

ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO ELOSULFASA ALFA VIMIZIM 2016-2017 MEDICAMENTO PARA EL SÍNDROME DE MORQUIO TIPO A

Autores y Dependencias de la ADRES¹

Este documento está dividido en 4 secciones: La introducción, la epidemiología de la enfermedad; en la tercera se realiza una caracterización de los recobros, y la última presenta el análisis de los resultados y algunas recomendaciones para los agentes del sistema de salud y para el Ministerio de Salud y Protección Social

I. Introducción

Para los lectores que no son profesionales de la salud, ofrecemos una explicación simple de la enfermedad: existen unas cadenas largas de moléculas de azúcar, llamadas mucopolisacáridos, que intervienen en la formación de los huesos, cartílagos, piel, tendones y córnea; normalmente, estas cadenas de azúcar son degradadas y eliminadas por enzimas producidas por unas estructuras celulares llamadas lisosomas. Cada una de estas cadenas de azúcar requiere de una enzima particular para su degradación y eliminación, luego de haber aportado su soporte en la formación de los tejidos. En los pacientes con síndrome de Morquio A, una mutación genética causa una deficiencia de la enzima para degradar un mucopolisacárido denominado queratán sulfato, que, como consecuencia de esto, se acumula en células, tejidos y órganos. Si bien la presencia de queratán sulfato en estos espacios no es mala en sí misma, su acumulación por largos periodos de tiempo es tóxica y genera daño progresivo y anormalidades, especialmente en los huesos, corazón, pulmones y cornea. Las mucopolisacaridosis (MPS) constituyen un grupo de desórdenes genéticos raros causados por la deficiencia de una enzima para la eliminación de los mucopolisacáridos (cadenas de moléculas de azúcar que intervienen en la formación de los huesos, cartílagos, piel, tendones y córnea). Cada tipo de mucopolisacaridosis es causado por la insuficiencia de una enzima lisosomal específica, lo que causa la acumulación de mucopolisacáridos en las células, así como una elevación de fragmentos de estos en la orina, sangre y en el líquido cefalorraquídeo (Muenzer, 2011).

En particular, la mucopolisacaridosis tipo IV (MPS IV), también conocida como síndrome de Morquio, es una enfermedad hereditaria rara, que puede clasificarse en dos subtipos (tipo A y B); la enfermedad de Morquio A es causada por un defecto genético que genera una deficiencia de la enzima galactosamina-6-sulfatasa, mientras que el síndrome de Morquio B se debe a una deficiencia de beta-galactosidasa (Sawamoto, 2017). Dado que, a la fecha, solo existe tratamiento para el síndrome de Morquio A, este documento se centrará en esta patología y el medicamento biotecnológico para su tratamiento.

La deficiencia enzimática del Morquio A genera una acumulación de condroitín-6-sulfato y queratán sulfato en tejidos y órganos, lo que se traduce en **anormalidades musculoesqueléticas severas², baja estatura, problemas cardíacos y respiratorios, así como pérdida auditiva y de visión** (Montaño *et. al.*, 2007).

¹ Trabajo realizado por

² Estas anormalidades incluyen displasia esquelética, hipoplasia de la odontoides, *pectus carinatum*, cifosis, escoliosis, genu valgo, coxa valga, articulaciones hipermóviles, entre otras.

II. La situación epidemiológica y el nuevo medicamento:

La **incidencia** de Morquio A varía dependiendo de la región geográfica. Leadly *et. al.* (2014) presentan un sumario de las distintas estimaciones realizadas de la incidencia de la enfermedad³: se estima en un caso por cada 201.000 nacimientos en Australia, uno por cada 263.000 nacimientos en Alemania y un caso por cada 500.000 nacimientos en Japón. Así mismo, la Sociedad MPS, que coordina el registro de las MPS y enfermedades relacionadas en el Reino Unido, señala que entre 1989 y 1999 nacieron 26 individuos con síndrome de Morquio en el Reino Unido, lo que equivale a una incidencia de alrededor de un caso por cada 290.000 nacimientos. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en familias y comunidades endogámicas: padres con parentesco cercano.

Adicionalmente, Leadly *et. al.* (2014) presentan un resumen de la estimación de **la prevalencia puntual** (esto es, el número de personas que tienen la enfermedad en un momento determinado) del síndrome de Morquio A, que oscila entre **un caso por cada 600.000 habitantes** en Reino Unido hasta un caso por 1.872.000 habitantes en Malasia. La razón por la cual las estimaciones de incidencia y de prevalencia puntual son tan diferentes se relaciona con la baja esperanza de vida de los pacientes con Morquio A: Lavery y Hendriksz (2014) evaluaron las actas de defunción de los pacientes diagnosticados con Morquio A en el Reino Unido entre 1975 y 2010 y encontraron que **la edad promedio de muerte fue de 25 años**. Las causas más frecuentes fueron, ordenadas de mayor a menor, falla respiratoria (63%), falla cardíaca e infarto agudo de miocardio (15%), falla orgánica postraumática (11%) y complicaciones de cirugía (11%).

Hasta el año 2013 no existía ningún tipo de tratamiento para prevenir, tratar o curar el síndrome de Morquio A, por lo que las intervenciones médicas se limitaban a tratar las manifestaciones de la enfermedad. De acuerdo con Montaña *et. al.* (2007), estas intervenciones eran paliativas o para tratar los problemas asociados al Morquio A: analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos para el dolor articular, antibióticos para las infecciones pulmonares y suplemento de oxígeno para los pacientes con compromiso pulmonar o con apnea obstructiva del sueño. También resultaban frecuentes las cirugías para enderezar las piernas, corregir las rodillas y fusionar las vértebras cervicales, dada su debilidad e hipermovilidad.

En 2014, la compañía biofarmacéutica de EE.UU Biomarin recibió la autorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos FDA para comercializar un medicamento biotecnológico específico para el síndrome de Morquio A: la elosulfasa alfa, con el nombre comercial Vimizim, es un tratamiento de reemplazo enzimático (la enzima faltante en el cuerpo humano es obtenida mediante tecnología de ADN recombinante) que debe ser administrado mediante perfusión intravenosa. Para los Estados Unidos, la compañía anunció que el precio neto por paciente sería de USD 380.000 por año, en Colombia alrededor de \$1.200 millones al año por paciente, .

La elosulfasa alfa (Vimizim®) actualmente no hace parte del aseguramiento colectivo cubierto por las EPS, es decir no se encuentra incluida en el plan de beneficios con cargo a la UPC. Esto quiere decir que, para el caso del régimen contributivo, si el medicamento es prescrito, a través de MIPRES, por un especialista (endocrinólogos y genetistas) para el tratamiento de dicha patología, la EPS garantiza la prestación del servicio y, posteriormente, efectúa el recobro a la ADRES. En el caso del régimen subsidiado, son las EPS de dicho régimen o directamente los Departamentos y Distritos quienes deben

³ Para efectos del presente documento, solo se incluyen los estudios de prevalencia en los cuales se utilizaron los análisis enzimáticos recomendados para confirmar el diagnóstico (análisis de fibroblastos y leucocitos) y que tienen representatividad nacional. Otros estudios que no cumplen con estas características estiman una incidencia que oscila entre un caso por cada 71.000 nacimientos en los Emiratos Árabes hasta uno por cada 1.179.000 nacimientos en Brasil. Para el caso colombiano, Gómez *et. al.* (2012) estiman una incidencia del síndrome de Morquio del orden de un caso por cada 147.000 nacimientos, aunque el estudio carece de representatividad nacional.

financiar el medicamento. De igual forma, es importante señalar que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA otorgó registro sanitario a este producto en marzo 8 de 2016, Resolución No. 2016008064.

