

ANÁLISIS DE LOS RECOBROS CORRESPONDIENTES AL PRINCIPIO ACTIVO LOMITAPIDE (JUXTAPID®) MEDICAMENTO PARA LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA¹

Este documento, como todos los que se han presentado por parte de la ADRES y los que en el futuro se publiquen, no es concluyente; su propósito es convocar a los involucrados en el sistema de salud, en especial a las sociedades científicas, a las Universidades, a los Centros de Investigación y a las Asociaciones de Pacientes, para que aporten su conocimiento y así lograr una caracterización de los medicamentos utilizados para la **Hipercolesterolemia Familiar Homocigota** que son objeto del recobro ante la ADRES, que permita avanzar en la garantía del derecho a la salud, con costos razonables para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

El documento está dividido en 5 secciones: en la introducción se caracteriza la enfermedad, se presentan las opciones de tratamiento, haciendo énfasis en los medicamentos objeto de análisis, y se enuncian los objetivos del presente trabajo; en la segunda se hace una revisión de la epidemiología; en la tercera se presenta una caracterización de los recobros² entre abril de 2016 y marzo de 2018; la cuarta presenta el análisis de los resultados y, finalmente, en la quinta se exponen algunas recomendaciones y propuestas para el Ministerio de Salud y Protección Social y otros agentes del sistema de salud.

1. Introducción

1.1 Breve caracterización de la enfermedad

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad hereditaria del metabolismo de las lipoproteínas³, usualmente causada por mutaciones en alguno de los genes que regulan los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) (Charng, 2016). Se caracteriza por niveles de colesterol LDL severamente elevados en el plasma sanguíneo, lo que acelera la formación de placas en las paredes de las arterias e inflamación vascular (aterosclerosis), principalmente en las arterias coronarias y la arteria aorta, así como riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (Wiegman *et. al.*, 2015).

Frecuentemente, los pacientes con HF desarrollan xantomas (depósitos de colesterol bajo la superficie de la piel), especialmente alrededor de los párpados y en los tendones de los codos, manos, rodillas y pies. Así mismo, la enfermedad cardiovascular más frecuente que desarrollan es enfermedad

¹ Documento elaborado por Paul Díaz y Sergio Márquez con la colaboración de Lilia Castellanos y Carlos Mario Ramírez. Una versión previa de este documento fue socializada con las sociedades científicas, los gremios del sector y con la industria farmacéutica. Los autores agradecen los comentarios y sugerencias recibidos de Valentech, de la Sociedad Colombiana de Endocrinología Pediátrica y del Dr. Álvaro Ruíz de la Universidad Javeriana.

² En Colombia, existe un Plan de Beneficios en Salud (PBS), representado por una canasta de bienes y servicios en salud, que son financiados con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC). Cuando un paciente requiere de un medicamento, servicio, dispositivo, procedimiento o servicio complementario que no se encuentra en el PBS con cargo a la UPC, el médico tratante puede ordenar que el mismo se le suministre. En estos casos, la EPS tiene la obligación de garantizar dicho suministro y solicitar, a la ADRES, el pago por el costo en que incurrió o hacerlo directamente al proveedor. A esta solicitud se le conoce como recobro.

³ Las lipoproteínas son complejos macromoleculares integrados por lípidos y proteínas que transportan lípidos poco solubles (por ejemplo, colesterol) por los líquidos corporales (por ejemplo, plasma sanguíneo) hacia los tejidos, y en sentido contrario (Kasper *et. al.*, 2015).

coronaria, la cual se suele manifestar como angina de pecho (dolor ocasionado por la disminución de irrigación sanguínea al corazón) o como infarto agudo de miocardio (Youngblom *et. al.*, 2014). En los hombres, en ausencia de tratamiento, el riesgo acumulado de sufrir enfermedad coronaria antes de los 50 años es mayor al 50% y de al menos el 30% en las mujeres de 60 años (Marks *et. al.*, 2003). Así mismo, se estima que, sin tratamiento farmacológico, alrededor del 75% de los hombres presentará un episodio coronario antes de los 60 años (Mantilla Morató *et. al.*, 2004).

Existen varias formas en que se puede manifestar la hipercolesterolemia familiar: la homocigota (HFHo), cuando se heredan, de ambos progenitores, 2 alelos con la misma mutación en ciertos genes que intervienen en el transporte y mecanismo interno de regulación del colesterol LDL⁴, y la heterocigota (HFHe), cuando se hereda solo un alelo mutado (Cuevas *et. al.*, 2014). También pueden heredarse mutaciones diferentes en ambos alelos del mismo gen (HF heterocigota compuesta) o, de manera menos frecuente, se pueden heredar, de ambos progenitores, mutaciones en genes diferentes (HF heterocigóticos dobles) (Merchán *et. al.*, 2016). Se cree que la heterogeneidad de estas mutaciones es responsable del amplio espectro en la presentación clínica y fenotipos observados en los distintos pacientes, así como en la amplia variedad en los niveles de colesterol LDL (Real *et. al.*, 2018). Por tratarse de un análisis de los recobros de un medicamento para una manifestación específica de la enfermedad, en este documento nos enfocaremos en la H.F. Homocigota.

La HFHo es una enfermedad rara, potencialmente fatal, caracterizada por niveles de colesterol LDL extremadamente elevados (mayores a 500mg/dL⁵). **Se estima que, en ausencia de tratamiento, el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con HFHo es 20 veces el de una persona normal y de alrededor de 10 veces mayor si recibe tratamiento con estatinas** (Chamg, 2016). Si bien se han reportado casos de angina de pecho, infarto de miocardio (i.e., ataque cardíaco) y muerte en la niñez temprana, los eventos cardiovasculares importantes suelen ocurrir durante la adolescencia, dependiendo de la severidad de las mutaciones (Wiegman *et. al.*, 2015). Si no son tratados, los pacientes desarrollan aterosclerosis antes de los 20 años y, generalmente, no sobreviven después de los 30 (Cuchel *et. al.*, 2014).

Como es usual, ofrecemos una explicación sencilla y abreviada de la enfermedad para los lectores que no son profesionales de la salud: las células necesitan colesterol para llevar a cabo una serie de funciones como la producción y mantenimiento de la membrana celular, la producción de hormonas esteroideas, entre otras. El colesterol debe transportarse a través de la sangre, pero, como no es soluble en el plasma sanguíneo, requiere de unos complejos macromoleculares, llamados lipoproteínas, para que lo transporten. Existen dos tipos principales de colesterol: colesterol bueno (HDL) y colesterol malo (LDL): HDL significa lipoproteínas de alta densidad, por sus siglas en inglés. Se le llama colesterol "bueno" porque transporta el colesterol de otras partes de su cuerpo al hígado

⁴ La causa más frecuente de hipercolesterolemia familiar **es una mutación en el gen que codifica los receptores para la LDL (RLDL)**. Alrededor del 90% de los casos de hipercolesterolemia familiar son causados por mutaciones o variantes de este gen. También pueden presentarse mutaciones en el gen de la apolipoproteína B100 (ApoB 100), que representa entre 5 y 10% de los casos de hipercolesterolemia familiar, del gen de la proteína convertasa de subtilisina/kexina 9 (PCSK9), causante de entre 1 y 3% de los casos, o en el gen de la proteína adaptadora 1 del receptor de LDL (LDLRAP1), que representa menos del 1% de los casos (Merchán *et. al.*, 2016).

⁵ De acuerdo con las guías para el tratamiento de las dislipidemias en el adulto (Adult Treatment Panel – ATP III), el nivel óptimo de colesterol LDL es inferior a 100 mg/dL. Entre 160-189 mg/dL se considera alto y a partir de 190 mg/dL se considera muy alto.

que luego lo elimina; se llama colesterol "malo" porque un nivel alto de LDL lleva a una acumulación de colesterol en las arterias.

