$ 0,3189
INDERAL TABLETAS 40 MG	TAB 40 mg * 50	30270-5	0,007451	20	7300	2000	\$ 0,0492383	\$ 0,0451376	\$ 0,0504025		\$ 0,0024619	\$ 0,0022569	\$ 0,0025201	\$ 0,8986	\$ 0,8238	\$ 0,9198
PROPRANOLOL CLORHIDRATO 40 MG TABLETAS	TAB 40 mg * 20	35618-1	0,266664327	20	7300	800	\$ 0,1534858	\$ 0,1782777	\$ 0,2345108		\$ 0,0076743	\$ 0,0089139	\$ 0,0117255	\$ 2,8011	\$ 3,2536	\$ 4,2798
PROPRANOLOL 80 MG TABLETAS	TAB 80 mg * 20	35619-1	0,06746959	20	7300	1600	\$ 0,0285679	\$ 0,0322509	\$ 0,0429374		\$ 0,0014284	\$ 0,0016125	\$ 0,0021469	\$ 0,5214	\$ 0,5886	\$ 0,7836
TOTAL			100	20	7300		\$ 0,4153	\$ 0,4803	\$ 0,5971		\$ 0,021	\$ 0,024	\$ 0,030	\$ 7,579	\$ 8,766	\$ 10,897
Flunarizina																
FLUZINA 10MG TABLETAS	TAB 10 mg * 30	1994468 3-4	0,004932656	5	1825	300	\$ 0,3477249	\$ 0,4765979	\$ 0,5182372		\$ 0,0695450	\$ 0,0953196	\$ 0,1036474	\$ 25,3839	\$ 34,7916	\$ 37,8313
DINEGAL 10 MG TABLETAS	TAB 10 mg * 30	29636-4	0,000860526	5	1825	300	\$ 0,0664102	\$ 0,0710547	\$ 0,0815383	NA	\$ 0,0132820	\$ 0,0142109	\$ 0,0163077	\$ 4,8479	\$ 5,1870	\$ 5,9523

FLUNARIZINA TABLETAS 10MG	TAB 10 mg * 30	41186-1	0,720244 635	5	1825	300	\$ 0,565757 4	\$ 0,683907 8	\$ 0,982351 1	NA	\$ 0,11315 15	\$ 0,1367 816	\$ 0,1964 702	\$ 41,300 3	\$ 49,925 3	\$ 71,7116
FLUNARIZINA 10MG TABLETAS	TAB 10 mg * 20	43310-2	0,000230 498	5	1825	200	\$ 0,000968 1	\$ 0,000968 1	\$ 0,000968 1		\$ 0,00019 36	\$ 0,0001 936	\$ 0,0001 936	\$ 0,0707	\$ 0,0707	\$ 0,0707
FLUNARIZINA 10 MG	TAB 10 mg * 20	45083-3	0,060636 328	5	1825	200	\$ 0,483069 4	\$ 0,539464 7	\$ 0,582614 1		\$ 0,09661 39	\$ 0,1078 929	\$ 0,1165 228	\$ 35,264 1	\$ 39,380 9	\$ 42,5308
FLUNARIZINA 5 MG	TAB 5 mg * 30	45084-1	0,189746	5	1825	150	\$ 1,953415 6	\$ 2,564718 9	\$ 3,002152 4		\$ 0,39068 31	\$ 0,5129 438	\$ 0,6004 305	\$ 142,59 93	\$ 187,22 45	\$ 219,157 1
FLUNARIZINA 10 MG TABLETAS	TAB 10 mg * 20	47823-1	0,020076 372	5	1825	200	\$ 0,238406 9	\$ 0,238406 9	\$ 0,238406 9		\$ 0,04768 14	\$ 0,0476 814	\$ 0,0476 814	\$ 17,403 7	\$ 17,403 7	\$ 17,4037
FLUZINA 5 MG TABLETAS	TAB 5 mg * 20	58158-3	0,003273 071	5	1825	100	\$ 0,405446 2	\$ 1,049375 1	\$ 2,296902 1		\$ 0,08108 92	\$ 0,2098 750	\$ 0,4593 804	\$ 29,597 6	\$ 76,604 4	\$ 167,673 9
TOTAL			100	5	1825		\$ 4,061	\$ 5,624	\$ 7,703		\$ 0,812	\$ 1,125	\$ 1,541	\$ 296,47	\$ 410,59	\$ 562,33

Venlafaxina

EFEEXOR XR 37 5 MG CAPSULAS	CAP 37,5 mg * 7	1993166 3-2	0,031855 608	75	27375	262,5	\$ 0,617695 4	\$ 1,359790 9	\$ 1,639673 9	NA	\$ 0,00823 59	\$ 0,0181 305	\$ 0,0218 623	\$ 3,0061	\$ 6,6176	\$ 7,9797
EDUXON 75MG	COM 75 mg * 7	1996887 6-1	0,009468 87	75	27375	525	\$ 0,120299 7	\$ 0,131169 8	\$ 0,243861 4		\$ 0,00160 40	\$ 0,0017 489	\$ 0,0032 515	\$ 0,5855	\$ 0,6384	\$ 1,1868
EDUXON 75MG	COM 75 mg * 14	1996887 6-2	0,033434 634	75	27375	1050	\$ 0,366632 5	\$ 0,481536 8	\$ 1,038360 9		\$ 0,00488 84	\$ 0,0064 205	\$ 0,0138 448	\$ 1,7843	\$ 2,3435	\$ 5,0534
EDUXON 75MG	COM 75 mg * 28	1996887 6-4	0,010323 185	75	27375	2100	\$ 0,179605 2	\$ 0,197197 4	\$ 0,302813 4		\$ 0,00239 47	\$ 0,0026 293	\$ 0,0040 375	\$ 0,8741	\$ 0,9597	\$ 1,4737
VENDEP XR 37 5 MG	CAP 37,5 mg * 10	1997819 4-1	0,026049 973	75	27375	375	\$ 0,159310 1	\$ 0,209604 7	\$ 0,398286 7		\$ 0,00212 41	\$ 0,0027 947	\$ 0,0053 105	\$ 0,7753	\$ 1,0201	\$ 1,9383
VENDEP XR 75 MG	CAP 75 mg * 10	1997819 5-1	0,266165 187	75	27375	750	\$ 1,282432 3	\$ 1,479912 3	\$ 3,052027 5		\$ 0,01709 91	\$ 0,0197 322	\$ 0,0406 937	\$ 6,2412	\$ 7,2022	\$ 14,8532
VENDEP XR 150 MG	CAP 150 mg * 10	1997819 7-1	0,068614 926	75	27375	1500	\$ 0,263252 6	\$ 0,300408 6	\$ 1,189996 3		\$ 0,00351 00	\$ 0,0040 054	\$ 0,0158 666	\$ 1,2812	\$ 1,4620	\$ 5,7913

VENLAFAXINA 150 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAP 150 mg * 14	1999047 5-1	0,001621 346	75	27375	2100	\$ 0,013511 2	\$ 0,016199 7	\$ 0,016213 5		\$ 0,00018 01	\$ 0,0002 160	\$ 0,0002 162	\$ 0,0658	\$ 0,0788	\$ 0,0789
VENLAFAXINA 75 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAP 75 mg * 10	2000320 9-1	0,272917 708	75	27375	750	\$ 0,985536 2	\$ 1,041146 2	\$ 1,374595 5		\$ 0,01314 05	\$ 0,0138 819	\$ 0,0183 279	\$ 4,7963	\$ 5,0669	\$ 6,6897
VENLAFAXINA 75 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAP 75 mg * 20	2000320 9-2	0,004893 131	75	27375	1500	\$ 0,001446 2	\$ 0,001453 8	\$ 0,001461 4		\$ 0,00001 93	\$ 0,0000 194	\$ 0,0000 195	\$ 0,0070	\$ 0,0071	\$ 0,0071
VENLAFAXINA 150 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAP 150 mg * 10	2000321 1-1	0,036907 435	75	27375	1500	\$ 0,112128 3	\$ 0,119092 6	\$ 0,131742 0		\$ 0,00149 50	\$ 0,0015 879	\$ 0,0017 566	\$ 0,5457	\$ 0,5796	\$ 0,6411
VENLAFAXINA 37,5 MG	CAP 37,5 mg * 7	2002392 0-6	0,004853 457	75	27375	262,5	\$ 0,172481 1	\$ 0,181913 4	\$ 0,189489 8		\$ 0,00229 97	\$ 0,0024 255	\$ 0,0025 265	\$ 0,8394	\$ 0,8853	\$ 0,9222
EFEXOR XR 75 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAP 75 mg * 30	227311- 3	0,031083 286	75	27375	2250	\$ 0,665413 7	\$ 0,927588 7	\$ 1,585211 9		\$ 0,00887 22	\$ 0,0123 678	\$ 0,0211 362	\$ 3,2383	\$ 4,5143	\$ 7,7147
EFEXOR XR 75 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAP 75 mg * 10	227311- 4	0,113480 974	75	27375	750	\$ 2,100247 7	\$ 4,475319 7	\$ 5,422668 0		\$ 0,02800 33	\$ 0,0596 709	\$ 0,0723 022	\$ 10,221 2	\$ 21,779 9	\$ 26,3903
EFEXOR XR 150 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAP 150 mg * 10	227312- 1	0,069802 503	75	27375	1500	\$ 1,097210 0	\$ 2,537991 5	\$ 3,593289 4		\$ 0,01462 95	\$ 0,0338 399	\$ 0,0479 105	\$ 5,3398	\$ 12,351 6	\$ 17,4873
EFEXOR XR 150 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAP 150 mg * 30	227312- 3	0,018528	75	27375	4500	\$ 0,282980 9	\$ 0,663230 4	\$ 0,942418 7		\$ 0,00377 31	\$ 0,0088 431	\$ 0,0125 656	\$ 1,3772	\$ 3,2277	\$ 4,5864
TOTAL			100	75	27375		\$ 8,420	\$ 14,124	\$ 21,122		\$ 0,112	\$ 0,188	\$ 0,282	\$ 40,978	\$ 68,735	\$ 102,794
Candesartán																
CANDESARTAN TABLETAS 8 MG	TAB 8 mg * 14	1993206 0-1	0,371623 712	16	5840	112	\$ 2,404079 1	\$ 2,877577 2	\$ 4,492665 2	NA	\$ 0,15025 49	\$ 0,1798 486	\$ 0,2807 916	\$ 54,843 1	\$ 65,644 7	\$ 102,488 9