III. Caracterización del recobro

En este aparte se presenta una caracterización de los recobros por este medicamento correspondiente a las vigencias 2016 y 2017. Es importante señalar que este informe se realiza con la información de la base de datos de recobro (SII – MYT), identificando en el campo del “código del medicamento suministrado” el número de CUM equivalente al expediente más consecutivo 20077347-01.

Los valores que se detallan a continuación presentan una caracterización del recobro del principio activo elosulfasa alfa, bajo el nombre comercial *Vimizim*® (1mg/ml solución concentrada para infusión; cada vial contiene 5 ml de elosulfasa alfa). En la tabla 1, se presenta el valor total recobrado correspondiente a este medicamento para las vigencias 2016 y 2017.

- **El valor recobrado por años y total según EPS recobrante y/o su proveedor:**

El total se incrementó en 516%, al pasar de \$8.012 millones en 2016 a \$49.368 millones en 2017.

Tabla 1. Valores recobrados correspondientes a elosulfasa alfa, 2016-2017

	2016	2017	Total general
Valor Recobrado	\$ 8.012.026.181	\$ 49.367.855.575	\$ 57.379.881.756

Fuente: Cálculos propios con base en los datos de SII – MYT.

El incremento observado en el valor recobrado entre las vigencias 2016 y 2017 se explica principalmente por el aumento en la cantidad de pacientes a los que les fue suministrado elosulfasa alfa (Tabla 2): mientras que en 2016 se presentaron recobros correspondientes a 27 pacientes, en la vigencia 2017 se presentaron recobros por 72 pacientes, lo que equivale a un crecimiento del 167% (si bien la tabla 2 registra 75 usuarios, 3 de estos se trasladaron entre EPS durante el período de referencia). Adicionalmente, es probable que se deba a que para 2017 gran cantidad de pacientes recibieron el medicamento todo el año mientras que, durante la vigencia 2016 el diagnóstico e ingreso a terapia se realizó avanzado el año, lo que a su vez explica el incremento del 131% del costo por usuario año, que pasa de \$ 296,7 millones a \$685,6 millones en 2017.

Otra explicación se deriva en que durante 2017 el número de viales por paciente se incrementó, tanto por estar en tratamiento por un período de tiempo más largo como por el crecimiento y consecuente aumento de peso de los pacientes de menor edad (la indicación terapéutica del medicamento es de 2 mg/kg por semana). La edad promedio de los pacientes fue de 17 años y el 58% de estos son menores de edad). Por último, puede observarse que las EPS Sura y Nueva EPS concentraron el 56% del valor recobrado, la prevalencia para ambas es muy alta dado que SURA EPS tiene 2,7 millones de afiliados, con una prevalencia de 1 caso por 180.000 afiliados; y NUEVA EPS 3,3 millones para 1 caso por 220.000 afiliados, que además es de muy baja natalidad por tener población de alta edad, incluso FAMISANAR EPS con 1 caso por cada 284.000 afiliados, es igualmente alta, casos que merecen verificarse en su calidad diagnóstica.

- **El costo por usuario para cada año según EPS:**

Por último, llama la atención el costo promedio usuario año para SANITAS EPS, un 74% más que el promedio de todas las EPS, que podría explicarse si sus 3 pacientes recibieron el medicamento todo el año y son de mayor peso que el promedio, sin embargo, adelante hay un hallazgo relevante por el precio alto de su recobro.

Tabla 2. Número de pacientes y valores recobrados correspondientes a elosulfasa alfa, 2016-2017

EPS	2016			2017			Total general	
	Usuarios	Valor Recobrado	Costo por Usuario/año	Usuarios	Valor Recobrado	Costo por Usuario/año	Valor Recobrado	Porcentaje sobre el total
EPS Sura	10	3.852.314.631	385.231.463	15	14.527.668.040	968.511.203	18.379.982.671	32%
Nueva EPS	3	330.941.568	110.313.856	15	13.186.110.904	879.074.060	13.517.052.472	24%
Famisanar EPS	4	1.560.709.616	390.177.404	7	2.991.760.020	427.394.289	4.552.469.636	8%
Cafesalud EPS	9	1.521.501.870	169.055.763	8	2.802.925.692	350.365.712	4.324.427.562	8%
ESS comparta salud (RS) ⁴	1	746.558.496	746.558.496	3	2.925.369.024	975.123.008	3.671.927.520	6%
Sanitas EPS				3	3.576.854.095	1.192.284.698	3.576.854.095	6%
Servicio occidental de salud				5	3.223.638.272	644.727.654	3.223.638.272	6%
Coomeva EPS				8	1.915.500.666	239.437.583	1.915.500.666	3%
Salud total S.A EPS				5	1.733.166.290	346.633.258	1.733.166.290	3%
Compensar EPS				2	1.524.109.114	762.054.557	1.524.109.114	3%
Comfenalco valle EPS				1	576.371.640	576.371.640	576.371.640	1%
Medimas EPS				3	384.381.818	128.127.273	384.381.818	1%
Total general	27	\$ 8.012.026.181	\$ 296.741.710	75	\$ 49.367.855.575	\$ 685.664.661	\$ 57.379.881.756	100%

Fuente: Cálculos propios con base en los datos de SII – MYT.

- **El valor recobrado por EPS y precio facturado a la misma por su proveedor por vial de 5 ml como la unidad de menor medida en el mercado:**

Por otro lado, la tabla 3 presenta una caracterización de los recobros correspondientes a elosulfasa alfa con base en las estadísticas descriptivas del **valor de recobro por vial de 5ml como unidad de medida de menor valor** (promedio, mínimo, máximos, mediana, etc.), Para efectos de referencia, el precio de este medicamento en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos – SISMED **reportado por el representante de la industria para el país o el importador según el caso, fue \$2.592.217** durante la vigencia 2017, ver Gráfico 1 y Anexo A3 .**El valor promedio recobrado, por vial para el año 2017 de \$2.917.324**, ello quiere decir que entre el precio promedio de los importadores y el recobrado a la ADRES, el margen **fue del 12,5%**, que debe calificarse de alto por ser un medicamento de alto costo. El valor promedio recobrado, por vial para el año 2016 fue de \$2.777.580 lo que representa una tasa de crecimiento anual del orden de 5%.

- **La dispersión de los valores recobrados por EPS o del precio de sus proveedores y su razonabilidad:**

Aunque el precio del medicamento no está regulado, el precio único del representante de la industria en el país debe ser único dado que BIOMARIN tiene un solo precio para los importadores del país, ello quiere decir que la dispersión entre los valores debería ser mínima, veamos:El coeficiente de variación, una medida de la relación entre el promedio y la desviación

⁴ Por ley, las EPS del régimen contributivo deben realizar el recobro de los servicios y tecnologías en salud que no hacen parte del Plan de Beneficios en Salud a la ADRES mientras que las EPS del régimen subsidiado lo deben hacer a los departamentos. Excepcionalmente, órdenes judiciales, a través de fallos de tutela, obligan a la ADRES a asumir estos pagos. Este es el caso de la ESS Comparta Salud.

estándar, para los años 2016 y 2017 fue de 3.8% y 9.8% respectivamente, lo que muestra que existió una mayor variabilidad en relación con el valor promedio por cantidad suministrada para el año 2017, lo que es razonable.