A veces, los receptores LDL -esto es, las estructuras que les permiten reconocer y unirse al colesterol LDL- no funcionan, lo que causa que el organismo sea incapaz de disminuir la concentración de colesterol en la sangre. Como consecuencia de esto, el colesterol se acumula en las paredes arteriales, lo que genera una respuesta inflamatoria que se traduce en lesiones vasculares y formación de placa aterosclerótica.

1.2 Medicamento para el tratamiento de la enfermedad

El lomitapide (juxtapid®) es manufacturado por la compañía farmacéutica *Catalent Pharma Solutions*⁶. El medicamento **inhibe la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, que es necesaria para el ensamblaje y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad en el hígado**. Obtuvo aprobación por parte de la FDA en diciembre de 2012 y registro del Invima en abril de 2016. Debe administrarse por vía oral y, aunque tiene 6 presentaciones comerciales, en Colombia tienen registro sanitario 3, correspondientes a cápsulas duras de 5, 10 y 20 mg. Los fabricantes recomiendan una dosis inicial de 5 mg una vez al día, que puede aumentar a 10 mg al cabo de 2 semanas, siempre que la seguridad y tolerabilidad sean aceptables, y seguir aumentando en intervalos mínimos de 4 semanas. La dosis máxima recomendada es de 60 mg al día. **El costo anual del tratamiento con lomitapide en Estados Unidos es de USD 443.900 por año⁷, equivalente a alrededor de \$1.287 millones.**

El medicamento está indicado para pacientes con HFHo, como complemento a una dieta baja en grasas y otros tratamientos reductores de lípidos, incluyendo la aféresis de LDL⁸ cuando sea posible, para reducir el colesterol LDL, colesterol total, la apolipoproteína B y el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad. Conviene agregar que, en las precauciones y advertencias, se señala, de manera explícita, que **no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años**. La compañía biofarmacéutica Aegerion tenía planeada la realización de un estudio de efectividad y eficacia para pacientes con HFHo entre 5 y 17 años, con fecha de inicio en mayo de 2016 y de finalización en diciembre de 2019⁹, pero fue cancelado por la misma compañía biofarmacéutica¹⁰. A nivel mundial, otros medicamentos específicos para la HFHo (mipomersen sódico y evolucumab)

⁶ Sin embargo, conviene señalar que la patente del principio activo lo tiene la compañía biofarmacéutica Aegerion, subsidiaria de Novellon.

⁷ <https://www.goodrx.com/blog/11-most-expensive-drugs-in-the-us/> El costo corresponde al precio de 12 cajas, por 28 tabletas, al año. Este precio corresponde al "precio de lista oficial del fabricante" y no al que pagan las aseguradoras por el medicamento.

⁸ La aféresis de LDL es un proceso similar a la diálisis renal: se remueve la sangre venosa, se trata y se devuelve a la circulación. El tratamiento consiste en remover las LDL por filtración, adsorción o precipitación. El tratamiento dura alrededor de 3 horas y debería ser administrado a los pacientes con HFHo con periodicidad mínima semanal (France, 2016). La Sociedad Cardiovascular Canadiense, en su documento de Consenso sobre Hipercolesterolemia Familiar, recomienda la realización de intercambio plasmático (plasmaféresis) o aféresis de LDL (en Colombia no se encuentra disponible), a aquellos pacientes cuyo nivel de colesterol LDL sea superior a 329mg/dl a pesar de estar en tratamiento farmacológico máximo (estatinas, ezetimibe y resinas ligadoras de ácidos biliares) (Genest *et. al.*, 2014). En Colombia no se encuentran disponible la aféresis de lipoproteínas ni la plasmaféresis para el tratamiento de la HFHo.

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02765841>

¹⁰ <http://stage.asthmahealthcenter.com/clinicaltrials-details.php?id=45482>

tienen estudios clínicos que respaldan su uso en pacientes mayores de 12 años, aunque en Colombia el mipomersen sódico no cuenta con registro sanitario por parte del INVIMA.

De acuerdo con la Ley Estatutaria de la Salud (Ley 1751 de 2015), **los recursos públicos asignados a la salud no pueden destinarse a financiar servicios y tecnologías en los que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica**. Se daría por aceptado entonces que, para estos pacientes, el medicamento no debería ser objeto de recobros para pacientes menores de 18 años. Esto no quiere decir que los médicos tratantes no puedan, en desarrollo de su autonomía profesional, prescribir el medicamento. **Sin embargo, en estos casos, el mismo no debería ser objeto de recobro a la ADRES y deberá ser costeado por el paciente o la industria.**

El lomitapide no hace parte del aseguramiento colectivo, es decir, no se encuentra incluido en el plan de beneficios financiado con cargo a la UPC. Lo anterior significa que, para el caso del régimen contributivo, si el medicamento es prescrito a través de MIPRES por un especialista para el tratamiento de dicha patología, la EPS garantiza la prestación del servicio y posteriormente, puede efectuar el recobro a la ADRES. En el caso del régimen subsidiado, son los Departamentos y Distritos quienes lo financian.

1.3 Objetivo del informe

Este informe tiene por objeto caracterizar y analizar los recobros presentados por los medicamentos lomitapide (Juxtapid®) en el régimen contributivo entre abril de 2016 y marzo de 2018. Para esto, se utiliza como fuente la base de datos SII – MYT que contiene la información correspondiente a las solicitudes de recobro de estos medicamentos que fueron radicados ante la ADRES en dicho período. Para efectos del presente documento, solo se consideran los recobros por medicamentos que hayan sido suministrados entre abril de 2016 y marzo de 2018¹¹.

2. Epidemiología de la enfermedad

Históricamente, la prevalencia de la enfermedad ha sido estimada en alrededor de 1 caso por 1 millón de habitantes, aunque se han reportado frecuencias mucho mayores en poblaciones específicas -por ejemplo, francocanadienses, afrikáners surafricanos o libaneses cristianos- debido al efecto fundador y al aislamiento poblacional (Raal y Santos, 2015)¹². Sin embargo, la literatura reciente sugiere que la prevalencia de la enfermedad es mucho mayor a lo estimado. En Dinamarca, por ejemplo, se estima que la HFHo tiene una prevalencia de alrededor de 1 caso por cada 160.000 habitantes (Cuchel *et. al.*, 2014); en Holanda, la prevalencia de la enfermedad, molecularmente definida, se estima en alrededor de 1 caso por cada 300.000 habitantes y los investigadores advierten que el fenotipo clínico de la enfermedad (esto es, las manifestaciones clínicas que muestra el paciente) es más variable de lo que se había estimado con anterioridad (Sjouke *et. al.*, 2015); en España, la prevalencia estimada es de 1 caso por cada 450.000 habitantes, de los cuales algo más del 50% no cumplía con los criterios clásicos de diagnóstico de la enfermedad (Sánchez-Hernández *et. al.* 2016); en Alemania la

¹¹ Solo se consideran aquellos recobros que hayan sido aprobados o se encuentren en auditoría. Se excluyeron todos aquellos recobros con estado anulado, devuelto, inconsistente, no aprobado y rechazado.

¹² En los afrikáners surafricanos la prevalencia estimada de la HFHo es de 1 caso por cada 30.000 habitantes; en los francocanadienses de 1 caso por cada 275.000 habitantes; en los libaneses se estima en 1 caso por cada 100.000 habitantes (Raal y Santos, 2012).

prevalencia de HFHo se estima en alrededor de 1 caso por cada 860.000 habitantes (Walzer *et. al.*, 2013). **Finalmente, Orphanet¹³ reporta una prevalencia de 1 caso por cada 1.000.000 habitantes** (Orphanet, 2018). Con base en todo lo anterior, en 2017 Colombia tendría entre 49 y 306 personas con HFHo.