CANDESARTAN TABLETAS X 16 MG	TAB 16 mg * 14	1993212 6-1	0,442752 31	16	5840	224	\$ 2,417019 1	\$ 2,959760 5	\$ 3,929756 2	\$ 0,15106 37	\$ 0,1849 850	\$ 0,2456 098	\$ 55,138 2	\$ 67,519 5	\$ 89,6476
CANDEPREX 8 MG TABLETAS	TAB 8 mg * 30	1999539 4-2	0,008476 637	16	5840	240	\$ 1,426841 7	\$ 1,605204 4	\$ 1,671663 4	\$ 0,08917 76	\$ 0,1003 253	\$ 0,1044 790	\$ 32,549 8	\$ 36,618 7	\$ 38,1348
CANDEPREX 16 MG TABLETAS	TAB 16 mg * 30	1999539 5-2	0,007946 156	16	5840	480	\$ 0,796719 4	\$ 0,819293 0	\$ 0,907496 6	\$ 0,04979 50	\$ 0,0512 058	\$ 0,0567 185	\$ 18,175 2	\$ 18,690 1	\$ 20,7023
MINART 32 MG TABLETA	TAB 32 mg * 30	2001438 2-5	0,006299 456	16	5840	960	\$ 0,495097 9	\$ 0,510011 1	\$ 0,541097 0	\$ 0,03094 36	\$ 0,0318 757	\$ 0,0338 186	\$ 11,294 4	\$ 11,634 6	\$ 12,3438
MINART 8 MG TABLETAS RECUBIERTAS	TAB 8 mg * 30	2001438 4-5	0,003735 467	16	5840	240	\$ 1,174415 3	\$ 1,226135 8	\$ 1,255116 9	\$ 0,07340 10	\$ 0,0766 335	\$ 0,0784 448	\$ 26,791 3	\$ 27,971 2	\$ 28,6324
MINART 16 MG TABLETAS RECUBIERTAS	TAB 16 mg * 30	2001438 6-5	0,004033 862	16	5840	480	\$ 0,636033 6	\$ 0,657198 0	\$ 0,685000 2	\$ 0,03975 21	\$ 0,0410 749	\$ 0,0428 125	\$ 14,509 5	\$ 14,992 3	\$ 15,6266
CANDEPREX 32 MG TABLETAS	TAB 32 mg * 30	2003620 0-2	0,024578 931	16	5840	960	\$ 1,458599 5	\$ 1,671753 9	\$ 1,801083 0	\$ 0,09116 25	\$ 0,1044 846	\$ 0,1125 677	\$ 33,274 3	\$ 38,136 9	\$ 41,0872
ATACAND 8MG	TAB 8 mg * 20	226041- 6	0,000541 532	16	5840	160	\$ 0,181819 4	\$ 0,172061 7	\$ 0,181819 4	\$ 0,01136 37	\$ 0,0107 539	\$ 0,0113 637	\$ 4,1478	\$ 3,9252	\$ 4,1478
ATACAND 8MG	TAB 8 mg * 30	226041- 7	0,054330 047	16	5840	240	\$ 18,24131 34	\$ 16,01653 08	\$ 18,24131 34	\$ 1,14008 21	\$ 1,0010 332	\$ 1,1400 821	\$ 416,13 00	\$ 365,37 71	\$ 416,130 0
ATACAND 16MG	TAB 16 mg * 30	226042- 6	0,075681 889	16	5840	480	\$ 25,41019 41	\$ 22,35940 94	\$ 25,41019 41	\$ 1,58813 71	\$ 1,3974 631	\$ 1,5881 371	\$ 579,67 01	\$ 510,07 40	\$ 579,670 1
TOTAL			100	16	5840		\$ 50,87	\$ 54,64	\$ 59,12	\$ 3,415	\$ 3,180	\$ 3,695	\$ 1.246,5 2	\$ 1.160,5 8	\$ 1.348,6 1

Tabla 4. Precios de las alternativas de comparación

Medicamento	Dosis (mg/día)	Precio mín por mg	Precio prom por mg	Precio máx por mg	Precio mín tto	Precio prom tto	Precio máx tto
Ácido valproico/valproato de sodio	500	\$0,16	\$0,19	\$0,20	\$59,61	\$70,84	\$73,39
Propranolol	20	\$0,41	\$0,48	\$0,59	\$151,57	\$175,31	\$217,94
Metoprolol	50	\$4,31	\$4,55	\$4,91	\$1.574,07	\$1.661,76	\$1.792,73
Amitriptilina	25	\$0,38	\$0,43	\$0,58	\$138,37	\$156,04	\$211,81
Flunarizina	5	\$4,06	\$5,62	\$7,7	\$1.482,37	\$2.052,94	\$2.811,65
Venlafaxina	75	\$8,42	\$14,12	\$21,12	\$3.073,36	\$5.155,09	\$7.709,57
Candesartán	16	\$50,87	\$54,64	\$59,11	\$25.437	\$27.321	\$29.558
Topiramato	50	\$25,14	\$26,15	\$30,77	\$9.176,33	\$9.546,90	\$11.233,29
Toxina botulínica tipo A	155 UI	\$3287,34	\$3571,07	\$5161,7*	\$1.199.879	\$1.303.433	\$1.406.874

2.18.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

Los valores de los procedimientos fueron tomados del Manual Tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001, con un ajuste promedio del 30%, y considerando un ajuste mínimo del 25% y máximo del 48%. En la Tabla 6 se presentan los procedimientos incluidos en el análisis (Ver tabla 5).

Tabla 5. Costos unitarios de procedimientos

Procedimientos						
Intervención o procedimiento	CUPS	Cantidad total	% de uso	Vr. Mínimo (ISS + 25%)	Vr. Promedio (ISS + 30%)	Vr. Máximo (ISS + 48%)
Interconsulta por medicina especializada	890402	3	100%	\$ 20.875	\$ 21.710	\$ 24.716
Consulta de ingreso por medicina general	890801	4	100%	\$ 10.944	\$ 11.382	\$ 12.957
Consulta de urgencia por medicina general	890702	1	100%	\$ 15.531	\$ 16.153	\$ 18.389

2.19 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios:

1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología está “dominada”; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos, se calculará la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$\text{Relación incremental de costo – efectividad: } \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a la disminución de episodios de migraña al mes. Esta razón indicaría el costo adicional por cada paciente que no se retira por eventos adversos y que logra una disminución de episodios de migraña al mes mayor o igual al 50%. En esta evaluación, dado que se incluyen seis posibles comparadores, cada tecnología se comparará con la siguiente tecnología menos costosa.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (45).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (19).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que

proporciona el estudio económico, como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben los beneficios y cuáles soportan los costos), así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (45).

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita. Para el año 2015 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 16.613.950,8, según los datos del Banco de la República disponibles en su página web, lo que implica que 3 veces el PIB per cápita ascendió a \$ 49.841.852 (46).

Adicional a los resultados del case base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros se presentó en las secciones 2.5 y 2.6.

Dado que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentarán como curvas de aceptabilidad, la cual indica la probabilidad de que una intervención sea costo efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2016®.

2. Resultados

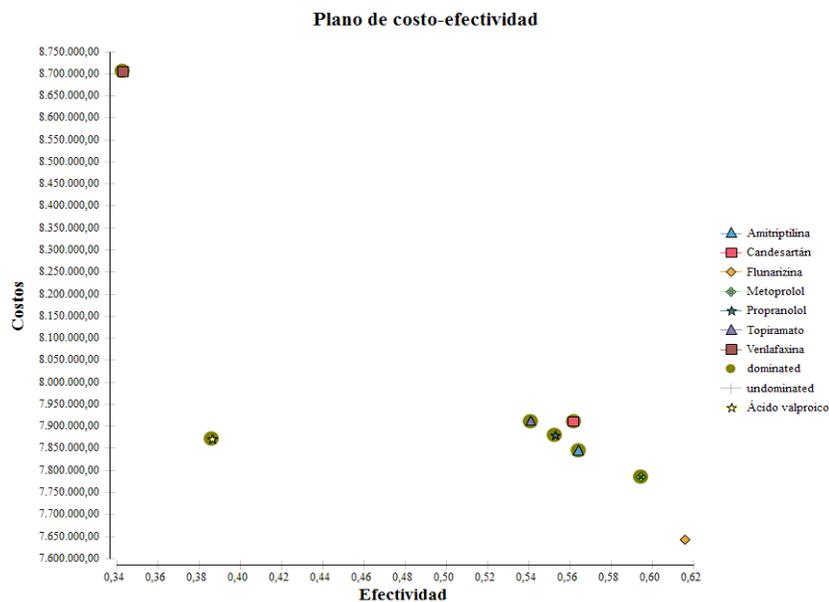
3.1 Resultados del caso base

En la tabla 6 y figura 2 se presentan los resultados del caso base. Ordenando las alternativas de menor a mayor costo, se evidencia que todas las alternativas terapéuticas incluidas en el análisis, se encuentran dominadas por la flunarizina, que tiene una mayor efectividad en términos de la disminución de episodios de migraña al mes. Es la estrategia menos costosa con un valor de \$7.643.698 y más efectiva con un valor de 0,62. Es importante tener en cuenta que todos los medicamentos evaluados tienen una efectividad y un costo similar, el medicamento que presenta una mayor diferencia en términos de costos y efectividad esperados, es la venlafaxina.

Tabla 6. Resultados del caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Flunarizina	\$7.643.698,74		0,62		
Metoprolol	\$7.784.632,05	\$ 140.933,30	0,59	-0,02	Dominada
Amitriptilina	\$7.843.741,62	\$ 200.042,88	0,56	-0,05	Dominada
Ácido valproico	\$7.871.534,21	\$ 227.835,46	0,39	-0,23	Dominada
Propranolol	\$7.879.937,89	\$ 236.239,15	0,55	-0,06	Dominada
Candesartán	\$7.910.605,07	\$ 266.906,33	0,56	-0,05	Dominada
Topiramato	\$7.910.840,71	\$ 267.141,96	0,54	-0,08	Dominada
Venlafaxina	\$8.704.873,06	\$ 1.061.174,32	0,34	-0,27	Dominada

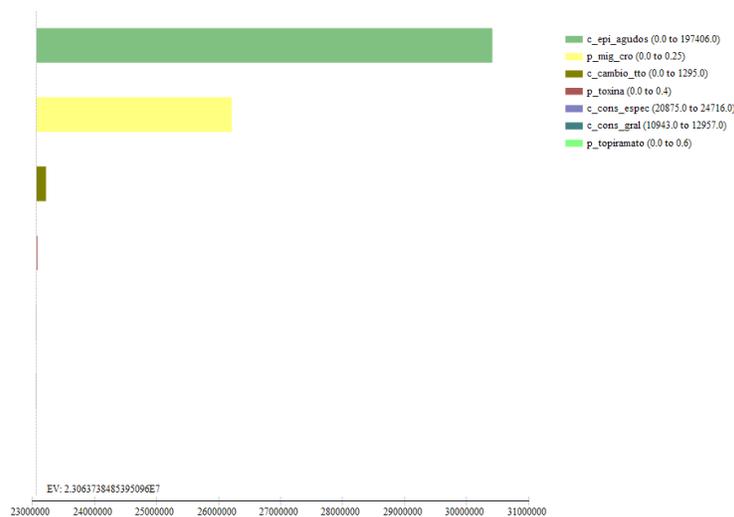
Figura 2. Plano de costo-efectividad



3.2 Análisis de sensibilidad

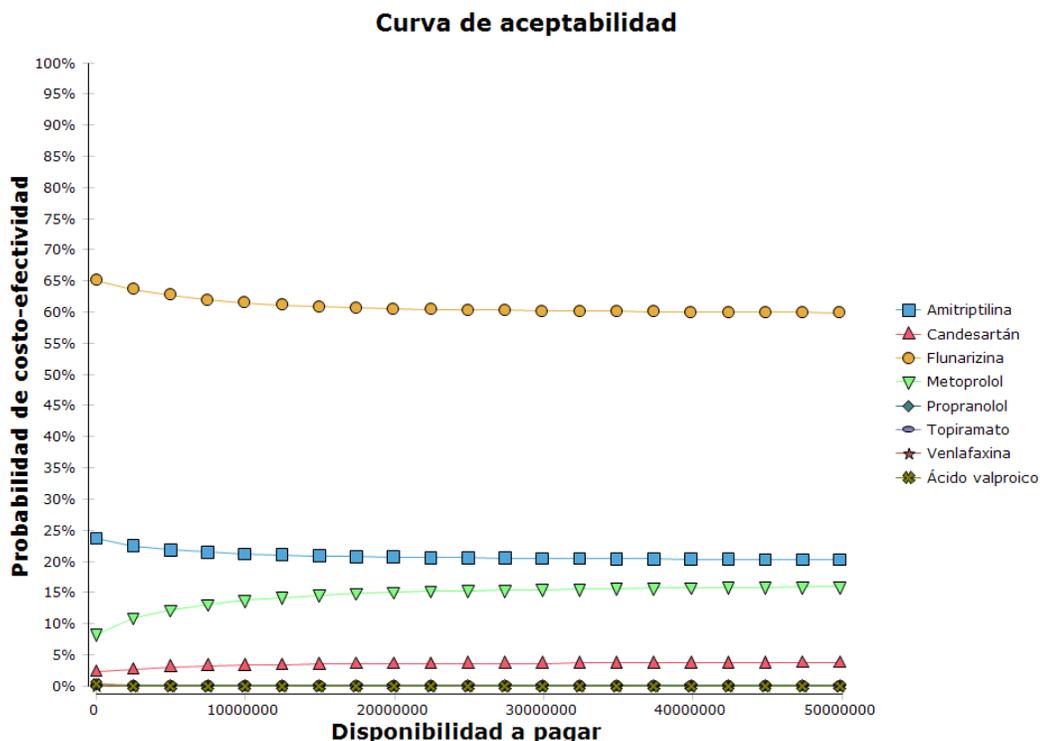
Con el fin de identificar cuáles variables contribuyen en mayor medida a la incertidumbre en las estimaciones de las razones de costo-efectividad, se realizó un diagrama de tornado en donde se incorporan todos los parámetros del modelo. La figura 3 presenta los resultados de este análisis, en donde se evidencia que el costo de los episodios agudos y la probabilidad de pasar a migraña crónica explican más del 90% de la incertidumbre.