Respecto a las medidas de posición, que reflejan la distribución de los valores recobrados para cada año, se exponen los percentiles (0,25,50,75,100); el Percentil 0, correspondiente al valor mínimo recobrado, presenta una disminución de 36% para el año 2017, en relación con el año inmediatamente anterior, el precio de \$ 1.655.691 no es razonable por ser menor al precio reportado por la industria o los importadores en el país, y es de CAFESALUD EPS y su proveedor EPSIFARMA. Este comportamiento contrasta con el del valor máximo de recobro, o Percentil100, que presentó un crecimiento del 87%, ambos absurdos por lo alto en ambos años, el mayor lo presenta NUEVA EPS afortunadamente con un solo caso, y el más grave y consistente es el de SANITAS EPS con su proveedor DROGUERIA Y FARMACIAS CRUZ VERDE⁵, que encabezan la lista en todos los percentiles y el promedio, ver Anexos A1 a A4.

Tabla 3. Estadísticas descriptivas de los valores de recobro correspondientes a elosulfasa alfa, 2016-2017.
Precio facturado por vial de 5ml

Concepto	2016	2017	diferencia
Promedio	\$ 2.777.580	\$ 2.917.324	5,0%
Desviación estándar de la población	104.538	285.801	
Cantidad de recobros	153	887	479,7%
Usuarios Únicos	25	72	190,0%
Valor Mínimo	\$ 2.585.481	\$ 1.655.691	-36,0%
Percentil 25	\$ 2.760.633	\$ 2.811.256	1,8%
Percentil 50	\$ 2.760.672	\$ 2.825.517	2,3%
Percentil 75	\$ 2.846.015	\$ 3.009.136	5,7%
Valor Máximo	\$ 3.343.579	\$ 6.208.263	85,7%
Intervalo de confianza	16.564	18.808	13,5%
Lim Inferior del Intervalo	\$ 2.761.016	\$ 2.898.516	5,0%
Lim Superior del Intervalo	\$ 2.794.144	\$ 2.936.132	5,1%

Fuente: Cálculos propios con base en los datos de SII – MYT.

De igual forma, estas estadísticas descriptivas fueron calculadas para cada una de las EPS que presentaron recobros de este medicamento para las vigencias 2016 y 2017. Estos resultados pueden compararse en las tablas A1 y A2 del anexo. Por su parte, el gráfico 1 compara los valores promedio recobrados por EPS entre ambas vigencias.

Durante 2016, la EPS Cafesalud presentó en su recobro promedio mayor dispersión con respecto a las otras EPS; la razón de este comportamiento se debe a que la misma cuenta con dos proveedores, Audifarma y Cooperativa Epsifarma, siendo esta última la que presentó, en promedio, un recobro superior por cantidad suministrada. Por su parte, las desviaciones en la EPS Sura obedecieron a distintos valores promedios por unidad suministrada, dependiendo del proveedor particular que utilizaron. El valor máximo para este grupo analizado se refiere al precio unitario de la Cooperativa Epsifarma cuando por evento de recobro la cantidad suministrada por paciente fue superior a 20 viales. Los pacientes que utilizaron el medicamento y por los cuales se presentaron estos recobros tenían, en promedio, 17 años. Del total de pacientes, el 58% son menores de edad y el 18% tiene más de 25 años.

Para la Vigencia 2017, la EPS Cafesalud utilizó como proveedor único a la Cooperativa Epsifarma, que fue también el proveedor único de la EPS Medimas. Durante la vigencia, **el menor valor promedio de recobro**, por vial, lo realizó Compensar EPS (\$2.668.880), con un margen bajo del 3%, incluso hasta un 7% puede calificarse de razonable y en el mismo se encuentran NUEVA EPS, COMFENALCO VALLE, SALUD TOTAL y COMPARTA ESS, mientras que **el mayor**

⁵ Llama la atención que es el proveedor y la EPS con mas alto margen para los medicamentos estudiados por el Ministerio de Salud y la ADRES, los antivirales de acción directa para hepatitis C en 2016, antes de la negociación centralizada, los medicamentos para la enfermedad de Gaucher y varios medicamentos para Cáncer.

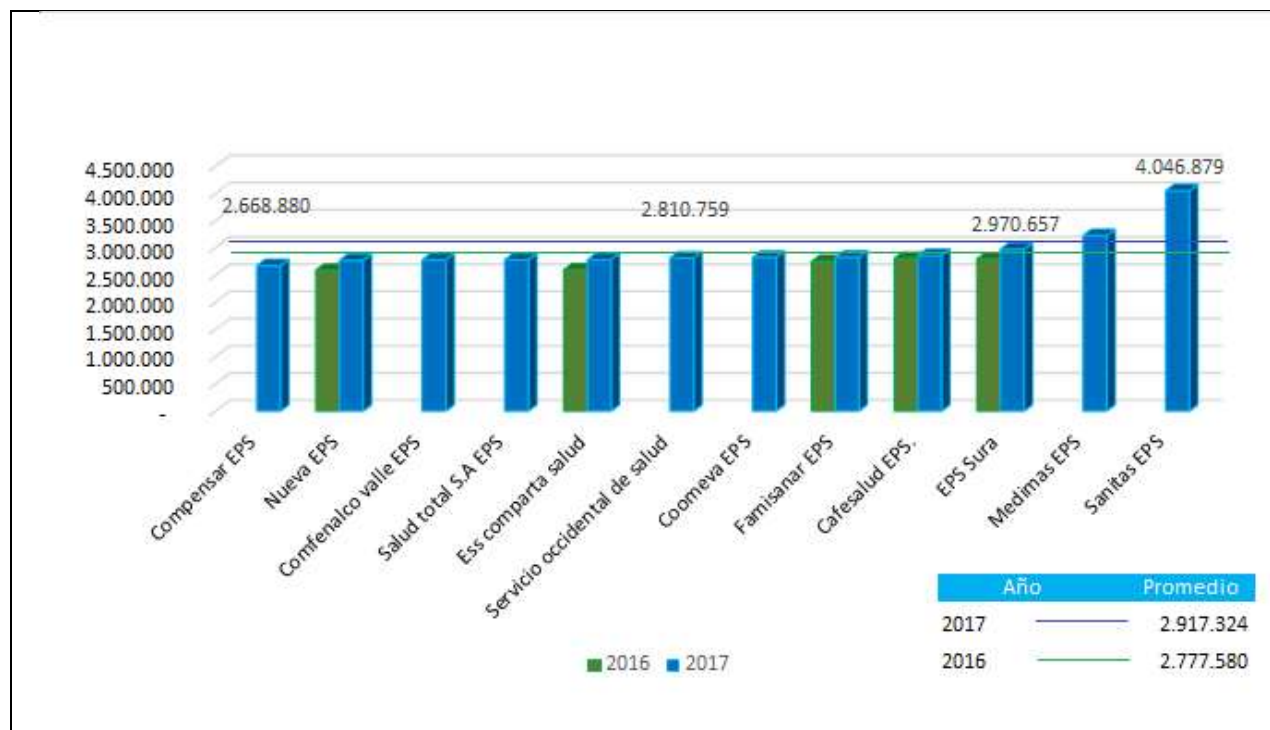
valor promedio de recobró lo realizó Sanitas EPS (\$4.046.879), que utilizó como único proveedor a Droguería y Farmacias Cruz Verde S.A.S. Este valor está 38% por encima del promedio recobrado y un 56% por encima del precio “único” reportado por el representante de la industria para el país, que es AUDIFARMA. Situación menor pero también alta presenta MEDIMAS,