Para el caso colombiano, el Instituto Nacional de Salud –INS–, realiza anualmente el informe de seguimiento a las enfermedades huérfanas-raras, que tiene como fuente de información la notificación al Sistema de Vigilancia en Salud Pública -SIVIGILA. Durante 2016, 2017 y lo que va corrido de 2018 se han notificado 9 casos correspondientes a hipercolesterolemia familiar homocigota, lo cual es significativamente más bajo que lo estimado en otras partes del mundo. En el censo de enfermedades huérfanas-raras no hay registros de pacientes con la enfermedad. Este resultado no resulta particularmente sorprendente dado que se estima que, en la mayoría de los países, se diagnostica menos del 1% de los casos de hipercolesterolemia familiar (Nordestgaard *et. al.*, 2013). Sin embargo, Ruiz *et. al.* (2018) realizaron un seguimiento a 36 pacientes con fenotipo consistente con HFHo en Colombia, a quienes les realizaron pruebas genéticas¹⁴ para caracterizar su genotipo. Estos resultados, por un lado, son más consistentes con el número de pacientes esperados en el país y, por otro, confirman el nivel de subregistro del SIVIGILA y resaltan la necesidad de tomar, de manera urgente, las medidas que permitan su actualización.

3. Caracterización del recobro

En este aparte se presenta la caracterización de los recobros correspondientes al principio activo lomitapide. Las estadísticas descriptivas se realizan tomando como insumo la información de la base de datos de recobros (SII –MYT), identificando en el campo del “código del medicamento suministrado” los siguientes CUM: 20071948-1, 20097720-1 y 20097732-1.

Los primeros recobros de lomitapide, luego de obtener registro sanitario en 2016, se presentaron en el mes de abril de ese año por un valor de \$122 millones, para un paciente al que se le suministraron un total de 28 tabletas (ver Grafica 1). En el agregado, entre abril de 2016 y marzo de 2018, el valor recobrado ascendió a \$8.905 millones y la cantidad suministrada a un total de 1.708 tabletas, las cuales fueron suministradas a 10 pacientes. El valor promedio pagado fue de \$5,3 millones por tableta.

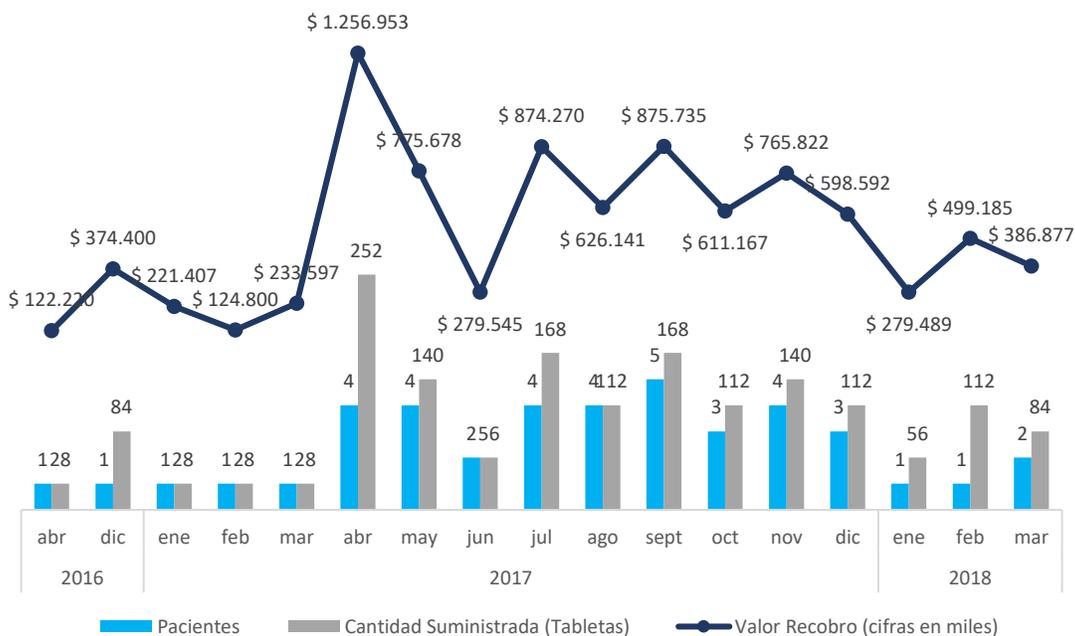
Una caracterización de los pacientes a los que se les ha suministrado lomitapide revela que **3 tienen más de 59 años y 7 son menores de 18 años, población para la cual no ha sido comprobada la eficacia ni seguridad del medicamento**. En buena parte de los casos, la autorización de estos tratamientos a menores de edad con lomitapide, en ausencia de evidencia científica que respaldara la decisión, fue realizada mediante orden judicial a través del mecanismo de tutela. Al mismo tiempo, preocupa el alto número de casos donde el medicamento fue ordenado por los Comités Técnico-Científicos (CTC) de las EPS: en estos casos, una junta de médicos tomó la decisión de avalar una

¹³ Orphanet es una página web administrada por un consorcio de establecimientos académicos de más de 35 países que provee información para pacientes y profesionales de la salud acerca de enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

¹⁴ 15 de los pacientes fueron homocigotos verdaderos, 13 fueron heterocigotos compuestos y 2 fueron heterocigotos dobles. 2 de los pacientes no permitieron la realización de pruebas genéticas. En el 60% de los casos se utilizó lomitapide como parte del tratamiento.

prescripción sobre la que no existe evidencia científica sobre su eficacia ni sobre su seguridad, en contravía de lo establecido en la Ley Estatutaria de la Salud.

Gráfica 1. Evolución recobros de lomitapide (Juxtapid®)



Fuente: Cálculos propios a partir de la base del SII_MYT Fosyga/ADRES

La distribución en términos de género muestra que la utilización del medicamento se realizó equitativamente entre hombres y mujeres. La ciudad donde más se encuentran pacientes es Bogotá, con 3, y la EPS que tienen el mayor número de pacientes es Coomeva, con 2 (ver Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de los pacientes, abril 2016 – mayo 2018

Paciente	Edad	Sexo	Departamento	Municipio	EPS	Valor Recobro	C. Suministrada (Tabletas)	Origen de radicación
Paciente 1	66	Femenino	Bolívar	Cartagena	Sanitas	\$ 2.273.002.828	280	CTC y Tutela
Paciente 2	61	Masculino	Santander	Barrancabermeja	Coomeva	\$ 279.488.966	56	CTC
Paciente 3	59	Femenino	Cundinamarca	Cota	Cafesalud	\$ 134.783.544	28	CTC
Paciente 4	17	Masculino	Santander	Bucaramanga	Medimás	\$ 152.255.096	28	CTC
Paciente 5	16	Masculino	Bogotá, D. C.	Bogotá	Famisanar	\$ 1.871.986.200	420	Tutela
Paciente 6	16	Femenino	Bogotá, D. C.	Bogotá	Famisanar	\$ 249.597.684	56	CTC
Paciente 7	13	Masculino	Córdoba	Chinú	Ambuq	\$ 243.276.000	56	Tutela
Paciente 8	12	Femenino	Bogotá, D. C.	Bogotá	Compensar	\$ 1.242.984.288	252	Tutela
Paciente 9	11	Femenino	Córdoba	Montería	Salud Total	\$ 1.622.361.692	364	Tutela
Paciente 10	11	Masculino	Antioquia	Turbo	Coomeva	\$ 836.141.784	168	CTC y Tutela

Fuente: Cálculos propios a partir de la base del SII_MYT

A partir del mes de julio de 2018, la ADRES tiene acceso a los datos del SIVIGILA y del censo de enfermedades huérfanas-raras. A raíz de esto, realizamos un cruce de los pacientes por los cuales se presentaron recobros con aquellos contenidos en el SIVIGILA y encontramos que solo 2 de los 10 pacientes se encuentran registrados en el SIVIGILA. En otras palabras, la ADRES solo tiene certeza del diagnóstico en esos 2 casos. Como consecuencia de esto, elemento que se discutirá en detalle más adelante, resulta necesario solicitar a las EPS enviar la copia de la prueba diagnóstica utilizada en estos casos y tomar las acciones que permitan superar el subregistro en el SIVIGILA que ya había sido evidenciado en ADRES (2018a) y ADRES (2018b).