Figura 3. Diagrama de tornado



Finalmente, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentan en una curva de aceptabilidad en la figura 4, el cual evalúa la probabilidad de que una de las tecnologías sea costo-efectiva teniendo en cuenta el umbral de disponibilidad a pagar de 1 o 3 veces el PIB per cápita del país. Se puede apreciar que los medicamentos de propranolol, topiramato, ácido valproico/valproato de sodio, candesartán y venlafaxina tienen una probabilidad inferior al 5% de ser costo-efectivos a cualquier valor del umbral. Caso contrario ocurre con el medicamento flunarizina, que como resultado de la simulación tiene una probabilidad mayor de ser costo-efectiva (65%), incluso con valores por encima de tres veces el PIB. Si se considera un umbral del PIB, los medicamentos con mayor probabilidad ser costo-efectivos son flunarizina, seguido de amitriptilina (25%) y metoprolol (15%). Este escenario se mantiene a cualquier nivel de disponibilidad a pagar.

Figura 4. Curva de aceptabilidad



3. Discusión y conclusiones

Los resultados de este análisis de costo-efectividad, sugieren que desde la perspectiva del sistema de salud (SGSSS), la flunarizina podría tener una mejor relación entre costos y efectividad como tratamiento preventivo de la migraña en Colombia, seguido de la amitriptilina y el metoprolol. Esta conclusión se mantiene ante variaciones en la mayoría de los parámetros, exceptuando en las variables como costo de los episodios agudos y la probabilidad de pasar a migraña crónica. Los hallazgos del análisis de sensibilidad probabilísticos indican que a partir de un umbral de costo-efectividad de \$ 16.613.950, estos tres medicamentos tienen una probabilidad más alta de ser costo-efectivos.

La interpretación de estos resultados se debe hacer con cautela, dado que las alternativas terapéuticas evaluadas, presentan una efectividad similar en términos de la respuesta clínica al medicamento, es decir la disminución de episodios de migraña al mes. Así mismo, se evidencia que hay diferencias mínimas en el costo del tratamiento con cada medicamento. En la medida que los medicamentos analizados en esta evaluación económica tiene una efectividad similar, la incertidumbre del modelo hace posibles que cualquiera de las tecnologías evaluadas, tenga alguna probabilidad de ser costo-efectiva, a excepción de la venlafaxina que es el medicamento con menor efectividad. Lo anterior debido a que sus potenciales diferencias podrían estar en sus precios y que no exista una clara preferencia de uso entre los expertos clínicos por uno u otro medicamento.

Es importante aclarar que son pocos los estudios económicos que evalúan la costo-efectividad de los medicamentos para el tratamiento preventivo de migraña. Los estudios incluidos en la construcción del modelo de decisión, muestran que el topiramato y la toxina botulínica tipo A son estrategias costo-efectivas en comparación con placebo, para pacientes con indicación de migraña episódica y crónica respectivamente. Pese a que estos resultados no son completamente comparables con este estudio, brindan información para la discusión, información sobre las tecnologías y los recursos en salud incluidos para el análisis. De igual manera, con base en las características de la enfermedad, se podría evaluar un horizonte temporal a largo plazo, sin embargo un año se consideró adecuado para resolver el problema de decisión y evaluar las diferencias en términos de costos y efectividad.

La primera limitación de esta evaluación económica, está relacionada con que la mayoría de los estudios clínicos a partir de los cuales se calcularon las probabilidades de los diferentes cursos de acción no realizaban comparaciones entre principios activos sino contra placebo. Otra limitación de esta evaluación económica, es que no fue posible establecer una conclusión con respecto a la costo-efectividad de la toxina botulínica tipo A. La razón estriba en que no es una alternativa de comparación, este medicamento se encuentra indicado específicamente para pacientes con migraña crónica, es decir, pacientes que presentan más de 15 episodios de migraña al mes. La solución metodológica para el análisis fue incluir en los cursos de acción, un evento en salud asociado al empeoramiento del paciente llamado “migraña crónica”, que permitiera incorporar el uso de este medicamento y la probabilidad estimada a partir de datos de prevalencia y el criterio de los expertos clínicos.

De acuerdo con la literatura clínica y los expertos clínicos, esta enfermedad es más frecuente de lo que se encuentra reportado en las fuentes de información del sistema de salud. Es importante contar con protocolos de atención, guías de práctica clínica o lineamientos que establezcan los criterios para realizar el diagnóstico diferencial con otros tipos de cefalea (primaria o secundaria) y a partir del cual, se defina el tratamiento farmacológico adecuado. Por el lado de los pacientes, es necesario tener en cuenta la frecuencia e intensidad de los síntomas con el fin de realizar las consultas médicas necesarios, puesto que una persona que presente más de seis episodios al mes, es susceptible de iniciar un tratamiento preventivo de migraña. Como consecuencia de lo anterior, se podría evitar el uso excesivo de medicamentos sin prescripción médica, como analgésicos de venta libre en el país, los cuales permiten el alivio de síntomas de manera rápida con pocos eventos adversos serios.

Un aspecto relevante para futuras investigaciones en el contexto de la enfermedad, son las pérdidas de productividad laborales, los costos asociados a las discapacidades y la carga socioeconómica que representa para el paciente, familia y empleadores.

Como se ha mencionado a lo largo del texto, la opinión de los expertos clínicos participantes en esta evaluación económica se ha tenido en cuenta, desde la definición de la pregunta económica y la población e intervenciones, hasta el establecimiento de puntos para tener en cuenta en la discusión y en especial la pérdida de calidad de vida en las personas que padecen esta enfermedad.

4. Conclusiones

En conclusión, los resultados de esta evaluación indican que flunarizina es potencialmente costo-efectiva comparado con ácido valproico/valproato de sodio, topiramato, metoprolol, propranolol, venlafaxina, amitriptilina y candesartán teniendo en cuenta la evidencia actual.

Referencias bibliográficas

1. Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2012 Jan;52(1):3-17. PubMed PMID: 22106869.
2. Reddy DS. The pathophysiological and pharmacological basis of current drug treatment migraine headache. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2013;6(3):271-88.
3. Silva-Sieger F, Díaz-Silva G, Ardila M, Saavedra-Chacón MaF. La migraña: sobreconocido impacto en la población. *Acta Neurol Colomb* 2012;28:143-51.
4. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *The journal of headache and pain*. 2005 Dec;6(6):429-40. PubMed PMID: 16388337. Pubmed Central PMCID: 3452308.
5. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
6. Muñoz J, Volcy M, Sobrino F, Ramírez S, Uribe B. Consenso de expertos de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento preventivo y agudo de la migraña. *Acta Neurol Colomb* 2014;30(3):175-85.
7. Volcy M. Fisiopatología de la migraña. *Acta Neurol Colomb* 2013;29:44-52.
8. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2012 Aug;15(Suppl 1):S15-22. PubMed PMID: 23024559. Pubmed Central PMCID: 3444225.
9. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3-20. PubMed PMID: 25600718.
10. Giacomozzi AR, Vindas AP, Silva AA, Jr., Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2013 Jul;71(7):478-86. PubMed PMID: 23857614.
11. Morillo LE, Alarcon F, Aranaga N, Aulet S. Prevalence of migraine in Latin America. *Headache*. 2005;45:106-17.
12. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013 Jul;33(9):629-808. PubMed PMID: 23771276.
13. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol* 2012;54(10):629-37.
14. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aubé M. Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(Suppl. 2- S1-S2).
15. Takeuchi Y. Tratamiento agudo de migraña. *Acta Neurol Colomb*. 2013;29 (1 (Supl 1:1)):51-7.
16. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *SpringerPlus*. 2016;5:637. PubMed PMID: 27330903. Pubmed Central PMCID: 4870579.
17. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature reviews Neurology*. 2016 Aug;12(8):455-64. PubMed PMID: 27389092.
18. Pascual-Gómez J. Papel de los neuromoduladores en el tratamiento preventivo de la migraña. *REV NEUROL* 2009;49(1):25-32.

19. Prieto LC, Osorio DI, Rojas M. Evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña en Colombia y evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno, zolmitriptán, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña en Colombia.
20. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014. Disponible en <http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Manual%20Evaluacion%20economica.pdf> [Consultado en Mayo de 2015].
21. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico de participación y deliberación. Bogotá D.C.: IETS; 2014. Disponible en <http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Manual%20Evaluacion%20economica.pdf> [Consultado en Mayo de 2015]
22. Visens LS. Actualización en la prevención y tratamiento de migraña. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2014; 74:147-57.
23. Szok D, Csati A, Vecsei L, Tajti J. Treatment of Chronic Migraine with OnabotulinumtoxinA: Mode of Action, Efficacy and Safety. *Toxins*. 2015 Jul;7(7):2659-73. PubMed PMID: 26193319. Pubmed Central PMCID: 4516935.
24. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) with gammaCore. Mechanism of Action. [Agosto 2016]. Available from: <http://gammaCore.com/en/healthcareproviders/gammacore-novel-non-invasive/mechanism-of-action>.
25. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Transcutaneous stimulation of the cervical branch of the vagus nerve for cluster headache and migraine. Interventional procedure guidance (IPG552). 2016.
26. Ruggeri M. The cost effectiveness of Botox in Italian patients with chronic migraine. *Neurol Sci (2004)* 35 (Suppl 1) : S45-S47.
27. Batty A, Hansen R, Bloudek L, Hayward E, Pennington B, et al. The cost effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *Journal of Medical Economics Vol 16, No. 7, 2013, 877-887*.
28. Brown J, Papadopoulos G, Neumann PJ, Price M, Friedman M, et al. Cost effectiveness of migraine prevention: the case of topiramate in the UK. *Cephalalgia*, 2006, 26, 1473-1482.
29. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013 (6):CD010611. PubMed PMID: 23797677.
30. Shamlivan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *Journal of General Internal Medicine*. 2013;28(9):1225-37.
31. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;6:CD010610. PubMed PMID: 23797676.
32. Soelberg P, Larsen B.H., Rasmussen M.J.K. Flunarizine Versus Metoprolol in Migraine Prophylaxis: A Double-Blind, Randomized Parallel Group Study of Efficacy and Tolerability. *Headache* 1991; 31:650-657.

33. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2014;20(1):22-33.
34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Migraine prophylaxis: flunarizine. Evidence summary. nice.org.uk/guidance/esuom33. 30 September 2014.
35. Diener HC., Matias-Guiu J., Hartung E. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*, 2002;(22), 209–221.
36. Pringsheim T, Davenport WJ, MacKie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Systematic review: Medications for migraine prophylaxis - Section II. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2012;39(2):S8-S28.
37. Gomersall J. Amitriptyline in Migraine Prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *Arch. Neurol* 1979;36:695-699. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 1973; 36:684-690.
38. Stafford MR, Hareendran A, Ng-Mak DS, Insinga RP, Xu R, Stull DE. EQ-5DTM-derived utility values for different levels of migraine severity from a UK sample of migraineurs. *Health & Quality of Life Outcomes*. 2012;10:65. PubMed PMID: 22691697. Pubmed Central PMCID: PMC3407525.
39. Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Quality of Life Research*. 2011;20(4):601-8. PubMed PMID: 21063786.
40. Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, Peng KP, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33(3):171-81. PubMed PMID: 23203506.
41. Gillard PJ, Devine B, Varon SF, Liu L, Sullivan SD. Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value in Health*. 2012;15(3):485-94. PubMed PMID: 22583459.
42. Servicio Occidental de Salud. Protocolo para manejo ambulatorio de adultos con cefalea (no incluye embarazadas). 2006.
43. Colombiana de Salud. Guía de atención en prioritaria. 2012.
44. Vidal, N. Galant A, y Izquierdo Y. Protocolo diagnóstico de cefaleas de reciente comienzo. 2007.
45. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2005. 58. Banco de la República. PIB total y por habitante. 2014. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/pib> [acceso: 11 de diciembre de 2014]).
46. Banco de la República. PIB total y por habitante. 2015. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/pib> [acceso: 10 de noviembre de 2015]). 59. Ministerio de Salud y Protección Social.

5. Anexos

Anexo 1. Descripción de tecnologías

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precio	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación control de precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.	Ácido valpróico		Sí. Todas las concentraciones en tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco y en cápsula. Jarabe de 250 mg/5 ml como ácido (5%).	Sí	No	La dosis recomendada de ácido valpróico para profilaxis de migraña en adultos es de 250 mg por vía oral dos veces al día, hasta un máximo de 1000 mg al día. La dosis usual de divalproato sódico en formas farmacéuticas de liberación prolongada es de 500 mg por vía oral al día durante 1 semana, seguido de un incremento a 1000 mg por vía oral al día.	Realizar pruebas de función hepática antes del inicio de la terapia así como a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento, en pacientes que reciben múltiples anticonvulsivantes o que tienen trastornos metabólicos congénitos, trastornos convulsivos severos, enfermedad mitocondrial hereditaria y enfermedad orgánica del cerebro. Examinar a los pacientes con síntomas sugestivos o antecedentes familiares, en busca de mutaciones del gen mitocondrial de ADN polimerasa gamma antes del inicio de la terapia de acuerdo a la práctica clínica. Hacer recuentos sanguíneos completos y pruebas de coagulación antes y durante el tratamiento a intervalos periódicos, especialmente en pacientes embarazadas y antes de las cirugías programadas. Hacer seguimiento a los	Eventos comunes: edema periférico, alopecia, rash, aumento del apetito, aumento de peso, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, indigestión, pérdida del apetito, náuseas, vómitos, equimosis, dolor de espalda, amnesia, astenia, ataxia, mareos, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia, temblores, ambliopía, visión borrosa, diplopía, nistagmo, tinnitus, depresión, alteración del pensamiento, nerviosismo,			

							<p>niveles plasmáticos de amoníaco. Vigilar la aparición o empeoramiento de la depresión, comportamiento o ideas suicidas, o cambios inusuales en el comportamiento. Vigilar de cerca a los pacientes en busca de signos y síntomas de hepatotoxicidad o pérdida del control de las crisis convulsivas. Hacer seguimiento de las funciones cognitivas y motoras con regularidad. Hacer especial seguimiento a los pacientes ancianos durante los aumentos de la dosis para observar cambios en el consumo de líquidos y su estado de nutrición, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas.</p>	<p>cambios de humor, bronquitis, disnea, faringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, fiebre, influenza, enfermedad infecciosa.</p> <p>Eventos serios: palpitaciones, taquicardia, hiperamonemia, hematemesis, pancreatitis, síndrome mielodisplástico, trombocitopenia relacionada con la dosis, insuficiencia hepática, reacciones de hipersensibilidad, encefalopatía hiperamonémica, sordera por ototoxicidad, derrame pleural.</p>			
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.	Topiramato		No para esta indicación. Está cubierto para epilepsia refractaria.	Sí	No	La dosis usual de topiramato para profilaxis de migraña en adultos es de 100 mg al día por vía oral, divididos en dos tomas diarias. Se recomienda titular la dosis de la siguiente manera: 25 mg en la	<p>Controlar la función renal antes del tratamiento en adultos mayores y pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal. Medir los niveles de amoníaco en cualquier paciente que experimente un letargo inexplicado, vómitos o cambios en el estado mental, lo cual puede ser indicativo de hiperamonemia con o sin</p>	<p><i>Comunes</i></p> <p>Metabólico-endocrinos: niveles de bicarbonato sérico anormales (25% a 67%). Gastrointestinal es: pérdida del apetito (10% a 24%), pérdida</p>			

					<p>noche durante 1 semana, 25 mg cada 12 horas durante 1 semana, 25 mg en la mañana y 50 mg en la noche durante 1 semana; y luego 50 mg cada 12 horas.</p> <p>El tratamiento suele tener una duración de 6 meses, con la opción de continuar hasta 12 meses de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad del paciente.</p>	<p>encefalopatía.</p> <p>Hacer seguimiento a los niveles séricos de bicarbonato, en la línea de base y periódicamente durante el tratamiento.</p> <p>Vigilar aparición de acidosis metabólica en pacientes embarazadas y recién nacidos expuestos al fármaco durante el embarazo.</p> <p>Vigilar la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas o el comportamiento, o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.</p> <p>Hacer seguimiento a la disminución de la sudoración y/o hipertermia.</p>	<p>de peso (4% a 21%).</p> <p>Inmunológicos: enfermedad infecciosa (2% a 8%).</p> <p>Neurológicos: confusión (3% a 11%), mareos (4% a 25%), deterioro cognitivo (2% a 7%), deterioro del desempeño psicomotor (2% a 13%), deterioro de la memoria (3% a 12%), parestesia (1% a 51%), reducción en la capacidad de concentración (2% a 10%), somnolencia (6% a 29%).</p> <p>Psiquiátricos: nerviosismo (4% a 16%), cambios de humor (4% a 11%).</p> <p>Otros: fatiga (6% a 16%), fiebre (1% a 12%).</p> <p><i>Serios</i></p> <p>Dermatológicos : eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica</p>		
--	--	--	--	--	---	---	--	--	--

								<p>tóxica. Metabólico-endocrinos: hiperamonemia, hipohidrosis, incremento de la temperatura corporal, acidosis metabólica. Hepáticos: falla hepática. Neurológicos: encefalopatía inducida por el medicamento. Oftálmicos: glaucoma, miopía. Psiquiátricos: pensamientos suicidas. Renales: nefrolitiasis (1% a 3%).</p>				
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.	Toxina botulínica tipo A		No	Sí	Sí	La dosis recomendada para profilaxis de migraña crónica (cefalea durante 15 días al mes, de los cuales al menos ocho días corresponden a migraña) en adultos es de 155 a 195 unidades por vía intramuscular, administradas en inyecciones de 5 unidades en cada uno de los 31 puntos (y hasta 39 puntos) distribuidos en 7 zonas específicas	Hacer seguimiento cercano a los pacientes con enfermedad neuropática motora periférica, esclerosis lateral amiotrófica o trastornos de la unión neuromuscular (miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) para detectar cualquier evento adverso clínicamente significativo, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, los cuales pueden ocurrir horas o semanas después de la inyección. Vigilar durante 30 minutos o más después de la administración, a los pacientes con hiperactividad vesical o del	Cefalea, migraña, paresia facial, ptosis palpebral, prurito, erupción cutánea, dolor de la piel, dolor del cuello, mialgia, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, tirantez muscular y debilidad muscular, dolor	dysport - 300 u - polvo reconstituir a solución / suspensión inyectable x 1 - ipsen	\$326.269,05	Circular 01 de 2016	
									dysport - 500 ui - polvo reconstituir a solución / suspensión inyectable x 1 - ipsen	\$543.781,75	Circular 01 de 2016	
										botox - 100 ui - polvo reconstituir a solución / suspensión inyectable x 1 - allergan	\$516.170,92	Circular 01 de 2016
										botox - 200 ui -	\$1.032.341,	Circular

					<p>de los músculos de la cabeza y el cuello, de la siguiente manera:</p> <p>Superciliar o corrugador de las cejas: 10 Unidades (2 puntos) Prócer o piramidal de la nariz: 5 Unidades (1 punto) Frontal: 20 Unidades (4 puntos) Temporal: 40 Unidades (8 puntos) o hasta 50 Unidades (hasta 10 puntos) Occipital: 30 Unidades (6 puntos) o hasta 40 Unidades (hasta 8 puntos) Grupo de músculos paravertebrales cervicales: 20 Unidades (4 puntos) Trapecio: 30 Unidades (6 puntos) o hasta 50 Unidades (hasta 10 puntos)</p> <p>Rango total de dosis: 155 a 195 Unidades distribuidos en 31 a 39 puntos de aplicación. Las dosis deben ser distribuidas uniformemente de</p>	<p>detrusor asociada a una afección neurológica. Hacer seguimiento del volumen de orina residual dentro de las 2 semanas después de la administración y periódicamente hasta por 12 semanas, en pacientes con hiperactividad vesical o detrusora hiperactiva asociada con una condición neurológica, especialmente en pacientes con esclerosis múltiple o diabetes mellitus.</p>	<p>en la mandíbula, dolor en el lugar de la inyección, disfagia.</p>	<p>polvo reconstituir a solución / suspensión inyectable x 1 - allergan</p>	<p>84</p>	<p>01 de 2016</p>
								<p>botox - 50 ui - polvo reconstituir a solución / suspensión inyectable x 1 - allergan</p>	<p>\$258.085,46</p>	<p>Circular 01 de 2016</p>

						forma bilateral en todos los músculos (excepto para el músculo prócer o piramidal de la nariz). Se recomienda repetir el ciclo de tratamiento cada 12 semanas.					
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.		Metoprolol	Sí. Todas las concentraciones de metoprolol tartrato en tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, en cápsula y en todas las formas farmacéuticas de administración parenteral.	Sí	No	La dosis por vía oral es de 50 a 200 mg de metoprolol tartrato al día.	Llevar control de la frecuencia y ritmo cardíacos durante la terapia, especialmente en pacientes con bloqueo auriculoventricular de primer grado, disfunción del nodo sinusal o trastornos de la conducción. Al suspender el tratamiento crónico con metoprolol, se debe hacer seguimiento cercano a los pacientes con cardiopatía isquémica (exacerbación de angina o insuficiencia coronaria aguda), especialmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria.	<i>Comunes</i> Cardiovascular es: bradiarritmia (3% succinato; 3 - 16% tartrato), extremidades frías (1% succinato), insuficiencia cardíaca (1% succinato; 27% tartrato), hipotensión (1% succinato; 1% - 27% tartrato), bloqueo del corazón (5% tartrato). Dermatológicos : prurito (5%), erupción (5%). Gastrointestinales: estreñimiento (1%), diarrea (5%), indigestión (1%), náuseas (1%). Neurológicos: mareos (10%), fatiga (10%), dolor de cabeza. Psiquiátricos:			

								depresión (5%). Respiratorios: disnea (3% succinato; 1% - 3% tartrato), sibilancias (1%). <i>Serios</i> Respiratorios: broncoespasmo (1%).			
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.		Propranolol	Sí. Todas las concentra ciones en tableta con o sin recubrim ento que no modifique la liberación del fármaco y en cápsula.	Sí	No	La dosis inicial es de 80 mg/día divididos en 2 tomas. La dosis de mantenimiento oscila entre 160 y 240 mg/día divididos en 3 o 4 tomas.	Se recomienda hacer seguimiento de la función renal y hepática durante el tratamiento, en especial en los pacientes con falla renal o hepática quienes son más propensos a presentar efectos adversos y toxicidad. Vigilar la aparición de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, particularmente en pacientes con cardiopatía isquémica, al momento de suspender el tratamiento. Hacer controles de la frecuencia y ritmo cardíacos durante el tratamiento, particularmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Vigilar la ocurrencia de hipotensión durante el tratamiento, particularmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Hacer seguimiento a los pacientes con psoriasis o con enfermedades músculo – esqueléticas, ya que podrían sufrir exacerbación de la enfermedad. Se recomienda hacer	Comunes Gastrointestinal es: diarrea y vómito. Neurológicos: desordenes del sueño. Otros: fatiga (5- 7%). <i>Serios</i> Cardiovascular es: bradiarritmias, shock cardiogénico, falla cardiaca congestiva, bloqueo cardiaco, hipotensión, intervalo PR prolongado, intervalo QT acortado. Dermatológicos : eritoderma, síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica toxica.			