Las estadísticas descriptivas de los valores de recobro correspondiente a elosulfasa alfa, discriminadas por proveedor, se presentan en las tablas A3 y A4 del anexo, mientras que el gráfico 2 compara el valor promedio por proveedor para las vigencias 2016 y 2017. Cabe comentar que el proveedor de la EPS que recobra puede ser un operador farmacéutico logístico, conocido comúnmente como Distribuidor mayorista, como son EPSIFARMA, AUDIFARMA, o Droguerías y Farmacias Cuzverde, o ser directamente un prestador como IPS ESPECIALIZADA, MEDICARTE o IPS ESPECIALIZADA S.A.

Durante 2017, el proveedor con menor valor promedio de recobro fue IPS especializada S.A⁶ (\$2.736.877) mientras que los mayores valores promedios de recobro se concentraron en Biomedical IPS S.A.S (\$6.208.263)⁷, proveedor de Nueva EPS, seguido de Droguería y Farmacias Cruz Verde (\$4.046.879), proveedor de Sanitas EPS.

- Las cifras desde la EPS para ambos años:

Gráfico 1. Valor promedio recobrado de elosulfasa alfa discriminado por EPS, 2016-2017. Precio por vial de 5ml



Fuente: Elaboración propia con base en los datos de SII – MYT.

Por otra parte, resulta conveniente discriminar los valores recobrados por vial de 5mg/ml de solución concentrada para infusión. Los resultados para el 2017 que tienen pacientes todas las EPS, esperando que sea el mayor tiempo posible del año, pueden observarse en la Tabla 3. Obsérvese que la misma se presenta en orden descendente del promedio viales

⁶ Cabe mencionar que la IPS especializada hace parte del mismo grupo que Audifarma.

⁷ Es importante señalar que solo se presentó un recobro donde el proveedor fue Biomedical IPS S.A.S.

infundidos por paciente en el año, encabezan La ESS Comparta salud y Sura, pero no por ello tienen el más alto costo promedio por vial, aunque sí incide en el costo alto por paciente año. La NUEVA EPS por su parte tiene alto número en promedio viales, pero cifras razonables en costo paciente año y el costo promedio vial es incluso menor que el promedio.

A Sanitas que podría calificarse de razonable número de promedio de viales infundidos por año, tiene el costo promedio vial de lejos, más alto, con un 40% mayor al promedio de todas las EPS.

IV. Análisis de resultados y recomendaciones:

Tabla 3.

Valores recobrados de losulfasa alfa discriminados por EPS según cantidad de viales suministrada y costos totales y promedios 2017

EPS	Usuarios	Viales	Promedio viales por paciente	Valor recobrado total	Costo promedio por paciente/año	Costo promedio por vial	Diferencia del costo vial con el promedio
ESS comparta salud (RS)	3	1.072	357	2.925.369.024	975.123.008	2.728.889	-6%
EPS Sura	15	4.892	326	14.527.668.040	968.511.203	2.969.679	2%
Nueva EPS	15	4.770	318	13.186.110.904	879.074.060	2.764.384	-5%
Sanitas EPS	3	878	293	3.576.854.095	1.192.284.698	4.073.866	40%
Compensar EPS	2	570	285	1.524.109.114	762.054.557	2.673.876	-8%
Servicio occidental de salud	5	1.144	229	3.223.638.272	644.727.654	2.817.866	-3%
Comfenalco valle EPS	1	208	208	576.371.640	576.371.640	2.771.018	-5%
Famisanar EPS	7	1.060	151	2.991.760.020	427.394.289	2.822.415	-3%
Salud total S.A EPS	5	626	125	1.733.166.290	346.633.258	2.768.636	-5%
Cafesalud EPS	8	968	121	2.802.925.692	350.365.712	2.895.584	0%
Coomeva EPS	8	678	85	1.915.500.666	239.437.583	2.825.222	-3%
Medimas EPS	3	120	40	384.381.818	128.127.273	3.203.182	10%
Total general	72	16.986	236	49.367.855.575	685.664.661	2.906.385	0%

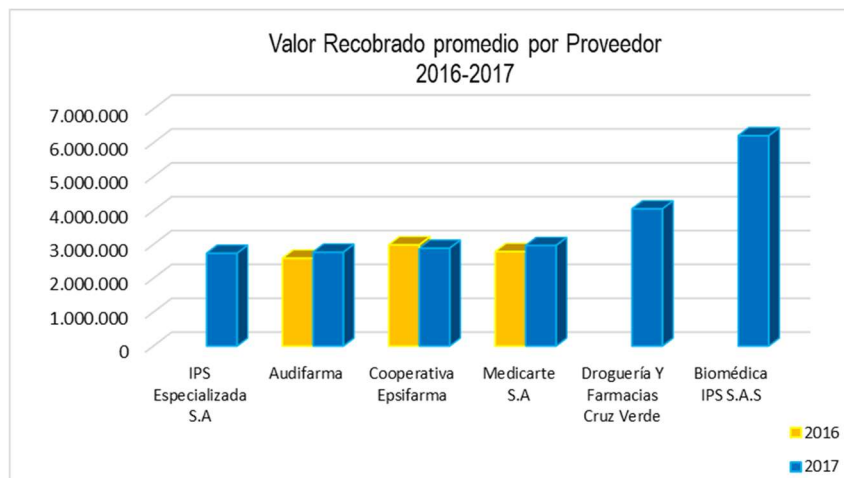
Fuente: Elaboración propia con base en los datos de SII – MYT.

En total, se suministraron 16.986 unidades, siendo la EPS Sura con 4.892 viales la que presenta mayor cantidad suministrada, cifra similar tiene NUEVA EPS con 4.770, consecuencia de tener el mayor número de pacientes con la enfermedad. Según el registro sanitario de la losulfasa alfa, autorizado por el INVIMA el medicamento debe suministrarse semanalmente a razón de 2 mg/kg, equivalentes a un vial por cada 2,5 kg de peso.

- Las cifras desde el Proveedor de la EPS:

Gráfico 2. Valor promedio de elosulfasa alfa discriminado por proveedor de EPS, 2016-2017.

Precio por vial de 5ml



Fuente: Elaboración propia con base en los datos de SII – MYT.

Cabe aquí la **primera recomendación** para el Ministerio de Salud y es definir el Valor Máximo de Recobro en un escenario de un margen del 7% al precio reportado por la Industria o su representante en el país, ello llevaría a un ahorro en pesos de 2017, \$2.715 millones⁸, solo para el caso del Régimen Contributivo.