Recobros discriminados por EPS

En cuanto al valor recobrado acumulado por cada EPS, encontramos que Sanitas es tanto la EPS con mayor valor recobrado, por un total de \$2.273 millones correspondiente a 280 tabletas, como la EPS con mayor valor promedio de cada tableta, con un valor de \$8,1 millones¹⁵. La segunda EPS con mayor valor recobrado es Famisanar, totalizando \$2.121 millones correspondientes a 476 tabletas, suministradas a 2 pacientes, con un valor promedio por tableta de \$4,4 millones (ver Tabla 2).

Tabla 2. Valor recobrado discriminado por EPS, abril 2016 – mayo 2018

EPS	Valor total recobrado	Valor promedio recobrado por tableta	Cantidad Suministrada (Tabletas)	Pacientes
Sanitas	\$ 2.273.002.828	\$ 8.117.867	280	1
Famisanar	\$ 2.121.583.884	\$ 4.457.097	476	2
Salud Total	\$ 1.622.361.692	\$ 4.457.038	364	1
Compensar	\$ 1.242.984.288	\$ 4.932.477	252	1
Cooomeva	\$ 1.115.630.750	\$ 4.980.494	224	2
Ambuq	\$ 243.276.000	\$ 4.344.214	56	1
Medimás	\$ 152.255.096	\$ 5.437.682	28	1
Cafesalud	\$ 134.783.544	\$ 4.813.698	28	1
Total	\$ 8.905.878.082	\$ 5.328.492	1.708	10

Fuente: Cálculos propios a partir de la base del SII_MYT

Si los recobros por EPS se ordenan con base en el valor promedio recobrado por unidad de dispensación, encontramos que Sanitas (\$8,1 millones por tableta), Medimás (\$5,4 millones por tableta) y Coomeva (\$4,9 millones por tableta) son las EPS con recobros más altos. De las 8 EPS que han recobrado, solo dos están por encima del promedio, siendo Sanitas la que tiene el mayor valor promedio por tableta, el cual es un 52% más alto que el promedio general de \$5,3 millones por tableta. Si Sanitas hubiese recobrado este valor por tableta dispensada, el sistema se habría ahorrado \$781 millones en un solo paciente.

Adicionalmente, resulta conveniente realizar una discriminación de los valores recobrados por EPS según el año de dispensación del medicamento; la Tabla A1 del anexo muestra los resultados de esta desagregación. En 2016, el medicamento fue prescrito a 2 pacientes a quienes se les suministraron

¹⁵ A pesar de que el lomitapide tiene 3 concentraciones registradas en el INVIMA, de 5mg, de 10mg y 20mg, el importador vende cada tableta a igual precio independientemente de la concentración, tal y como se puede ver en la gráfica 2.

112 tabletas, con un valor promedio de recobro por tableta de \$4,4 millones; en 2017, se presentaron recobros por 1.344 tabletas, suministradas a 8 pacientes, con un valor promedio de recobro de \$5,4 millones. Es de notar que Sanitas EPS presentó un valor promedio de recobro por tableta de \$8,1 millones que resulta superior en 74% al valor promedio de recobro de las demás EPS (\$4,6 millones); Medimás fue la segunda EPS con el valor promedio de recobro más alto (\$5,4 millones por tableta). Finalmente, con corte a marzo de 2018, se presentaron recobros por 252 tabletas suministradas a 4 pacientes; el valor promedio de recobro ascendió a \$4.625.201, siendo Coomeva la EPS con mayor valor promedio recobrado (\$4.961.527 por tableta).

Recobros discriminados por proveedor

En lo referente a los proveedores de lomitapide, encontramos que Audifarma es el proveedor que acumula la mayor parte del valor recobrado por las EPS, con un valor total de \$4.986 millones; además es quien ha suministrado el mayor número de tabletas con 1.092, equivalente al 63% del total, a 4 pacientes, por un valor promedio por tableta de \$4,5 millones. El segundo proveedor que acumula el mayor valor recobrado, por \$2.273 millones, es Droguerías y Farmacias Cruz Verde, quien ha suministrado un total de 280 tabletas a un solo paciente por un valor promedio por tableta de \$8,1 millones (ver Tabla A2 del anexo).

Tabla 3. Valor recobrado discriminado por proveedor y año de dispensación

2016					
Proveedor	Valor Recobro	Valor promedio por tableta	Cantidad Suministrada (Tabletas)	Pacientes	Margen estimado ¹⁶
Audifarma	\$ 374.399.928	\$ 4.457.142	84	1	6,4%
Br Pharma	\$ 122.220.000	\$ 4.365.000	28	1	4,2%
Total	\$ 496.619.928	\$ 4.434.107	112	2	5,8%
2017					
Proveedor	Valor Recobro	Valor promedio por tableta	Cantidad Suministrada (Tabletas)	Pacientes	Margen estimado
Audifarma	\$ 3.863.747.396	\$ 4.635.345	840	3	7,2%
Droguerías y Farmacias Cruz Verde	\$ 2.273.002.828	\$ 8.117.867	280	1	87,8%
Medicamentos POS	\$ 698.862.518	\$ 4.991.875	140	1	15,5%
Epsifarma	\$ 287.038.640	\$ 5.125.690	56	2	18,6%
Valentech ¹⁷	\$ 121.056.000	\$ 4.323.429	28	1	0,0%
Total	\$ 7.243.707.382	\$ 5.389.663	1.344	8	24,7%
2018					
Proveedor	Valor Recobro	Valor promedio por tableta	Cantidad Suministrada (Tabletas)	Pacientes	Margen estimado
Audifarma	\$ 748.782.540	\$ 4.457.039	168	2	6,4%
Meditec Calidad en Salud	\$ 279.488.966	\$ 4.990.874	56	1	19,1%
Medicamentos POS	\$ 137.279.266	\$ 4.902.831	28	1	17,0%
Total	\$ 1.165.550.772	\$ 4.625.201	252	4	10,4%

Fuente: Cálculos propios a partir de la base del SII_MYT

¹⁶ Para las vigencias 2016 y 2018, el margen estimado se calculó como la diferencia entre el precio mínimo SISMED y el valor de recobro.

¹⁷ Único importador autorizado según el registro sanitario. Para la vigencia 2017, el margen del gestor farmacéutico se calculó como la diferencia entre el valor recobrado por Valentech y el valor de recobro.

En la tabla 3 se presenta el valor recobrado discriminado por proveedor y año de dispensación. De particular interés resulta la vigencia 2017, dado que i.) se tiene información para todo el año¹⁸, y ii.) uno de los proveedores fue Valentech, quien es el único importador autorizado, según el registro sanitario, y es a quien los demás proveedores o prestadores le deben comprar el medicamento. Resultan preocupantes los casos de Droguerías y Farmacias Cruz Verde, Epsifarma y Medicamentos POS quienes, por comprar una caja de pastillas al importador y dispensarla al usuario final, cobraron márgenes del 88%, 19% y 16%, respectivamente. **En palabras sencillas, el margen de Cruz Verde por comprar al importador una caja de pastillas y entregarlas al paciente fue de \$106 millones al mes.** Este comportamiento encarece la salud de todos los colombianos. En cuanto a la vigencia 2018, resultan desproporcionados los recobros cuyo proveedor fue Meditec Calidad en Salud y Medicamentos POS quienes tuvieron márgenes de 19% y 17%. De acuerdo con la Encuesta Nacional Logística de 2015¹⁹, un margen razonable es del orden del 7-8%.