							controles de la glicemia, en especial en pacientes diabéticos, ya que puede ocurrir hipoglicemia; se debe suspender el medicamento si esta complicación se presenta.	Endocrino-metabólicos: hipoglicemia. Inmunológicos: anafilaxia. Neurológicos: accidente cerebrovascular . Respiratorios: broncoespasmo . Otros: signos y síntomas de retirada del medicamento.			
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.		Flunarizina	No	Sí	No	Dosis inicial: 10 mg una vez al día por vía oral, durante la noche al momento de acostarse. Dosis de mantenimiento: varía entre 5 y 10 mg una vez al día.	Vigilar la aparición de síntomas extrapiramidales (temblores, discinesia, parkinsonismo) a intervalos de 3 meses. Hacer seguimiento a los pacientes para detectar signos de depresión (con o sin ideas suicidas).	Vigilar la aparición de síntomas extrapiramidales (temblores, discinesia, parkinsonismo) a intervalos de 3 meses, y hacer seguimiento a los pacientes para detectar signos de depresión (con o sin ideas suicidas). La dosis recomendada no debe ser excedida y los controles regulares deben hacerse especialmente durante el tratamiento de mantenimiento, de forma que los síntomas extrapiramidales o depresivos			

								<p>puedan detectarse pronto y, si fuera necesario, suspender el medicamento. En raras ocasiones se puede producir un aumento progresivo de la fatiga durante el tratamiento con flunarizina. En este caso, se debe suspender el tratamiento. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.</p>			
<p>Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.</p>		Amitriptilina	<p>Sí. Todas las concentraciones de amitriptilina clorhidrato en tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco y en cápsula.</p>	No	No	<p>La dosis inicial de clorhidrato de amitriptilina recomendada es de 10 mg por vía oral administrada durante la noche, la cual se puede aumentar a una dosis de 50 a 75 mg según sea necesario, sin exceder la dosis máxima de 150 mg. La necesidad de continuar la profilaxis debe evaluarse a intervalos de aproximadamente 6 meses.</p>	<p>Hacer seguimiento a todos los pacientes con el fin de detectar la aparición o empeoramiento de la depresión, ideas o tendencias suicidas o cambios inusuales en el comportamiento, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se hacen cambios en la dosis. Se debe indagar los factores de riesgo de trastorno bipolar antes de iniciar el tratamiento. El examen debe incluir antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión, y vigilancia de manía o hipomanía. Hacer controles a los pacientes hipertiroideos o los que reciben medicación tiroidea. Los pacientes de edad avanzada requieren</p>	<p><i>Comunes</i></p> <p>Endocrino-metabólicos: aumento de peso. Gastrointestinal es: constipación, xerostomía. Neurológicos: mareos, dolor de cabeza, somnolencia. Oftalmológicos: visión borrosa.</p> <p><i>Serios</i></p> <p>Cardiovascular es: trastornos del ritmo cardíaco, anomalías en el electrocardiograma</p>			

							especial cuidado, ya que tienen mayor riesgo de caídas y efectos secundarios anticolinérgicos.	ma, infarto de miocardio, prolongación de intervalo QT, muerte cardíaca súbita. Hematológicos: agranulocitosis. Hepáticos: hepatotoxicidad, ictericia (raro). Neurológicos: síndrome neuroléptico maligno, convulsiones. Psiquiátricos: empeoramiento de la depresión, pensamientos suicidas, suicidio.			
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.		Venlafaxina	No	No	No	Las dosis reportadas en estudios clínicos para formas farmacéuticas orales de liberación extendida varían entre 37.5 y 300 mg.	Se puede considerar la medición de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo, ya que se ha reportado aumento clínicamente relevante en el colesterol sérico en pacientes tratados con venlafaxina durante al menos 3 meses. Considerar el seguimiento de los niveles séricos de sodio en pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen y aquellos que reciben diuréticos. Evaluar la función hepática y realizar los ajustes de la dosis necesarios en casos de cirrosis. Los pacientes que reciben tratamiento con warfarina deben tener seguimiento	<i>Comunes</i> Cardiovascular es: hipertensión (3% a 13%). Dermatológicos : sudoración (6.7% a 25%). Endocrino-metabólicos: pérdida de peso (3% a 47%). Gastrointestinal es: estreñimiento (8% a 15%), pérdida de apetito (8% a 22%), náuseas (21% a 58%), xerostomía (12% a 22%). Neurológicos: astenia (8% a			

						<p>cercano al inicio o al suspender la venlafaxina, debido a que puede haber alteraciones del efecto anticoagulante de la warfarina.</p> <p>La función renal debe ser controlada, particularmente en los adultos mayores, ya que los ajustes de la dosis son necesarios en casos de insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. Vigilar la ocurrencia de comportamientos e ideas suicidas o empeoramiento de la depresión, especialmente durante los primeros meses de la terapia o después de los cambios en la dosificación.</p>	<p>19%), mareos (11% a 23.9%), trastornos del sueño (3% a 7%), dolor de cabeza (25% a 38%), insomnio (14% a 24%), somnolencia (14% a 26%), temblores (1.1% a 10.2%). Oftálmicos: visión borrosa (4% a 6%). Psiquiátricos: nerviosismo (4% a 21.3%). Reproductivos: eyaculación anormal (2.2% a 19%), disfunción eréctil (2.1% a 6%), trastorno del orgasmo (2% a 5%).</p> <p><i>Serios</i></p> <p>Endocrino-metabólicos: hiponatremia. Gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal (raro). Hematológicos: sangrados anormales. Hepáticos: hepatitis. Neurológicos: convulsiones (0.3%). Psiquiátricos: exacerbación de la depresión</p>			
--	--	--	--	--	--	---	---	--	--	--

								(raro), hipomanía, manía, pensamientos suicidas, suicidio. Otros: síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico.			
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.		Candesartán	No	No	No	La dosis recomendada y reportada en los estudios es de 16 mg al día por vía oral.	Vigilar la función renal periódicamente durante el tratamiento, especialmente en pacientes que también reciben tratamiento con AINEs u otros medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina. Antes de iniciar el tratamiento se debe corregir el balance de líquidos y sodio. Se recomienda hacer seguimiento periódicamente a los niveles de potasio sérico durante el tratamiento, especialmente en pacientes en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio u otros medicamentos que aumenten los niveles séricos de potasio. Hacer seguimiento estrecho de los electrolitos en pacientes que reciben concomitantemente agentes que afectan el sistema renina-angiotensina.	Comunes Cardiovascular es: hipotensión (18.8%). Musculo - esqueléticos: dolor de espalda (3%). Neurológicos: mareos (menos del 5%). Respiratorios: faringitis (2%), rinitis (2%) infección de las vías respiratorias altas (6%).			

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica

Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Center for Reviews and Dissemination-CRD

Estrategia de Búsqueda

1. ((MeSH DESCRIPTOR Migraine with Aura EXPLODE ALL TREES)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT)x FROM 2006 TO 2016
2. ((MeSH DESCRIPTOR Migraine EXPLODE ALL TREES)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
3. ((migraine)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
4. ((VALPROIC ACID)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
5. ((TOPIRAMATO)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
6. ((BOTULINUM TOXIN)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
7. ((Naratriptan)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
8. ((Sumatriptan)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
9. ((NAPROXENO)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016

6. 10. ((Zolmitriptan)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016

11. ((gammacore)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016

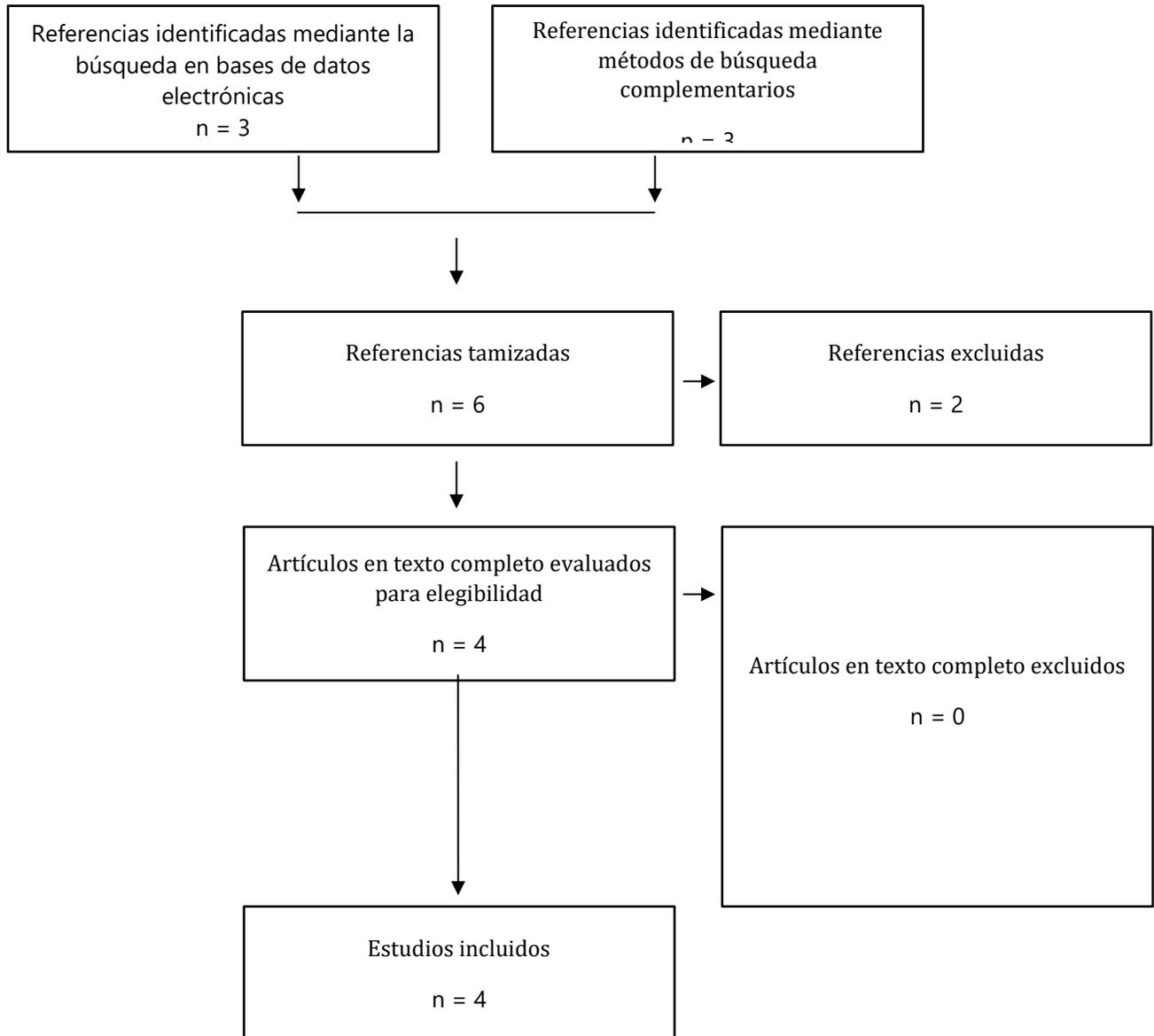
12. ((cefaly)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016