- La distribución geográfica de los pacientes por departamento o distrito:**

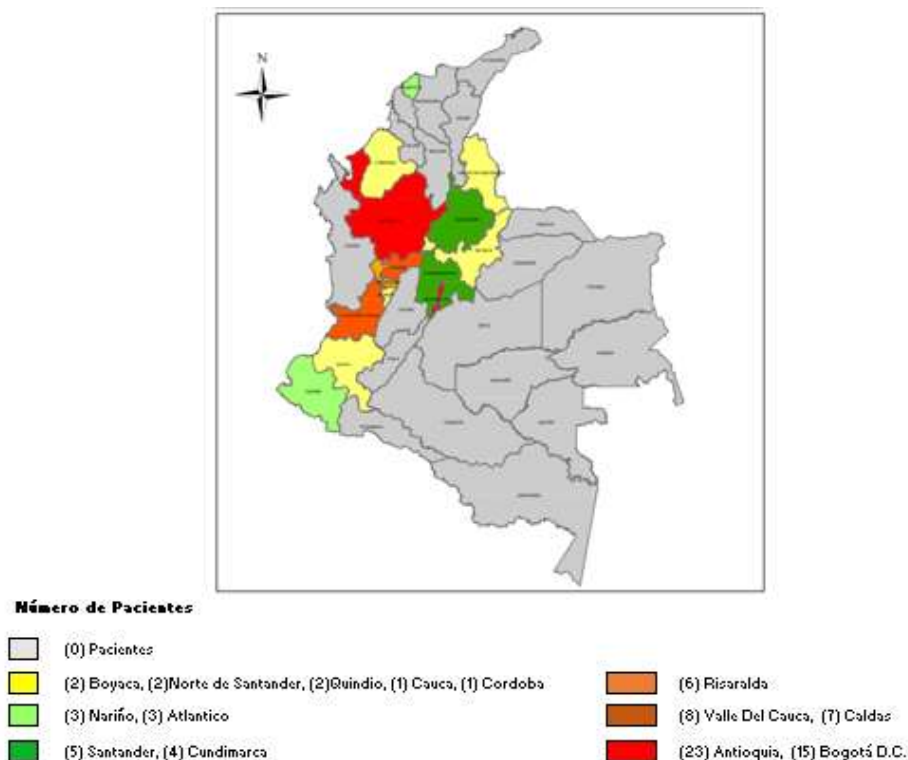
El gráfico 3 presenta el número de cobros por entidad territorial. Aunque el número total de usuarios caracterizados por departamento asciende a 82, para las dos vigencias el número de usuarios únicos es de 72. Al realizar el cruce con la BDUA, logramos identificar que la razón de esta discrepancia se debe a traslado de pacientes entre departamentos. En términos de análisis de frecuencia, Antioquia es el Departamento que presenta la mayor concentración de pacientes a los que les fue suministrado elosulfasa alfa, con 23 casos, seguido de Bogotá (15 casos) y Valle del Cauca (8 casos).

Resulta llamativo el caso de Antioquia, ya que, si sumamos a los 23 casos referenciados del contributivo, 14 pacientes que tiene la EPS Saviasalud del régimen subsidiado, presenta una “prevalencia puntual” del orden de un caso por cada 161.000 habitantes⁹, lo que resultaría en una prevalencia casi 4 veces mayor que la del Reino Unido: la más alta para la cual existen estudios de prevalencia con representatividad nacional y que realizaron las pruebas de diagnóstico recomendadas. Finalmente, en la tabla A5 del anexo se presenta el número de pacientes, cantidades suministradas y valores recobrados discriminados por departamento.

⁸El hacerlo para los 10 medicamentos recobrados con mayor dispersión en el margen puede multiplicar por 10 la cifra mencionada, pero además ejerce un efecto disuasivo para otros medicamentos

⁹ De acuerdo con las proyecciones de población del DANE, la población estimada para Antioquia para 2017 es de 6.613.118 habitantes.

Gráfico 3. Distribución de pacientes objeto de recobro por elosulfasa alfa, 2016-2017



Fuente: Elaboración propia con base en los datos de SII – MYT.

A priori, el número de pacientes tratados con elosulfasa alfa durante la vigencia 2017, correspondiente a 75 personas, parece elevado. Si bien la heterogeneidad en la incidencia de la enfermedad dependiendo de la región geográfica (oscilando entre un caso por cada 201.000 nacimientos en Australia a uno por cada 500.000 en Japón) complica las inferencias para el caso colombiano¹⁰, los estudios de “prevalencia puntual” la sitúan entre un caso por cada 600.000 habitantes a un caso por cada 1.872.000. Si tomamos estas cifras como el límite inferior y superior de lo que debería ser la prevalencia puntual en Colombia, y teniendo en cuenta que, con corte a 31 de diciembre de 2017, el régimen contributivo tenía 22.045.453 afiliados, los recobros deberían haber correspondido a un número de pacientes que podía variar entre 12 y 37. Siguiendo esta línea de razonamiento, el número esperado de pacientes con Morquio A en el país, en ambos regímenes de salud, debió oscilar entre 26 y 82 personas¹¹. Desde esta perspectiva, y teniendo en cuenta que el número de pacientes por los que se presentaron recobros ascendió a 72 durante la vigencia 2017, se podría pensar que la prevalencia puntual de la

¹⁰ Conviene señalar que, para el caso colombiano, Gómez *et. al.* (2012) estiman una incidencia del síndrome de Morquio del orden de uno por cada 147.000 nacimientos. Sin embargo, no consideramos este valor por dos razones: en primer lugar, no se especifica el subtipo de MPS IV a la cual hace referencia el estudio; en segundo lugar, el estudio se restringe al altiplano cundiboyacense por lo que no tiene representatividad nacional y, en consecuencia, podría sub o sobreestimar la incidencia de la enfermedad en el país. Por ejemplo en el Cauca hay comunidades indígenas que reportan alta frecuencia por su endogamia

¹¹ Basado en los límites superior e inferior referenciados con anterioridad, y teniendo en cuenta que las proyecciones de población del DANE estiman en 49.291.609 los habitantes en el país para 2017.

enfermedad en Colombia es relativamente alta, en relación con otros países, y fuertemente concentrada en el régimen contributivo. Esta hipótesis, sin embargo, debe validarse con los datos de los Departamentos.

- **El subregistro epidemiológico en SIVIGILA:**

Una fuente de medición alternativa de la prevalencia de Morquio A en Colombia la ofrece el Instituto Nacional de Salud, quien realiza un informe de seguimiento de vigilancia de las enfermedades huérfanas-raras en el país. La fuente de información para la realización del mismo es la notificación al Sistema de Vigilancia en Salud Pública -Sivigila. En su informe correspondiente a las vigencias 2016 y 2017 (INS, 2018), el INS señala que durante 2017 se notificaron 23 casos correspondientes a síndrome de Morquio (sin especificar el subtipo), que deberían sumarse a los 22 que ya se encontraban registrados. Estas cifras contrastan fuertemente con los 72 pacientes por los que las EPS del régimen contributivo realizaron recobros durante 2017.