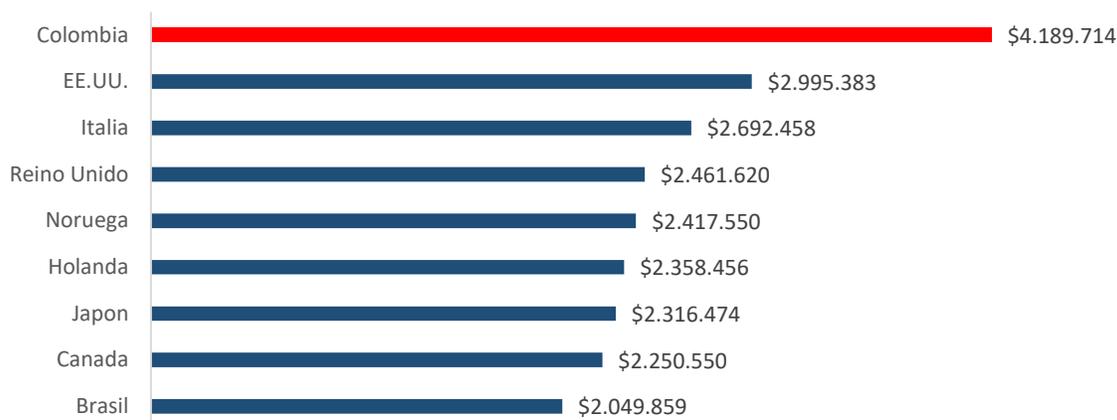
A la fecha, el lomitapide no tiene precio máximo de venta, aunque hace parte del grupo de medicamentos que serán objeto de regulación a partir del 1 de enero de 2019 de conformidad con la Circular 07 de 2018 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM), por lo que, todavía, deja al importador y a los proveedores en libertad de venderlo al precio que quieran, lo que resulta relevante dado que es uno de los medicamentos con el precio por presentación comercial más alto que se comercializa en Colombia. En lo corrido de 2018 su precio mínimo, en el canal institucional, fue de \$117 millones de pesos por una caja de 28 tabletas independientemente de la concentración, mientras que el valor promedio de recobro a la ADRES, durante 2017, fue de \$149 millones por caja de 28 tabletas.

Adicionalmente, si se realiza una comparación del precio del lomitapide con 8 países de referencia, observamos que Colombia tiene el precio, en el canal institucional, más alto por tableta (ver Gráfica 2), incluso superior en un 40% al precio de Estados Unidos (EE.UU.) que suele ser el país con los precios de medicamentos más altos del mundo. Al comparar el precio de lomitapide en Colombia con respecto al precio en Brasil, el país de referencia con el menor precio, se obtiene que el precio en Colombia es del doble. Adicionalmente, el ejercicio de referenciación también permitió identificar que, al igual que en Colombia, en los otros países el precio por tableta de lomitapide es igual independientemente de la concentración. Lo anterior conduce a la necesidad o bien de aplicar mecanismos de referenciación de precios internacionales para todos los medicamentos que ingresen al país o de generar mecanismos de agregación de demanda, de preferencia con otros países de la región, como se logró para los medicamentos de la hepatitis C.

¹⁸ El medicamento obtuvo registro sanitario en abril de 2016; para 2018 solo tenemos información del primer trimestre.

¹⁹ De acuerdo con la Encuesta Nacional Logística de 2015, el costo logístico, como porcentaje sobre las ventas, para el comercio mayorista y minorista es de 6,9 %. Los resultados de la Encuesta Nacional Logística puede consultarse en <https://onl.dnp.gov.co/es/Publicaciones/Paginas/Encuesta-Nacional-Log%C3%ADstica-2015.aspx>

Gráfica 2. Precios de referencia internacional lomitapide – Tableta de 5mg, 10 mg y 20 mg²⁰
(precios en \$)



21

Fuente: Elaboración propia con base en precios oficiales del canal institucional de cada país. Para el caso colombiano se utilizó el precio mínimo SISMED 2018 y para el caso de Estados Unidos el precio FSS, el cual es un precio negociado con el vendedor del medicamento.

4. Análisis de Resultados

4.1. La necesidad de contar con las pruebas diagnósticas adecuadas y la inducción a la demanda por parte de las compañías farmacéuticas

Para tener certeza de que los recursos de la salud se están utilizando debidamente, la ADRES solicitó, a las EPS que realizaron recobros por estas prescripciones, información adicional referente a la prueba que fue realizada para confirmar el diagnóstico de estos pacientes. De acuerdo con el documento de revisión sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Colombiana de Cardiología (Merchán *et. al.*, 2016), aunque el diagnóstico de la HFHo puede ser clínico en un alto porcentaje de los casos, utilizando criterios clínicos y de laboratorio, **el diagnóstico definitivo se logra con estudio genético**. Sin embargo, a pesar de realizar estudios exhaustivos, en algunos pacientes la confirmación genética no resulta posible de identificar, por lo que no se puede excluir la posibilidad de que existan genes adicionales causantes de hipercolesterolemia familiar (Nordestgaard *et. al.*, 2013). En estos casos, se requiere de un diagnóstico clínico.

La Sociedad Europea de Aterosclerosis, en su panel de consenso sobre hipercolesterolemia familiar (Cuchel *et. al.*, 2014), indica que el criterio diagnóstico para la HFHo consiste en 1.) la confirmación genética de 2 alelos mutantes en los genes LDLR, APOB, PCSK9 o LDLRAP1, o 2.) un nivel de

²⁰ Los países de la muestra se utilizan de manera informativa y no tienen carácter regulatorio. Por esta razón no coinciden con la muestra de países que utiliza la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos para fijar precios máximos de venta en el país.

Los precios presentados en la gráfica corresponden al precio máximo al que cada gobierno paga por el medicamento, excepto para el caso de Brasil cuyo precio de referencia corresponde a una compra gubernamental. En consecuencia, los precios de la gráfica son comparables a corresponder a un mismo punto de la cadena. Estos precios no incluyen descuentos ni reflejan los acuerdos confidenciales que pacta el laboratorio con cada gobierno.

colesterol LDL en ausencia de tratamiento mayor a 500 mg/dl (o de 300 mg/dl con tratamiento)²² en combinación con xantomas cutáneos o en los tendones antes de los 10 años, o niveles elevados de colesterol LDL (en ausencia de tratamiento) consistentes con hipercolesterolemia familiar en ambos padres. Raal y Santos (2012) realizaron un compendio de los diversos criterios clínicos para el diagnóstico de la HFHo, el cual transcribimos en la tabla A3 del anexo. Si bien cualquiera de estos es suficiente para diagnosticar la enfermedad, se recomienda contar con la confirmación genética. En cualquier caso, conviene aclarar que un nivel de colesterol superior a 500 mg/dl requiere que los médicos tratantes tomen las medidas necesarias que permitan al paciente disminuir este nivel.

Finalmente, el INS, en el anexo de protocolos para enfermedades huérfanas-raras, indica que el diagnóstico para la hipercolesterolemia familiar homocigota debe hacerse con base en criterios clínicos y niveles de colesterol. Opcionalmente, se pueden realizar estudios moleculares de los genes APOA2, ITIH4, GHR, GSBS, EPHX2, ABCA1, LDLR, APOB y PCSK9. Para efectos de referencia, el costo de estos estudios moleculares es de alrededor de \$5,2 millones en el Instituto de Referencia Andino. La detección de mutaciones patogénicas, usualmente en el gen LDLR, es considerada como el *gold standard* para el diagnóstico de la HFHo (Wiegman *et. al.*, 2015).