#1 OR #2 OR #3

#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#13 AND #14

Anexo 3. Diagrama PRISMA



Anexo 4. Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Brown et al./2006	Cost-effectiveness of migraine prevention: the case of topiramato in the UK.	Árbol de decisión	El topiramato es una estrategia costo-efectiva para el tratamiento en la prevención de migraña comparado con no tratamiento.
Ruggeri, M./2014	Cost-effectiveness of Botox in Italian patients with chronic migraine.	Modelo de markov	La relación de costo-efectividad de Botox versus placebo para el tratamiento profiláctico de la migraña, fue favorable y está por debajo del umbral de disponibilidad a pagar.
Batty et al./2013	Cost-effectiveness of onabotulinum for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK.	Modelo de markov	La toxina botulínica tipo A mostró una reducción en la frecuencia de dolores de cabeza en pacientes con migraña crónica y puede ser considerada una estrategia costo-efectiva.
Brown et al./2005	Cost-effectiveness of topiramate in migraine prevention: Results from a pharmaeconomic model of topiramate treatment.	Árbol de decisión	Los resultados del análisis sugieren que el uso del topiramato en la prevención de migraña puede ofrecer un valor del dinero razonable en comparación con otras alternativas terapéuticas.

Anexo 5. Búsqueda de ponderaciones de utilidad

Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Medline

Estrategia de búsqueda

Reporte búsqueda	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	31/10/16
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp migraine disorders/ (23803) 2. migraine disorders.tw. (20) 3. (disorder\$ adj3 migraine\$.tw. (1003) 4. migraine\$.tw. (28117) 5. (migraine\$ adj3 headache\$.tw. (6810) 6. (migraine\$ adj3 variant\$.tw. (202) 7. (sick adj3 headache\$.tw. (28) 8. (chronic adj3 migraine\$.tw. (1801) 9. (episodic adj3 migraine\$.tw. (861) 10. (hemicrania adj3 migraine\$.tw. (27) 11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (32550) 12. EuroQol-5D.tw. (820) 13. eq5d.tw. (308) 14. (eq adj3 5d).tw. (4588) 15. eq-5d.tw. (4577) 16. 12 or 13 or 14 or 15 (5302) 17. 11 and 16 (14)
Referencias identificadas	14
Referencias sin duplicados	13

Referencias seleccionadas

- Gillard PJ, Devine B, Varon SF, Liu L, Sullivan SD. Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value in Health*. 2012;15(3):485-94. PubMed PMID: 22583459.
- Stafford MR, Hareendran A, Ng-Mak DS, Insinga RP, Xu R, Stull DE. EQ-5DTM-derived utility values for different levels of migraine severity from a UK sample of migraineurs. *Health & Quality of Life Outcomes*. 2012;10:65. PubMed PMID: 22691697. Pubmed Central PMCID: PMC3407525.
- Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, Peng KP, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in

Taiwan. Cephalalgia : an international journal of headache. 2013;33(3):171-81. PubMed PMID: 23203506.

4. Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. Quality of Life Research. 2011;20(4):601-8. PubMed PMID: 21063786.

Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Embase

Estrategia de búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	31/10/2016
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'migraine'/exp (56674) #2 'migraine':ab,ti (39885) #3 (familial NEAR/3 migraine*):ab,ti (909) #4 (headache NEAR/3 migrain*):ab,ti (7670) #5 (hemicrania*):ab,ti (1188) #6 (migraine* NEAR/3 disorder*):ab,ti (1444) #7 (chronic NEAR/3 migrain*):ab,ti (3312) #8 (episodic NEAR/3 migrain*):ab,ti (1530) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (57190) #10 'EuroQol-5D':ab,ti (1242) #11 'eq5d':ab,ti (957) #12 (eq NEAR/3 5d):ab,ti (8221) #13 'eq-5d':ab,ti (8275) #14 valproat*:ab,ti (12285) #15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (9710) #16 #9 AND #14 (52) #17 #15 AND ('article'/it OR 'article in press'/it) (20)
Referencias identificadas	20
Referencias sin duplicados	20

NINGUNO SELECCIONADO

Anexo 6.

Informe del proceso participativo

Evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña.

Evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña.

Evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

**Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES)
Subdirección de Participación, Deliberación y Comunicaciones**

Bogotá, diciembre de 2016

Introducción

El presente informe describe el proceso de participación, para la evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña, la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña y la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña. Tecnologías priorizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social dentro del marco del contrato interadministrativo N° 243 de 2016.

En este documento se presentan los actores clave invitados al proceso de participación, con especial énfasis en quienes tuvieran experiencia comprobada en el manejo de la enfermedad. El documento contiene algunas de las opiniones y recomendaciones obtenidas por los expertos a partir de su experiencia y práctica clínica, la cual es complementada con una revisión de la mejor evidencia disponible y la realización de entrevistas personales, en distintas Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud con amplio reconocimiento en el tratamiento de la especialidad médica de la Evaluación.

Complementario a la búsqueda de información a través de la consulta de evidencia y los canales personalizados para obtener datos que respondan a los objetivos planteados, se publica en el sitio web del IETS un reporte preliminar, con la finalidad de obtener comentarios y recomendaciones del público en general. Por medio de la red social, Twitter, se difunde el protocolo de cada evaluación para comentarios.

Objetivo general

Describir los espacios de discusión, socialización y refinamiento en el proceso de evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña, la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña y la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

Objetivos específicos

- Describir el proceso de participación en el refinamiento de la pregunta de investigación, diseñada con la estrategia PICO (población, intervención, comparadores, outcomes - desenlace), para ponerla en consideración del público en general y recibir observaciones sobre ésta, a través de la página web.
- Describir el proceso de participación en el refinamiento de la pregunta económica, diseñada con la estrategia PICO (población, intervención, comparadores, outcomes - desenlace), para ponerla en consideración del público en general y recibir observaciones sobre ésta, a través de la página web.

- Presentar y discutir con actores clave la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

1. Metodología

Para el logro de los objetivos propuestos se realizaron las siguientes actividades:

○ Diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica

El diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica, tuvo como inicio un proceso de identificación de actores clave, para este proceso se determinó convocar las siguientes audiencias de interés así: profesionales en neurología, medicina interna y medicina familiar, médicos en áreas asistenciales con experiencia en manejo de la enfermedad; asociaciones científicas que los agremian, así como pacientes y cuidadores (asociaciones de usuarios).

En el caso de las agremiaciones las invitaciones fueron dirigidas al presidente o director para que al interior de estas entidades realizaran el proceso de delegación respectiva. A cada uno de ellos, se les envió invitación vía correo electrónico y vía telefónica se realizó confirmación de recibido de la carta de convocatoria y de asistencia, realizando la difusión del evento y la importancia de su participación. Al igual se surtió el proceso de convocatoria con los demás actores identificados.

Identificación y difusión actores clave

Los actores clave identificados y convocados a la reunión de diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica fueron los siguientes:

Nombre	Perfil
Sergio Francisco Ramírez	Presidente. Asociación Colombiana de Neurología.
Joe Muñoz	Jefe de servicios de Neurología. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología y experto en Migraña y enfermedades relacionadas, Tolerancia y dependencia en migraña crónica.
Helí Hernández	Presidente. Asociación Colombiana de Medicina Interna.
Dora Patricia Bernal	Presidente. Sociedad Colombiana de Medicina Familiar.
Yuri Takeuchi	Decana. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad ICESI.
Maria Eugenia Toro	Presidente. Instituto Neurológico de Colombia.
Gustavo Pradilla Ardila	Representante de la Facultad de Salud. Universidad UIS.
Diego Rosselli	Docente. Pontificia Universidad Javeriana.
Orlando Carreño	Neurólogo Pediatra. Investigador.
Michel Volcy	Delegado. Instituto Neurológico de Colombia.
Fidel Ernesto Sobrino Mejia	Delegado. Asociación Colombiana de Neurología.
Sergio Ramírez	Neurólogo. Asociación Colombiana de Neurología.
Bernardo Uribe García	Neurólogo. Clínica de la Presentación.
Juan Diego Jimenez Jaramillo	Médico cirujano. Neurólogo de Urgencias. Miembro activo del grupo colombiano de expertos en el estudio y manejo de la cefalea. Experto en Trastornos neurológicos, epilepsia, cefalea y neurología vascular.
Guillermo Miranda	Neurólogo. Delegado. Centro Neurológico del Norte CNN.

Gina Paola Becerra Aldana	Médico cirujano. Neuróloga. Experta en Neurología y neuroinmunología, urgencias neurológicas.
Camilo Ernesto Castañeda Cardona	Médico cirujano. Neurólogo clínico. Universidad Javeriana.
Mauricio Riveros Castillo	Jefe de neurocirugía. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología Clínica.
Karem Parejo	Presidente. Asociación colombiana de Medicina del sueño.
María Fernanda Lengua Orjuela	Presidente. Asociación Colombiana de Neurología Pediátrica.
Hernán Bayona	Neurólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá

Reunión grupo focal

Se realizó una reunión de grupo focal el día 18 de julio de 2016 vía webex. El desarrollo de la reunión permitió al grupo desarrollador presentar para su discusión, la metodología general y la pregunta de investigación en formato PICO para la evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña y la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña. (Ver Anexo N°1 acta de reunión).

Nombre	Perfil
Juan Diego Jiménez Jaramillo	Médico cirujano. Neurólogo de Urgencias. Miembro activo del grupo colombiano de expertos en el estudio y manejo de la cefalea. Experto en Trastornos neurológicos, epilepsia, cefalea y neurología vascular.
Gina Paola Becerra Aldana	Médico cirujano. Neuróloga. Experta en Neurología y neuroinmunología, urgencias neurológicas.
María Fernanda Lengua Orjuela	Neuróloga pediatra. Asociación Colombiana de Neurología Pediátrica

Entrevistas individuales

Se realizó entrevista con el doctor Joe Fernando Muñoz Cerón, neurólogo. Asociación Colombiana de Neurología (delegado) el día 02 de agosto. (Ver anexo N° 2. Acta de reunión).

1.1. Discusión de la metodología general y el modelo preliminar para la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

En esta fase del proceso se realizó una nueva identificación de actores, haciendo especial énfasis en expertos (economistas en salud y académicos en Universidades) e invitando a los expertos que habían participado en la validación de la pregunta PICO clínica.