Como se mencionó anteriormente, si bien los pacientes a los que se les prescribió elosulfasa alfa durante la vigencia 2017 representan entre 2 y 6 veces el valor esperado de pacientes en el régimen contributivo que sufren de Morquio A en Colombia, con la información disponible no es posible determinar si esta desviación frente al pronóstico se debe a pacientes incorrectamente diagnosticados, a que la totalidad de los pacientes con Morquio A se encuentran en el régimen contributivo¹² o a que la prevalencia puntual de la enfermedad en Colombia es mucho mayor que la estimada para otros países.

- **El derecho a la salud inicia con un diagnóstico integral y de la máxima calidad posible:**

Para realizar una validación de los recobros, la ADRES está en el proceso de solicitar, a las EPS que realizaron estas prescripciones, información adicional referente a la prueba que fue realizada para confirmar el diagnóstico de estos pacientes: si bien la medición de mucopolisacáridos en orina ha sido usada históricamente como método de tamizaje para los diferentes tipos de mucopolisacaridosis, tiende a producir un número elevado de falsos positivos por lo que su confirmación diagnóstica requiere de medios más específicos. Así mismo, un valor bajo no necesariamente indica que el paciente no padezca de la enfermedad pues existe también la posibilidad de un falso negativo (por ejemplo, por baja sensibilidad de la prueba o muestras demasiado diluidas) por lo que el médico tratante puede usar su criterio clínico y confirmar solicitando pruebas específicas para cualquiera de las dos situaciones (Mahaligam *et. al.*, 2004). En otras palabras, **la prueba de mucopolisacáridos en orina es apenas indicativa y no puede considerarse como de confirmación diagnóstica.**

De acuerdo con Muenzer (2011), la prueba considerada como el **gold standard**¹³ para el diagnóstico de una mucopolisacaridosis específica consiste en ensayos de actividad enzimática en fibroblastos, leucocitos, plasma o suero. En este orden de ideas, el diagnóstico de Morquio A requiere demostrar la disminución de N-acetylgalactosamina-6-sulfatasa en leucocitos o fibroblastos (Politei *et. al.*, 2015). Sin embargo, Wood *et. al.*, 2013 advierte que esta prueba no es suficiente para diagnosticar el síndrome de Morquio A: debido a que la actividad de esta enzima puede reducirse también en pacientes con déficit de múltiples sulfatasas, se requiere de **ensayos de actividad enzimática de al menos otra sulfatasa** que descarte esta posibilidad.

¹² Existe evidencia de casos donde las asociaciones de pacientes de otras enfermedades, con el objeto de garantizar el acceso a los servicios de salud y medicamentos que no están incluidos en el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC, deciden financiar la afiliación del paciente al régimen contributivo. Esta situación generaría que dichos pacientes estuvieran sobrerrepresentados dentro de este régimen.

¹³ De la mayor calidad existente en el mercado de la salud nacional e internacional

Por su parte, el INS, en el anexo de protocolos para enfermedades huérfanas-raras, indica que la prueba diagnóstica confirmatoria de Morquio A consiste en la medición de la actividad enzimática en leucocitos de N-acetylgalactosamina-6-sulfatasa, mientras que la prueba diagnóstica opcional consiste en un estudio molecular del gen GALNS. Para efectos de referencia, la prueba de actividad enzimática leucocitos tiene un costo para particulares de \$345.000 en el Centro de Investigaciones en Bioquímica -CIBI de la Universidad de los Andes. Por su parte, el costo del estudio molecular del gen GALNS tiene un costo de \$5 millones en el Instituto de Referencia Andino. En la tabla A7 del anexo se encuentra un listado de los laboratorios habilitados para la realización de pruebas genéticas y metabólicas en Colombia.

La segunda recomendación tiene dos requisitos, Paciente que se beneficie del medicamento debe:

Primero tener u diagnóstico calificado al menos con la medición de la actividad enzimática en leucocitos de N-acetylgalactosamina-6-sulfatasa

Segundo: reportarse al SIVIGILA, y ello es responsabilidad del médico especialista que realiza o confirma el diagnóstico.

Lo anterior se justifica por temas de salud pública, del derecho a la salud, y como una manera de garantizar la seguridad de los pacientes (en particular, por las potenciales reacciones adversas que pueda tener en una persona incorrectamente diagnosticada la administración de un medicamento que no requiere) y no solo por el costo financiero que supone para el Sistema General de Seguridad Social en Salud. Es importante señalar que la solicitud de la prueba de confirmación diagnóstica por parte de la ADRES no resulta en medida alguna una limitación a la autonomía profesional de los médicos tratantes de estos pacientes. En particular, para aquellas enfermedades huérfanas para las cuales exista una prueba *gold standard*, la ADRES solicitará esta prueba para continuar realizando los pagos correspondientes al recobro de medicamentos no incluidos en el plan de beneficios en salud con cargo a la UPC, a partir de mayo.

Por otro lado, de acuerdo con los documentos proporcionados por Biomarin al INVIMA, la elosulfasa alfa puede producir reacciones adversas graves entre las cuales se encuentran reacción alérgica severa al medicamento que puede llegar a producir hipersensibilidad y aún la muerte. El uso del medicamento no ha sido probado en personas que no sufran de Morquio A, por lo que no se ha determinado qué tipo de reacciones podría generar su administración a pacientes sanos. En consecuencia, el Estado y el sistema de salud tiene una obligación de salud pública para buscar los mecanismos que permitan minimizar el número de personas que pudieran haber sido erróneamente diagnosticadas, incluso aquellas descartadas por pruebas de laboratorio no sensibles y que pueden tener la enfermedad y requerir el medicamento.

Como se mencionó con anterioridad, en el caso particular de la enfermedad de Morquio A, el suministro de elosulfasa alfa durante la vigencia 2017 tuvo un costo promedio de \$686 millones por paciente. Dado que el costo del medicamento depende tanto del peso del paciente (recordemos que la posología indicada es de 2 mg/kg por semana) como de la adherencia al tratamiento y del valor del recobro, este valor podría no ser indicativo del comportamiento futuro del recobro. Como ejemplo de esto, en la base de datos de recobros (SII – MYT), encontramos evidencia de pacientes que habían recibido elosulfasa alfa y por los cuales el valor de recobro durante 2017 superó los \$2.000 millones.

- **La experiencia mundial con la enfermedad y el medicamento y su relación con el país:**

La inclusión de la elosulfasa alfa en beneficios de los sistemas de seguridad social alrededor del mundo ha sido polémica tanto por dudas sobre su eficacia clínica como por su elevado costo: en la solicitud que realizó Biomarin para la aprobación del registro sanitario por parte del INVIMA, el único resultado estadísticamente significativo de eficacia del medicamento se dio en la prueba de caminata de 6 minutos (dicha prueba consiste en medir la distancia, en metros, que puede caminar una persona durante 6 minutos). Esencialmente, se realizó un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, donde al grupo de

control le fue suministrado un placebo y al grupo de tratamiento se le suministró elosulfasa alfa, a razón de 2mg/kg a la semana¹⁴. Al cabo de 24 semanas, el grupo de tratamiento podía caminar, en promedio, 12% más que el de control (sobre una línea base de 204 y 212 metros, respectivamente). En dicha prueba clínica, también se incluyeron resultados secundarios (la prueba de subir una escalera por 3 minutos y la medición de queratán sulfato en orina) y terciarios (mediciones de la función respiratoria, actividades de la vida diaria, evaluación auditiva y de córnea)¹⁵. Los intervalos de confianza en estos resultados, en la mayoría de los casos, incluyen el valor de efecto nulo: esto es, **las diferencias no son estadísticamente significativas**, aunque el uso de elosulfasa alfa produjo una reducción significativa de queratán sulfato en la orina.