Conviene recordar que la garantía del derecho a la salud de los colombianos requiere de un diagnóstico adecuado de las enfermedades que padecen. Así mismo, resulta importante garantizar tanto la seguridad de los pacientes porque el lomitapide tiene una serie de efectos secundarios potencialmente graves²³, entre los que se incluyen la elevación de las enzimas hepáticas y esteatosis hepática -i.e., hígado graso, evitando que pacientes sanos o incorrectamente diagnosticados reciban un medicamento que no requieren, como que los recursos de la salud sean invertidos adecuadamente. En particular, solamente para el año 2017, en Colombia, el costo más alto de tratamiento, para un solo paciente, fue de \$2.273 millones²⁴. Para ponerlo en contexto, la dispensación de este medicamento en Estados Unidos habría costado \$839 millones.

Por otra parte, las mutaciones del gen RLDL, causantes de alrededor del 90% de los casos de HFHo, pueden clasificarse según el grado de actividad residual del receptor de LDL. Así, pueden identificarse mutaciones de alelo defectuoso, si la actividad está entre el 2% y el 25%, y mutaciones de alelo nulo, si la actividad es inferior al 2% (Merchán *et. al.*, 2016). Alrededor de tres cuartas partes de los pacientes con HFHo tienen mutaciones de alelo defectuosos y el resto mutaciones de alelo nulo (France, 2016). Dado que esto tienen implicaciones para el tratamiento y la respuesta a medicamentos particulares, se recomienda también medir la actividad residual de LDL en fibroblastos.

²² En cualquier caso, Cuchel *et. al.* (2014) señalan que los niveles de colesterol LDL son meramente indicativos y niveles más bajos, especialmente en niños o pacientes con tratamiento, no excluyen HFHo.

²³ De acuerdo con su fabricante, el lomitapide puede producir, de manera muy frecuente, trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, malestar abdominal, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia), pérdida de peso, disminución del apetito y elevación de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa y aspartato amino transferasa); de manera frecuente, gastroenteritis, mareos, cefaleas, migrañas, trastornos gastrointestinales (gastritis, tenesmo rectal, aerofagia, deposiciones frecuentes, hemorragia hemorroidal, entre otros), esteatosis hepática, hepatotoxicidad, hepatomegalia, trastornos de la piel y tejido subcutáneo, cansancio, potasio en sangre disminuido, anomalías en las pruebas de función hepática, entre otras, y, con frecuencia no conocida, deshidratación, alopecia y mialgia.

²⁴ Corresponde a un paciente de 66 años, de Sanitas EPS, cuyo medicamento fue provisto por Droguerías y Farmacias Cruz Verde a quien le fueron provistas 280 tabletas.

La necesidad de contar con la prueba diagnóstica indicada se ve reforzada, en el caso de la HFHo, dado el comportamiento de la compañía biofarmacéutica Aegerion en los Estados Unidos. De acuerdo con el Departamento de Justicia de ese país²⁵, Aegerion violó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, promoviendo el uso de lomitapide en personas que no habían sido diagnosticadas con HFHo como un mecanismo para aumentar su nivel de ventas. Por ejemplo, Aegerion promovió, entre los profesionales de la salud, una definición y diagnóstico de HFHo que no correspondía con ninguno de los estándares clínicos usualmente aceptados y revisados por pares²⁶, envió información falsa o engañosa relacionada con las características de los pacientes a la Administración de Alimentos y Medicamentos, promovió el uso del lomitapide para indicaciones diferentes a la HFHo²⁷, entre otras.

Si bien no existe evidencia de que las compañías farmacéuticas estén promoviendo el uso de lomitapide en pacientes que no sufren de HFHo en Colombia, existe evidencia de la formulación del medicamento para indicaciones diferentes a HFHo. Por esta razón se hace perentorio que la ADRES, como entidad encargada de administrar los recursos del SGSSS, cuente con la evidencia que le permita pagar únicamente por aquellos medicamentos utilizados según la indicación autorizada.

4.2 El uso de medicamentos sin evidencia de seguridad y eficacia y los usos por fuera de las indicaciones del INVIMA

El análisis realizado permitió evidenciar el uso de lomitapide en pacientes menores de 18 años donde, de acuerdo con el registro sanitario otorgado por el INVIMA, no existe evidencia de seguridad ni eficacia. La Ley 1751 de 2015²⁸ es explícita en cuanto a que no se pueden utilizar recursos públicos asignados a la salud para financiar servicios y tecnologías para los que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica. Si bien, en pacientes menores de 18 años, no existen razones para pensar que el medicamento no va a ser eficaz, no ocurre lo mismo en cuanto a la seguridad de uso del medicamento en esta población. En consecuencia, se requiere de pruebas clínicas que establezcan la seguridad y eficacia del medicamento en pacientes pediátricos; solo cuando se cuente con los ensayos clínicos correspondientes se podrá solicitar el cambio en el registro sanitario y podrá recobrase el medicamento.

Adicionalmente, la ADRES realizó un análisis de las prescripciones en MIPRES correspondientes a lomitapide, donde se evidenció que, de 18 pacientes a los que se les prescribió el medicamento durante 2017, a 8 (44%) no se les diagnosticó HFHo. Es preciso recordar que la indicación del lomitapide, expresada de manera explícita en su registro sanitario, es únicamente para pacientes diagnosticados con HFHo.

Por otra parte, las indicaciones contenidas en el registro sanitario no constituyen la única indicación posible para el uso de medicamentos; la normatividad colombiana permite segundos usos, siempre y

²⁵ <https://www.justice.gov/opa/press-release/file/998181/download>

²⁶ En particular, Aegerion promovió la idea de que un nivel de colesterol LDL de 152 mg/dL en pacientes con tratamiento de estatinas era indicativo de HFHo. Incluso, distribuyó lomitapide para el uso en pacientes con niveles de colesterol LDL por encima de 100 mg/dL en pacientes con tratamiento con estatinas.

²⁷ Por ejemplo, para todos los pacientes con hiperlipidemias que no reaccionaban adecuadamente a otras terapias reductoras de lípidos.

²⁸ Artículo 15, literal b de la Ley 1751 de 2015.

cuando estos medicamentos, así como los usos específicos, hagan parte de un listado denominado lista UNIRS (Usos No Incluidos en el Registro Sanitario). La lista UNIRS es un listado de segundos usos de medicamentos que surtieron un proceso de revisión por parte del Ministerio de Salud y Protección Social y, por encontrarse evidencia científica que soporta su uso en indicaciones diferentes a las del registro sanitario, se autoriza su uso con recobro. En estos casos, los medicamentos pueden prescribirse por primera vez hasta por 3 meses y en patologías crónicas por un año. Sin embargo, el lomitapide no se encuentra, bajo ninguna indicación, en la lista UNIRS.

Así las cosas, para la ADRES, como entidad adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social, resulta vital que los medicamentos sean prescritos y recobrados para las indicaciones del registro sanitario, pues este brinda la garantía de seguridad y eficacia clínica. La ADRES es respetuosa de la autonomía médica, pero es necesario garantizar que la prescripción sea acorde con la evidencia científica y las guías de práctica clínica. En cualquier caso, los médicos pueden prescribir medicamentos por fuera de estas indicaciones, solo que, en estos casos, deberán ser costeados por el paciente²⁹.

Por las razones anteriormente mencionadas, la ADRES revisará en detalle los recobros aprobados en el proceso de auditoría correspondientes a lomitapide; ***en caso de que hayan sido prescritos sin evidencia científica (i.e., a pacientes menores de 18 años o a pacientes no diagnosticados con HFHo), la ADRES deberá buscar el reintegro de estos recursos.***

Finalmente, se recomienda enfatizar a la firma auditora, en los casos en que sea posible, la necesidad de revisar que la prescripción de medicamentos se realice siguiendo las indicaciones aprobadas en el registro sanitario.