Los actores identificados fueron:

Nombre	Perfil
Elizabeth Parody	Universidad ICESI
Lina María Vera Cala	Directora. Investigación y Extensión de la Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander.
Ismael Estrada Cañas	Universidad Industrial de Santander.
Nelson Alvis	Universidad de Cartagena.
Cesar Augusto Guevara	Universidad ICESI.
Liliana Chicaiza	
Raúl Castro Rodriguez	Universidad de los Andes.
Jorge Díaz	Universidad Nacional de Colombia.
Fernando Jaramillo Mejia	Director de Investigaciones. Grupo de Investigación en Economía. Facultad de Economía. Universidad del Rosario.
Jhon James Mora Rodriguez	Director. Grupo de Investigación Economía, Políticas Públicas. Universidad ICESI.
María Victoria Ocampo Rodríguez	Directora. Especialización en Economía y Gestión de la Salud. Universidad Jorge Tadeo Lozano.
Jorge Julián Osorio Gómez	Decano. Grupo Observatorio de Salud Pública. Universidad CES.
Adolfo Contreras	Director. Centro para el Desarrollo y Evaluación de Políticas y Tecnología en Salud Pública, CEDETES. Universidad del Valle.
Hernando Gaitán	Director. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud - GETS. Universidad Nacional de Colombia.
	Presidente. Sociedad Colombiana de Economistas.
Carlos Julio Martínez Becerra	Decano. Facultad de Economía y Comercio Internacional. Maestría en Economía de la Salud. Universidad Antonio Nariño.
Amelia Fernández Juan	Experta Economía de la Salud.
Hoover Quitián Reyes	Pontificia Universidad Javeriana.
Sergio Francisco Ramírez	Presidente. Asociación Colombiana de Neurología.
Joe Muñoz	Jefe de servicios de Neurología. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología y experto en Migraña y enfermedades relacionadas, Tolerancia y dependencia en migraña crónica.
Helí Hernández	Presidente. Asociación Colombiana de Medicina Interna.
Dora Patricia Bernal	Presidente. Sociedad Colombiana de Medicina Familiar.
Yuri Takeuchi	Decana. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad ICESI.
Maria Eugenia Toro	Presidente. Instituto Neurológico de Colombia.
Gustavo Pradilla Ardila	Representante de la Facultad de Salud. Universidad UIS.
Diego Rosselli	Docente. Pontificia Universidad Javeriana.
Orlando Carreño	Neurólogo Pediatra. Investigador.
Fidel Ernesto Sobrino Mejia	Delegado. Asociación Colombiana de Neurología.
Sergio Ramírez	Neurólogo. Asociación Colombiana de Neurología.
Bernardo Uribe García	Neurólogo. Clínica de la Presentación.
	Médico cirujano. Neurólogo de Urgencias.
Juan Diego Jimenez Jaramillo	Miembro activo del grupo colombiano de expertos en el estudio y manejo de la cefalea. Experto en Trastornos neurológicos, epilepsia, cefalea y neurología vascular.

Guillermo Miranda	Neurólogo. Delegado. Centro Neurológico del Norte CNN.
Gina Paola Becerra Aldana	Médico cirujano. Neuróloga. Experta en Neurología y neuroinmunología, urgencias neurológicas.
Mauricio Riveros Castillo	Jefe de neurocirugía. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología Clínica.
María Fernanda Lengua Orjuela	Presidente. Asociación Colombiana de Neurología Pediátrica.
Hernán Bayona	Neurólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá

Reunión grupo focal

Se realizó una reunión de grupo focal el día 15 de noviembre de 2016 en las instalaciones del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. El desarrollo de la reunión permitió al grupo desarrollador presentar para su discusión, la metodología general y el modelo preliminar para la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña. (Ver Anexo N°3. Acta de reunión).

Expertos que asistieron a la reunión de grupo focal:

Nombre	Perfil
Liliana Correa	Directora. Asociación Colombiana de Neurología.
Joe Muñoz	Jefe de servicios de Neurología. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología y experto en Migraña y enfermedades relacionadas, tolerancia y dependencia en migraña crónica.

3. Proceso de divulgación en canales digitales del IETS

Dentro de su proceso de difusión contempló también la divulgación de piezas de comunicación en los siguientes canales:

- Sitio web: www.iets.org.co
- Los documentos preliminares y protocolos se subieron a la página web del instituto a fin de recibir comentarios, observaciones del público en general.
- Se informó a través de la red social Twitter @letsColombia que se encontraban disponibles los protocolos de efectividad y seguridad y análisis económico para comentarios.

4. Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados (tanto el grupo desarrollador como los demás participantes) en las diferentes fases de la evaluación de tecnologías en salud, deben declarar conflictos de intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, adjunta a estos requisitos, la persona deberá enviar la hoja de vida actualizada.

Las declaraciones de conflictos de intereses son analizados por un comité conformado para tal fin. El comité emite una calificación sobre los potenciales conflictos de intereses estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados. De acuerdo con la calificación emitida se condicionará la participación de los actores en el proceso¹.

Según la política de transparencia del IETS, la clasificación supone que:

Una vez evaluada la naturaleza y los tipos de conflictos de intereses, se determinará el grado de participación, bajo la siguiente clasificación:

Clasificación A: se permite la participación en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.

Clasificación B: se limita su participación a los procesos en los que se identifique que su intervención no estará afectada por los intereses declarados.

Clasificación C: se excluye de participar en cualquiera de las etapas del proceso independiente del tema que se esté tratando.

Los límites para la clasificación B y C serán definidos por el comité de conflictos de intereses, teniendo en cuenta los potenciales conflictos identificados y su naturaleza, el grado de influencia que estos tengan en el adecuado desarrollo del proceso y en el cumplimiento de los objetivos de la política institucional de transparencia.

La siguiente fue la calificación emitida por el comité de conflictos de intereses a la información referida por los expertos en su declaración de intereses y copia de su hoja de vida actualizada:

Nombre	Calificación de intereses
Joe Fernando Muñoz Ceron	A
Michel Volcy	C
Liliana Correa	A
Juan Diego Jimenez Jaramillo	A
Gina Paola Becerra Aldana	A
Camilo Ernesto Castañeda Cardona	C
Karem Parejo	C
María Fernanda Lengua Orjuela	A

4. Anexos

Anexo N° 1

Acta No. 01

Evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña

Evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES)
Subdirección de Participación y Deliberación

Fecha: 18/07/2016

Hora: 06:00 p.m.

Lugar: Bogotá D.C., Sala de juntas IETS

Objetivo

Presentar para su discusión, la metodología general y la pregunta de investigación en formato PICO para la evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña y la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña.

Asistentes

Colaboradores del IETS

- Laura Catalina Prieto, epidemióloga ETES.
- Mabel Moreno, economista sénior ETES.
- Diana Isabel Osorio, economista junior ETES
- Miguel Hernando Díaz, epidemiólogo sénior GPC
- Fabio Alexander Sierra, epidemiólogo sénior ETES
- Claudia Milena Díaz, especialista de participación, deliberación y comunicaciones.

Expertos temáticos

- Gina Paola Becerra Aldana, neuróloga. Promedan IPS

- Juan Diego Jiménez Jaramillo, neurólogo. Clínica Comfamiliar -Risaralda
- María Fernanda Lengua Orjuela, neuróloga pediatra. Asociación Colombiana de Neurología Pediátrica.

Agenda

1. Bienvenida.
2. Presentación del IETS y objetivo de la reunión.
3. Presentación y discusión de la pregunta de investigación en formato PICO.
4. Compromisos y cierre de la reunión.

Pregunta preliminar en formato PICO (1)

Componente de la pregunta	Comentarios
P	Pacientes adultos (>18 años) con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido valproico/divalproato de sodio - Topiramato - Gabapentina - Toxina botulínica tipo A - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento profiláctico</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Metoprolol - Propranolol - Flunarizina - Amitriptilina - Venlafaxina <p>Incluir verapamilo.</p>
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en la frecuencia de episodios de migraña al mes. - Reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de episodios de migraña. - Calidad de vida. <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia

Pregunta preliminar en formato PICO (2)

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes adultos con episodio agudo de migraña de moderado a grave	No se debe limitar a una categoría de severidad específica.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Naratriptán - Sumatriptán - Sumatriptán/naproxeno - Zolmitriptán - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento ambulatorio</p>	Se debe limitar a tratamiento ambulatorio, ya que el manejo hospitalario es diferente, en donde los triptanes, probablemente, no corresponderían a la primera línea; adicionalmente en el país no se dispone de presentaciones endovenosas ni subcutáneas de este grupo de fármacos. Los dispositivos no se usan frecuentemente en la práctica clínica local.
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Rizatriptán - Eletriptán - Ergotamina - Naproxeno - Ketoprofeno - Ibuprofeno - Ácido acetil salicílico - Acetaminofén+aspirina+cafeina 	Rizatriptán y eletriptán no se encuentran disponibles en el país (tienen registro INVIMA pero no hay laboratorio que los importe).
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta libre de dolor a las dos horas (sin el uso de medicamentos de rescate) - Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas - Respuesta libre de dolor sostenida durante 24 horas <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios 	Ninguno.
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia	

Clasificación de la importancia de los desenlaces

Posterior a la definición de la pregunta de evaluación, se solicita a los expertos calificar la importancia relativa de los desenlaces, empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones			Desenlace crítico para la toma de decisiones.		

Comentarios

1. **Tratamiento profiláctico:** debe tenerse en consideración, que para el subgrupo de pacientes con diagnóstico de migraña crónica, los medicamentos aprobados son la toxina botulínica tipo A y el topiramato. Debe incluirse el verapamilo como comparador.
2. **Tratamiento agudo:** no debe limitarse a una categoría específica de severidad. El rizatriptán y el eletriptán no se encuentran disponibles en el país. Es pertinente limitar el tratamiento al ámbito ambulatorio.

Pregunta en formato PICO (1) posterior a la inclusión de observaciones.

P	Pacientes adultos (>18 años) con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido valproico/divalproato de sodio - Topiramato - Gabapentina - Toxina botulínica tipo A - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento profiláctico</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Metoprolol - Propranolol - Flunarizina - Verapamilo - Amitriptilina - Venlafaxina
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en la frecuencia de episodios de migraña al mes. - Reducción ≥ 50 % en la frecuencia de episodios de migraña. - Calidad de vida. <p><u>Seguridad</u></p>

T	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia

Pregunta en formato PICO (2) posterior a la inclusión de observaciones.

P	Pacientes adultos con episodio agudo de migraña.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Naratriptán - Sumatriptán - Sumatriptán/naproxeno - Zolmitriptán - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento ambulatorio</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Ergotamina - Naproxeno - Ketoprofeno - Ibuprofeno - Ácido acetil salicílico - Acetaminofén+aspirina+cafeina
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta libre de dolor a las dos horas (sin el uso de medicamentos de rescate) - Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas - Respuesta libre de dolor sostenida durante 24 horas <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia

Clasificación de la importancia de los desenlaces – tratamiento preventivo de la migraña (puntuación media del grupo)

Desenlace	Puntuación media del grupo
Cambio en la frecuencia de episodios de migraña al mes	8
Reducción ≥ 50 % en la frecuencia de episodios de migraña	8
Calidad de vida	8

Clasificación de la importancia de los desenlaces – tratamiento episodio agudo de migraña (puntuación media del grupo)

Desenlace	Puntuación media del grupo
Respuesta libre de dolor a las dos horas (sin el uso de medicamentos de rescate)	7.7
Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas	7.3
Respuesta libre de dolor sostenida durante 24 horas	7.7

Compromisos

1. El grupo desarrollador realizará los ajustes sugeridos a la pregunta de evaluación preliminar.
2. Se enviará al grupo de expertos, el protocolo con la pregunta final, la puntuación media del grupo para cada desenlace calificado y la metodología para el desarrollo de las evaluaciones de efectividad y seguridad.