En términos de la evaluación de costo-efectividad y reembolso por parte del sistema de salud en diferentes países, el Centro Nacional de Farmacoeconomía de **Irlanda** (CNF, 2016) consideró que la costo-efectividad del medicamento no había sido demostrada para el tratamiento de Morquio A. Por esta razón, el CNF recomendó al *Health Service Executive*, que provee la totalidad de los servicios de salud en la República de Irlanda, **no incluir la elosulfasa alfa para reembolso**¹⁶ por parte de dicho sistema de salud.

Por su parte, el Comité de Expertos en Medicamentos de la **Agencia Canadiense para los Medicamentos** y Tecnologías en Salud (ACMTS, 2016) recomendó el reembolso para el tratamiento de síndrome de Morquio A con elosulfasa alfa condicionado a que **el precio del medicamento fuera reducido de manera sustancial**¹⁷. Así mismo, recomendó que, en caso de usar el medicamento, y de manera previa al inicio del tratamiento, se debían establecer los logros específicos que el paciente esperaba alcanzar y discontinuar su uso, un año después, si dichos logros no se materializaban. Finalmente, el Comité señaló que la prueba de caminata de 6 minutos no había sido validada como una prueba de eficacia en las mucopolisacaridosis. De acuerdo con su opinión, los resultados de las pruebas clínicas presentados por Biomarin deberían considerarse como inciertos.

Para el caso colombiano, si bien el costo de tratamiento con elosulfasa alfa supone una carga importante para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), resulta conveniente hacer las siguientes precisiones: por un lado, el medicamento no ha sido objeto de medidas de control de precio. Si bien resulta tentador pensar que, bajo la metodología actual de precios de referencia internacional, el precio de este medicamento podría ser menor, al hacer una revisión de los precios en varios países se evidencia que este supuesto no corresponde a la realidad. El gráfico 4 muestra que el precio para Colombia es relativamente bajo en comparación con otros países.

Por otro lado, el Ministerio de Salud y Protección Social expidió recientemente el Decreto 433 de 2018, mediante el cual estableció una metodología de evaluación de tecnología con el propósito de fijar el precio de nuevos medicamentos.

La tercera recomendación es acudir a una evaluación retro y prospectiva de los pacientes que iniciaron tratamiento a más tardar en marzo de 2017, acorde con la variable recomendada por la experiencia internacional y en especial la canadiense.

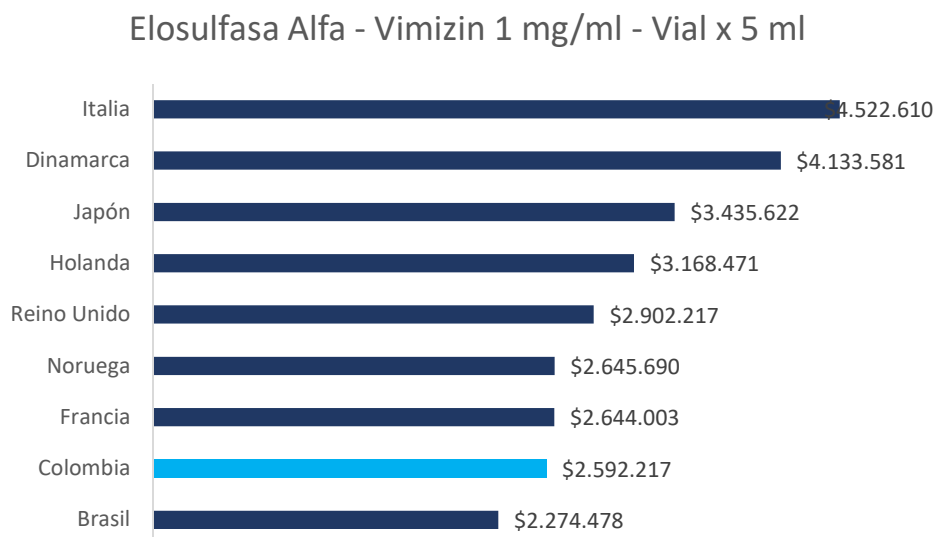
¹⁴ En las pruebas clínicas se incluyó, de manera adicional, un tercer grupo al que le fue suministrado elosulfasa alfa a razón de 2mg/kg cada 2 semanas. Los resultados en este grupo de tratamiento fueron indistinguibles de aquellos que recibieron el placebo.

¹⁵ Cabe resaltar que los resultados terciarios, aunque referenciados, no hicieron parte de los presentados al INVIMA.

¹⁶ Algunos sistemas de salud incluyen medicamentos en su plan de beneficios y los pacientes pueden recobrarlo al estado o a su aseguradora, la cual les reembolsa parte o la totalidad del costo

¹⁷ Situación perfectamente justificable y comparable con el propósito del artículo 72 del Plan Nacional de Desarrollo ley 1753 de 2015, recientemente reglamentado mediante el decreto 433 de marzo de 2018, luego de ser declarado constitucional por la Corte Constitucional el año 2017 ante la demanda de AFIDRO

Gráfico 4. Precio de venta de laboratorio de elosulfasa alfa para una muestra de países, 2017. Vial de 5ml



Fuente: Elaboración propia con base en datos oficiales. Para el caso colombiano se utilizó el precio SISMED.

I. Bibliografía

Agencia Canadiense para los Medicamentos y Tecnologías en Salud (ACMTS, 2016). CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION.

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0456_complete_Vimizim_May-26_16.pdf

Centro Nacional de Farmacoeconomía (CNF, 2016). Cost-effectiveness of elosulfase alfa (Vimizim®) for the treatment of Morquio A Syndrome in patients of all ages. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/05/Web-summary-07-12-2016.pdf>

Gómez, A. M., García-Robles, R., & Suárez-Obando, F. (2012). Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. *Biomédica*, 32(4), 602–9. <http://doi.org/10.7705/biomedica.v32i4.574>

Instituto Nacional de Salud (2018). Informe del evento de vigilancia de enfermedades huérfanas-raras, hasta el período epidemiológico trece, Colombia, 2017. En <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDADES%20HUÉRFANAS%20-%20RARAS%20PE%20XIII%202017.pdf>

Lavery C., Hendriksz C. (2014) Mortality in Patients with Morquio Syndrome A. In: Zschocke J., Gibson K., Brown G., Morava E., Peters V. (eds) *JIMD Reports*, Volume 15. *JIMD Reports*, vol 15. Springer, Berlin, Heidelberg

Leadley, R. M., Lang, S., Misso, K., Bekkering, T., Ross, J., Akiyama, T., ... Kleijnen, J. (2014). A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 173. <http://doi.org/10.1186/s13023-014-0173-x>

Mahalingam K, Janani S, Priya S, Elango EM, Sundari RM (2004). Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives. *Indian J Pediatr*. 2004 Jan;71(1):29-32.

Montaño, A., Tomatsu, S., Gottesman, G., Smith, M., & Orii, T. (2007). International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 165-174.

National MPS Society. (2006). *Guía para entender el síndrome de morquio*.