4.3 La necesidad de contar con centros de diagnóstico y atención especializada

La Asociación Colombiana de Cardiología (Merchán *et. al.*, 2016) recomienda que, si se tiene sospecha clínica de HF, se debe realizar una evaluación multidisciplinaria a cargo de profesionales con experiencia en dislipidemias severas, que incluyan entre otras, nutrición, psicología, genética, cardiología, pediatría y endocrinología. Por otra parte, debido a la naturaleza agresiva de la condición, se recomienda que los niños con sospecha de HFHo sean remitidos a centros especializados para su tratamiento (Wiegamn *et. al.*, 2015). Así mismo, la remisión a centros especializados en el manejo de esta enfermedad es recomendada en estudios y por organizaciones de pacientes³⁰, como una forma de garantizar una atención idónea por parte de personal capacitado en la enfermedad.

De acuerdo con la Sociedad Europea de Aterosclerosis, en su panel de consenso sobre hipercolesterolemia familiar (Cuchel *et. al.*, 2014), los pilares para el tratamiento de la HFHo son la intervención en el estilo de vida -dieta baja en grasas saturadas y colesterol- ligado a tratamiento con estatinas a dosis máximas (de preferencia atorvastatina o rosuvastatina), idealmente iniciadas durante el primer año de vida o al momento del diagnóstico, a menudo combinado con ezetimibe. Las estatinas y el ezetimibe deberían lograr una reducción de colesterol LDL entre 30-40%, con efectos adversos mínimos y costos relativamente bajos. Debido a que los pacientes rara vez logran llegar a las metas

²⁹ https://www.adres.gov.co/Portals/0/manuales/GERC-M01_Manual_auditoria_integral_de_recobros_V02.pdf?ver=2018-08-02-142326-620

³⁰ Ver, por ejemplo, Youngblom *et. al.* (2014) y la Asociación Nacional para los Desórdenes Raros – NORD <https://rarediseases.org/physician-guide/homozygous-familial-hypercholesterolemia-hofh/>

de reducción del colesterol LDL, se recomienda la aféresis de lipoproteínas (o intercambio plasmático, en caso de no poderse realizar la aféresis de lipoproteínas), preferiblemente iniciado entre los 5 y los 8 años. Cuando se hayan agotado estas instancias, se recomienda el uso de otro tipo de medicamentos para lograr reducciones adicionales en los niveles plasmáticos de colesterol LDL, entre los que se incluyen el lomitapide y el evolucumab.

La medición de la eficacia del lomitapide para el tratamiento HFHo se deriva principalmente de un ensayo clínico, de etiqueta abierta y un solo brazo, con 29 pacientes; lomitapide logró una reducción del colesterol LDL entre el 40 y 50% en pacientes con HFHo, en combinación con terapia convencional, aunque la respuesta individual fue altamente variable, oscilando entre ninguna reducción y 96% (France, 2016). Sin embargo, la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud –CADTH por sus siglas en inglés–, en su revisión farmacoeconómica, señaló que hay que ser cautos al interpretar estos resultados ya que no resulta clara la verdadera eficacia del lomitapide debido a la ausencia de un grupo comparador (CADTH, 2015b). En este mismo sentido, el Servicio Nacional de Salud –NHS, por sus siglas en inglés– de Inglaterra señaló que hay que ser cautos en la interpretación de resultados y su extrapolación al mundo real pues los estudios que evaluaron la seguridad y eficacia del lomitapide tenían un número muy pequeño de pacientes (entre 4 y 29), los estudios fueron de etiqueta abierta y un solo brazo, por lo que pueden estar sesgados, y no se controló adecuadamente por factores de confusión (factores demográficos, duración de la enfermedad, comorbilidad, co-medicación y composición de la dieta) que pudieron haber influenciado los resultados reportados (NHS, 2018).

En cuanto a la inclusión de lomitapide en los sistemas de seguridad social del mundo, conviene señalar que el medicamento fue retirado por Aegerion de la Unión Europea en 2016, debido a las dificultades para conseguir acuerdos de precio y de reembolso en esta región³¹. Así mismo, la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) recomendó no listar lomitapide para el tratamiento de la HFHo en Canadá. Las razones de esto se fundamentan en 2 hechos: i.) no existe evidencia para evaluar los beneficios cardiovasculares del lomitapide^{32 33}, y ii.) el 78,3% de los pacientes que participaron en la fase III del ensayo abierto (i.e. no enmascarado), de un solo brazo, desarrollaron esteatosis hepática (grasa hepática superior al 5,6%), cuyas consecuencias de largo plazo son desconocidas (CADTH, 2015a).

Adicionalmente, en lo relacionado con los efectos adversos del medicamento, la Agencia Federal para Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) también expresó su preocupación frente a las consecuencias hepáticas del consumo de largo plazo de lomitapide, dado que, alrededor del 50% de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica desarrollan fibrosis

³¹ <https://www.biospace.com/article/struggling-aegerion-axes-13-percent-of-workforce-withdraws-cholesterol-drug-from-the-eu/>

³² En la revisión farmacoeconómica de lomitapide, la CADTH señaló que la validez del cambio en el colesterol LDL como sustituto para resultados como eventos cardiovasculares o muerte por eventos cardiovasculares en HFHo no está establecida. Así, los efectos de lomitapide sobre morbilidad cardiovascular y mortalidad son desconocidos (CADTH, 2015b).

³³ Leoipold *et al.* (2017) realizaron un modelo para estimar el efecto del lomitapide sobre indicadores cardiovasculares. El análisis de supervivencia sugiere que el tratamiento con lomitapide, a partir de los 18 años, unido a una reducción de 127 mg/dl en el nivel de colesterol LDL, incrementaría la esperanza de vida en 11,2 años y retrasaría los eventos cardiovasculares adversos en 5,7 años. Sin embargo, tal y como señala el estudio, se requieren estudios clínicos que determinen los efectos del lomitapide sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad.

hepática, el 15% desarrolla cirrosis y el 3% podrían llegar a tener falla hepática terminal. Sin embargo, las consecuencias de largo plazo siguen siendo desconocidas, por lo que no es posible determinar si la esteatosis hepática inducida por el lomitapide tendrá un desarrollo clínico benigno o si causará inflamación y se convertirá en cirrosis (Brody, 2018).

Por otra parte, conviene señalar que, en la actualidad, existen una serie de medicamentos que también están indicados para la HFHo y que podrían tener una costo-efectividad mayor que el lomitapide. Por ejemplo, el evolucumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9, consiguió en ensayos clínicos disminuciones de colesterol LDL de entre 19,3% y 26,3% (según posología), aunque requiere que al menos uno de los alelos del gen LDLR tenga función residual (Blom y Marais, 2016).

Para efectos de referencia, el precio en el canal institucional de evolucumab es de \$1.545.000 por caja de 2 plumas de 140mg, o de \$772.500 por pluma. Dado que para el tratamiento de la HFHo se requieren entre 3 y 6 dosis al mes según la posología indicada, el costo mensual del evolucumab oscila entre \$2.317.500 y \$4.635.000, un costo inferior al del tratamiento diario con lomitapide. Así mismo, a diferencia del lomitapide, el evolucumab está indicado para pacientes con HFHo que requieran disminución adicional del colesterol LDL a partir de los 12 años. En cualquier caso, se reitera que los médicos, en desarrollo de su autonomía profesional, son libres de decidir el mejor tratamiento para sus pacientes. ***Sin embargo, el recobro de medicamentos debe ceñirse a las disposiciones contenidas en la Ley, que incluyen que la prescripción y el uso sea acorde con las indicaciones aprobadas en el registro sanitario.***

A pesar de esto, es importante recalcar la necesidad de que la comunidad médica se apoye en las guías de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. En particular, la primera línea para el tratamiento de la enfermedad debería ser el tratamiento con estatinas a máximas dosis toleradas; tanto la Sociedad Cardiovascular Canadiense (Genest *et. al.*, 2014) como la Sociedad Europea de Aterosclerosis (Cuchel *et. al.*, 2014), en sus guías de consenso para el tratamiento de las hipercolesterolemias, recomiendan usar como segunda línea de tratamiento ezetimibe y secuestrantes de ácidos biliares. Así mismo, estas Sociedades recomiendan la realización de aféresis de lipoproteínas³⁴ en caso de que el nivel de colesterol LDL después del tratamiento con estos fármacos se mantenga por encima de 300 mg/dl. En Colombia no se encuentran disponible la aféresis de lipoproteínas ni la plasmaféresis para el tratamiento de la HFHo.