Transcriptor: Laura Catalina Prieto P.

Anexo N° 2

Acta No. 02

Evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña

Evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES)
Subdirección de Participación y Deliberación

Fecha: 02/08/2016

Hora: 09:00 a.m.

Lugar: Bogotá D.C., Sala de juntas IETS

Objetivo

Presentar para su discusión, la metodología general y la pregunta de investigación en formato PICO para la evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, topiramato, gabapentina, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña y la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña.

Asistentes

Colaboradores del IETS

- Laura Catalina Prieto, epidemióloga ETES.
- Mabel Moreno, economista sénior ETES.

Experto temático

- Joe Fernando Muñoz Cerón, neurólogo. Asociación Colombiana de Neurología (delegado).

Agenda

5. Bienvenida.
6. Presentación del IETS y objetivo de la reunión.
7. Presentación y discusión de la pregunta de investigación en formato PICO.

8. Compromisos y cierre de la reunión.

Pregunta preliminar en formato PICO (1), refinada en primera reunión con expertos clínicos y en reunión con neurólogo experto, Dr. Hernán Bayona.

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes adultos (>18 años) con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.	Ninguno
I	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido valproico/divalproato de sodio - Topiramato - Gabapentina - Toxina botulínica tipo A - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento profiláctico</p>	<p>La toxina botulínica tipo A tiene indicación como profiláctico sólo en pacientes con diagnóstico de migraña crónica.</p> <p>La evidencia disponible respecto a los dos dispositivos es de muy baja calidad.</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Metoprolol - Propranolol - Atenolol - Flunarizina - Verapamilo - Amitriptilina - Venlafaxina 	<p>Metoprolol no tiene registro INVIMA para esta indicación; sin embargo, su uso hace parte de la práctica clínica local. El uso de verapamilo es poco frecuente en la práctica clínica local; se considera como una segunda o tercera línea de tratamiento.</p> <p>Existe evidencia comparativa del candesartán comparado con beta bloqueadores, con similar eficacia y mejor perfil de seguridad.</p> <p>Incluir como comparador la desvenlafaxina.</p>
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en la frecuencia de episodios de migraña al mes. - Reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de episodios de migraña. - Calidad de vida. <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios 	<p>Más que el cambio en la frecuencia de episodios de migraña, se refiere al cambio en frecuencia de episodios de cefalea. La cefalea puede tener fenotipos variables, pero hacen parte del cambio en el proceso fisiopatológico de la migraña.</p> <p>Incluir el número de días de uso de analgésicos y el cambio en la escala (escala análoga) de intensidad del dolor. El segundo desenlace es el más relevante en términos de eficacia.</p> <p>Incluir tolerabilidad, relacionada con el no abandono del tratamiento.</p>
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia	

Pregunta preliminar en formato PICO (2), refinada en primera reunión con expertos clínicos y en reunión con neurólogo experto, Dr. Hernán Bayona.

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes adultos con episodio agudo de migraña.	La migraña, por definición es de intensidad moderada a severa.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Naratriptán - Sumatriptán - Sumatriptán/naproxeno - Zolmitriptán - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento ambulatorio</p>	Ninguno
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Ergotamina - Naproxeno - Ketoprofeno - Ibuprofeno - Diclofenaco - Indometacina - Celecoxib - Ácido acetyl salicílico - Acetaminofén+aspirina+cafeina 	Ninguno
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta libre de dolor a las dos horas (sin el uso de medicamentos de rescate) - Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas - Respuesta libre de dolor sostenida durante 24 horas <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios 	<p>El segundo desenlace, se mide generalmente como la proporción de pacientes que tenían dolor severo y pasaron a moderado o pacientes que presentaban dolor moderado y cambiaron a leve o a desaparición del dolor.</p> <p>Lo que se mide en los ensayos clínicos, más que la respuesta libre de dolor a las 24 horas, es la tasa de recaída a las 24 horas. Incluir tolerabilidad.</p>
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia	

Comentarios

3. **Tratamiento profiláctico:** Existe evidencia comparativa del candesartán comparado con beta bloqueadores, con similar eficacia y mejor perfil de seguridad. La cefalea puede tener fenotipos variables, pero hacen parte del cambio en el proceso fisiopatológico de la migraña; por lo tanto, debe hacerse referencia a episodios de cefalea y no específicamente a episodios de migraña. Dentro de los desenlaces de efectividad debe incluirse el número de días de uso de analgésicos y el cambio en la escala (escala análoga) de intensidad del dolor.

Para los desenlaces de seguridad se sugiere incluir tolerabilidad, que determina el abandono de la terapia.

4. **Tratamiento agudo:** la respuesta libre de dolor sostenida por 24 horas, debe plantearse como la tasa de recaída a las 24 horas.

Para los desenlaces de seguridad se sugiere incluir tolerabilidad, que determina el abandono de la terapia.

Pregunta en formato PICO (1) posterior a la inclusión de observaciones.

P	Pacientes adultos (>18 años) con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido valproico/divalproato de sodio - Topiramato - Gabapentina - Toxina botulínica tipo A - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento profiláctico</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Metoprolol - Propranolol - Flunarizina - Verapamilo - Amitriptilina - Venlafaxina - Desvenlafaxina - Candesartán
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en la frecuencia de episodios de cefalea al mes (días al mes de cefalea). - Reducción ≥ 50 % en la frecuencia de episodios de cefalea. - Número de días de uso de analgésicos. - Cambio en la intensidad del dolor (escala análoga del dolor). - Calidad de vida. <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolerabilidad - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia

Pregunta en formato PICO (2) posterior a la inclusión de observaciones.

P	Pacientes adultos con episodio agudo de migraña.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Naratriptán - Sumatriptán - Sumatriptán/naproxeno - Zolmitriptán - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento ambulatorio</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Ergotamina - Naproxeno - Ketoprofeno - Ibuprofeno - Diclofenaco - Indometacina - Celecoxib - Ácido acetil salicílico - Acetaminofén+aspirina+cafeina
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta libre de dolor a las dos horas (sin el uso de medicamentos de rescate) - Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas - Tasa de recaída a las 24 horas. <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolerabilidad - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia

Compromisos

3. El grupo desarrollador realizará los ajustes sugeridos a la pregunta de evaluación preliminar.
4. Se enviará al experto clínico, el protocolo con la pregunta final y la metodología para el desarrollo de las evaluaciones de efectividad y seguridad.

Transcriptor: Laura Catalina Prieto P.

Anexo N° 3

Acta No. 03

Evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud

Fecha: 15/11/16

Hora: 4:30 p.m.

Lugar: Sala de juntas

Objetivo

Presentar para su discusión, la metodología general y el modelo preliminar para la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

Asistentes

Colaboradores del IETS

- Diana Isabel Osorio, Economista junior ETES.
- Laura Catalina Prieto, Epidemióloga sénior ETES.
- Mabel Moreno, Economista sénior ETES.

Expertos temáticos

- Dr. Joe Muñoz. Neurólogo. Delegado de la Asociación Colombiana de Neurología.
- Dr. Liliana Correa. Directora Asociación Colombiana de Neurología.

Agenda

9. Bienvenida.
10. Presentación y discusión de la pregunta de evaluación económica.
11. Presentación y discusión del modelo analítico para la evaluación económica.
12. Identificación y medición de recursos.
13. Escenarios para el análisis de impacto presupuestal (AIP).
14. Compromisos y cierre de la reunión.

Desarrollo

Siendo las 4:30 p. m. se dio inicio al evento con la presentación del propósito de las evaluaciones económicas de medicamentos en migraña, a cargo de la economista Diana Isabel Osorio. Se realizó la presentación de la pregunta de evaluación económica, el modelo analítico preliminar, la identificación y medición de recursos y, finalmente, los escenarios de AIP.

Pregunta de evaluación preliminar y comentarios para el tratamiento preventivo de migraña

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo	No hay observaciones
I	Ácido valproico Topiramato Toxina botulínica tipo A Metoprolol Propranolol Flunarizina Verapamilo Amitriptilina Venlafaxina Desvenlafaxina Candesarán	
C	ellos	
O	Años de vida ajustados por calidad	
T	1 año	

Consideraciones sobre la evaluación económica de prevención:

- **Modelo de decisión:**
 - o Se sugiere un cambio en el orden en que se presentan los eventos en el árbol de decisión; en la práctica clínica el primer efecto que se evalúa una vez el paciente inicia el tratamiento con los medicamentos, son los eventos adversos, razón por la cual se propone un nuevo diseño en la estructura del modelo.
 - o Se aclaró que, del total de la población general, aproximadamente el 25 % presenta migraña crónica y así mismo, que en el 60 % de los casos se prescribe topiramato y en el 40 % toxina botulínica tipo A. Los dos medicamentos actualmente están recomendados para este tipo de indicación en salud.
 - o Se aclaró que no es posible establecer una clasificación de los eventos adversos más frecuentes en este grupo de tecnologías, dado que no son generalizables y dependen del mecanismo de acción de cada medicamento. En la práctica clínica, los eventos adversos no serios, no representan un problema serio en el manejo y seguimiento del paciente.
 - o Finalmente, se discutió el supuesto relacionado con el cambio de tratamiento. Los expertos temáticos aclaran que las características de cada paciente son particulares y así mismo, presentan efectos diferentes en cuanto a eficacia, seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, es posible usar cualquier medicamento en caso de una respuesta negativa a la primera opción terapéutica. Por lo tanto, se valida el supuesto en términos de efectividad y costos.

- **Costos:** se validaron todos los recursos en salud encontrados en la identificación y medición de las guías de práctica clínica, protocolos de atención y estudios clínicos. Se refinó el número de consultas de medicina general y especializada.

- **Escenarios:** los expertos sugieren un aumento entre el 10 % y el 15 % en la frecuencia de uso de los medicamentos que actualmente no se encuentran en el Plan de Beneficios. El principal argumento para dar estos porcentajes, es que

algunos medicamentos como la toxina, el valproato y el topiramato, requieren un mayor seguimiento en términos de seguridad y tolerabilidad y conocimiento por parte de los profesionales de la salud no especialistas en neurología.

Pregunta de evaluación preliminar y comentarios para el episodio agudo de migraña

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña	
I	Naratriptán Sumatriptán Sumatriptán más naproxeno Zolmitriptán Ergotamina Naproxeno Ketoprofeno Ibuprofeno Diclofenaco Indometacina Celecoxib ASA Acetaminofén + ASA +cafeína	
C	Entre ellos	
O	Costo por paciente libre de dolor a las 24 horas	
T	24 horas	

Consideraciones sobre la evaluación económica del episodio agudo:

- **Modelo de decisión:** se validaron los dos supuestos, especificando que la medicación de rescate se puede manejar como un aumento de la dosis del medicamento con el que inicia el paciente y que libre de dolor a las 24 horas, significa la recurrencia del evento.
- **Costos:** se validaron todos los recursos en salud encontrados en la identificación y medición de las guías de práctica clínica, protocolos de atención y estudios clínicos. Se refinó el número de consultas de medicina general y especializada.
- **Escenarios:** los expertos sugieren un aumento entre el 20 % y el 25 % en la frecuencia de uso de los medicamentos que actualmente no se encuentran en el Plan de Beneficios.

Transcriptor: Diana Isabel Osorio.



MINSALUD

 Carrera 13 No. 32-76, piso 1, Bogotá.

 www.minsalud.gov.co

 @MinSaludCol



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

 Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.

 contacto@iets.org.co

 www.iets.org.co

 [ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)

 ietscolombia.blogspot.com

 @ietscolombia