Politei, J., Schenone, A., Guelbert, N., Fainboim, A., & Szlago, M. (2015). Enfermedad de Morquio (mucopolisacaridosis IV-A): aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. *Arch Argent Pediatr*, 359-364.

Sawamoto, K., Melbouci, M., Montaño, A., Mackenzie, W., Theroux, M., Pizarro, C., . . . Tomatsu, S. (2017). Morquio Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IV). Obtenido de Medscape: <https://emedicine.medscape.com/article/947254-overview>

Wood TC, Harvey K, Beck M, Burin MG, ... Hendriksz (2013). Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar; 36(2): 293–307. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590423/>

Anexos - Estadísticas descriptivas de los valores de recobro correspondientes a elosulfasa alfa, 2016 – 2017

Tabla A1. Valores de recobro discriminados por EPS, 2016. Precio por vial de 5ml

Nombre EPS (2016)	Promedio	Desv. estd	0%	25%	50%	75%	100%	Pacientes
Cafesalud EPS	2.801.864	290.203	2.590.204	2.591.744	2.621.167	2.821.146	3.343.579	9
EPS Sura	2.791.159	41.095	2.760.633	2.760.662	2.760.679	2.846.037	2.846.085	10
ESS compartá salud (RS)*	2.592.217	-	2.592.217	2.592.217	2.592.217	2.592.217	2.592.217	1
Famisanar EPS	2.747.723	50	2.747.611	2.747.723	2.747.750	2.747.750	2.747.750	4
Nueva EPS	2.585.481	-	2.585.481	2.585.481	2.585.481	2.585.481	2.585.481	3
								27

Fuente: Cálculos propios con base en los datos de SII – MYT.

Tabla A2. Valores de recobro discriminados por EPS, 2017. Precio por vial de 5ml

Nombre EPS (2017)	Promedio	Desv. estd	0%	25%	50%	75%	100%	Pacientes
Sanitas EPS	4.046.879	244.359	3.821.934	3.821.977	4.075.774	4.110.431	4.625.656	3
Medimas EPS	3.221.075	211.456	3.051.508	3.051.533	3.051.558	3.447.131	3.447.131	3
EPS Sura	2.970.657	88.234	2.760.633	3.009.110	3.009.126	3.009.143	3.009.169	15
Cafesalud EPS.	2.855.925	261.801	1.655.691	2.775.665	2.952.647	3.025.367	3.143.549	8
Famisanar EPS	2.825.670	95.235	2.592.217	2.747.750	2.825.500	2.825.504	2.995.048	7
Coomeva EPS	2.825.126	375	2.823.778	2.825.082	2.825.203	2.825.376	2.825.497	8
Servicio occidental de salud	2.810.759	50.223	2.643.926	2.825.490	2.825.495	2.825.505	2.825.517	5
ESS compartá salud (RS)*	2.776.913	96.785	2.592.217	2.825.517	2.825.517	2.825.517	2.825.517	3
Salud total S.A EPS	2.776.851	93.628	2.584.559	2.822.732	2.824.821	2.824.821	2.824.879	5
Comfenalco valle EPS	2.774.902	92.362	2.591.625	2.765.432	2.825.456	2.825.456	2.825.456	1
Nueva EPS	2.764.529	316.950	2.585.481	2.585.481	2.811.256	2.811.256	6.208.263	15
Compensar EPS	2.668.880	84.049	2.589.504	2.589.570	2.695.671	2.695.731	2.815.279	2
								75

Fuente: Cálculos propios con base en los datos de SII – MYT.

Tabla A3. Valores de recobro discriminados por proveedor, 2016. Precio por vial de 5ml

Nombre Proveedor (2016)	Promedio	Desv. estd	0%	25%	50%	75%	100%	Recobros
Audifarma	2.590.360	2.728	2.585.481	2.590.240	2.591.744	2.592.203	2.592.217	14
Cooperativa Epsifarma	2.986.028	292.189	2.621.167	2.819.790	2.821.146	3.310.869	3.343.579	8
Medicarte S,A	2.784.859	40.960	2.747.611	2.760.655	2.760.672	2.846.015	2.846.085	131
								153

Fuente: Cálculos propios con base en los datos de SII – MYT.

Tabla A4. Valores de recobro discriminados por proveedor, 2017. Precio por vial de 5ml

Nombre Proveedor (2017) ¹⁸	Promedio	Desv. estd	0%	25%	50%	75%	100%	Recobros
Droguería Y Farmacias Cruz Verde	4.046.879	244.359	3.821.934	3.821.977	4.075.774	4.110.431	4.625.656	28
Medicarte S.A	2.964.874	93.772	2.747.250	3.009.097	3.009.126	3.009.143	3.009.169	429
Cooperativa Epsifarma	2.887.097	276.528	1.655.691	2.777.587	2.965.021	3.048.454	3.447.131	82
Audifarma	2.768.311	124.105	2.584.559	2.727.659	2.816.825	2.825.407	4.109.100	311
IPS Especializada S.A	2.736.877	99.717	2.589.504	2.669.614	2.815.198	2.824.197	2.825.456	36
								886

Fuente: Cálculos propios con base en los datos de SII – MYT.

Tabla A5. Distribución de pacientes, cantidades suministradas y valor de recobro, 2016-2017

Departamento	Número de Pacientes*	Viales suministrados	Valor recobrado	Valor por paciente
Antioquia	23	5.985	17.290.586.387	751.764.626
Atlántico	3	745	2.051.807.207	683.935.736
Bogotá D.C.	15	3.423	10.060.614.760	670.707.651
Boyacá	2	652	1.718.069.134	859.034.567
Caldas	7	1.731	4.962.067.748	708.866.821
Cauca	1	3	12.327.300	12.327.300
Córdoba	1	539	1.487.480.193	1.487.480.193
Cundinamarca	4	790	2.235.963.876	558.990.969
Nariño	3	1.288	4.119.789.734	1.373.263.245
Norte De Santander	2	1.007	2.746.116.185	1.373.058.093
Quindío	2	292	902.327.584	451.163.792
Risaralda	6	1.099	3.099.263.717	516.543.953
Santander	5	486	1.434.112.682	286.822.536
Valle	8	1.855	5.259.355.249	657.419.406
Total general	82	19895	57.379.881.756	

Fuente: Cálculos propios con base en los datos de SII – MYT.

* La sumatoria de pacientes aparece como mayor al total de pacientes atendido debido a traslados de los mismos entre departamentos.

¹⁸ Biomedical fue el proveedor más costoso, con un costo por vial de \$6.208.263, pero solamente presentó un recobro.

Tabla A7. Laboratorios habilitados para la realización de pruebas genéticas y metabólicas

Laboratorios de pruebas genéticas y metabólicas
Genética Molecular de Colombia
Genetix
Genética Humana
Laboratorio COLCAN
Biogenética
Genetik Lab
Centro de medicina Genómica y metabolismo de Bucaramanga
Laboratorio de Genética y Biología Molecular Ltda
Laboratorio Sanitas
GenCell Pharma
Biotecgen
Instituto de Referencia Andino
Servicios Médicos Yunis-Turbay
CIBI Universidad de los Andes
Instituto de errores innatos del metabolismo- Universidad Javeriana

Fuente: Anexo del protocolo de enfermedades huérfanas-raras