Finalmente, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, en su guía para el tratamiento de dislipidemias y prevención de enfermedad cardiovascular (Jellinger *et. al.*, 2017), señala que el lomitapide podría ser útil para pacientes con HFHo que no responden a inhibidores de la PCSK9 (evolucumab y alirocumab). En este orden de ideas, se recomienda que los pacientes con HFHo que no hayan logrado las metas de reducción de colesterol LDL luego del tratamiento estándar (cambios en estilo de vida, estatinas a dosis máximas, ezetimibe y secuestrantes de ácidos biliares) utilicen evolucumab, por un tiempo mínimo de 2 meses, antes de evaluar la posibilidad de tratamiento con lomitapide³⁵. Así las cosas, las guías internacionales de tratamiento de hipercolesteremia familiar

³⁴ La Sociedad Cardiovascular Canadiense recomienda la realización de plasmaféresis en los casos en que no sea posible realizar aféresis de lipoproteínas (Genest *et. al.*, 2014).

³⁵ En pacientes sin función residual en alguno de los alelos del gen LDLR, el evolucumab no genera reducciones de colesterol LDL.

recomiendan el uso de lomitapide cuando se hayan agotado las demás alternativas terapéuticas. **En conclusión, lomitapide debería ser la última línea de tratamiento para la HFHo.**

Finalmente, los diferentes actores del SGSSS deberían evaluar la posibilidad de establecer centros especializados que se dediquen a la atención y tratamiento de los pacientes con enfermedades huérfanas-raras. Esto permitiría la atención centralizada, a través de equipos multidisciplinarios de especialistas, que garantizarían una atención integral de la enfermedad y el seguimiento de los protocolos adecuados para el manejo de este tipo de patologías. De manera concomitante, las Sociedades Médicas y Científicas deberían publicar guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. En particular, estas guías deben contener criterios claros para iniciar el tratamiento, la totalidad de opciones disponibles para el tratamiento de una enfermedad determinada, la mejor forma de hacerle seguimiento y suspenderlo en caso de que no sea efectivo.

4.4 La sistematicidad en los márgenes desproporcionados de ciertos gestores farmacéuticos y la necesidad de establecer topes a la intermediación y valores máximos de recobro

Como se mencionó anteriormente, se observan márgenes de intermediación por parte de los gestores farmacéuticos considerablemente altos y que resultan ineficientes. Considérese lo siguiente: el valor recobrado por 10 pacientes en 2017 fue de \$8.905 millones. En un escenario de máxima eficiencia, en el cual todas las EPS le hubieran comprado al importador autorizado, el gasto hubiera sido de \$7.384 millones, lo que indica que algo más de \$1.500 mil millones obedecieron a la intermediación.

Conviene resaltar que alrededor del 68% del valor total de la intermediación lo generó Droguerías y Farmacias Cruz Verde, quien dispensó apenas el 16% de las tabletas, dejando en evidencia la ineficiencia de Sanitas EPS en sus compras de medicamentos. Este comportamiento es consistente con los hallazgos realizados en los informes de caracterización de recobros realizados por la ADRES (ver, por ejemplo, ADRES (2018a) y ADRES (2018b)), donde el margen de este gestor farmacéutico fue, al menos para los medicamentos analizados, de más del 50%.

Para la ADRES resulta cuestionable que el valor agregado que ofrece un gestor farmacéutico pueda justificar márgenes superiores al 7-8%, especialmente en medicamentos de alto costo. En particular, la unidad de dispensación de lomitapide es tableta, la cual no requiere hospitalización ni supervisión médica para su dispensación, se entrega ambulatoriamente y, para su transporte, no necesita cadena de frío. Adicionalmente, dado que el tratamiento consta de una tableta diaria en intervalos de cuatro semanas, no requiere ningún proceso de adecuación y reempaque, pues la presentación comercial tiene 28 tabletas. Incluso, ante el precio y volumen de unidades recobradas de lomitapide, no es clara la necesidad de tener intermediarios, sobre todo considerando que el importador autorizado vende directamente a las EPS.

Por otra parte, es necesario que, para medicamentos costosos como el lomitapide, la ADRES tenga la capacidad de fijar rápidamente valores máximos de recobro y hacerlo de forma dinámica para minimizar las ineficiencias; por ejemplo, en la medida que se observen aumentos considerables en las cantidades el valor máximo de recobro pueda ser ajustado a la baja.

4.5 La necesidad de establecer mecanismos automáticos de control de precios y las limitaciones de la referenciación de precios internacionales

El precio que el importador cobra por lomitapide en Colombia es completamente desproporcionado. En la actualidad, los medicamentos que reciben registro sanitario por parte del INVIMA tienen libertad de precios, es decir, tanto importadores como proveedores están en libertad de venderlo al precio que quieran. Esto genera una presión financiera inmediata en el sistema de salud, sobre todo cuando, en casos como el de lomitapide, el precio de venta en Colombia resulta significativamente más alto que en países similares.

Como se muestra en el Gráfico 2, el precio en el canal institucional de lomitapide es de \$4.189.714 en Colombia y de \$2.049.859 en Brasil; el precio promedio en la totalidad de los países referenciados es de \$2.442.794. Si el valor de recobro promedio hubiese sido similar al de Brasil, el SGSSS se habría ahorrado \$5.404 millones, lo que equivale al pago de la UPC del régimen contributivo de 7.244 personas (similar a la población de Barichara, Santander). En caso de que el valor promedio de recobro hubiera sido equivalente al precio promedio de la muestra de países, el ahorro habría sido del orden de \$4.733 millones. Una alternativa para frenar estos abusos sería regular el precio de un medicamento en el momento de solicitar el registro sanitario ante el INVIMA, para lo cual la CNPMDM había elaborado el proyecto de Circular 08 de 2018, la cual debería ser sea expedida prontamente, pues cada día de retraso se traduce en mayores costos para el SGSSS.

De igual forma, la ADRES considera acertada la regulación de precio de lomitapide por parte de la CNPMDM, aunque considera que la regulación de precios debió ser inmediata y no desde el 1 de enero de 2019, pues en los meses que quedan de 2018 este medicamento seguirá recobrándose a un precio alto y como consecuencia se incurrirá en un gasto innecesario y evitable. Entre agosto y diciembre de 2017 se suministraron 644 tabletas por un valor de \$3.400 millones. El precio regulado por tableta es de \$2.457.834, por lo que el valor máximo de recobro de 644 tabletas, con precio regulado, es de \$1.583 millones. Si se asume, para lo que resta del año, una demanda y un precio iguales a los del año pasado, la tardanza en la aplicación de la regulación se traduce en un sobrecosto, por lo que resta del año, del orden de \$1.817 millones.

Al margen de la utilización de mecanismos de referenciación internacional de precios, conviene evaluar la posibilidad de utilizar mecanismos adicionales para evitar presiones en las finanzas públicas derivadas del hecho de que los fabricantes de medicamentos, a nivel internacional, pueden de manera unilateral incrementar sus precios de manera casi que indefinida. Por ejemplo, en 2012, el precio oficial del fabricante³⁶ de una tableta de lomitapide era de USD 644³⁷, el cual, al año siguiente, se incrementó en 25%; en 2018, el precio oficial del fabricante es de USD 1.321, por lo que el aumento acumulado en el período 2012-2018 sea de 105%.

En un contexto de aumento de precios a nivel global, queda claro que la referenciación de precios internacionales resulta insuficiente para frenar la presión financiera en los sistemas de salud, derivada no solo de la innovación tecnológica sino, además, de las prácticas de la industria farmacéutica. En

³⁶ Este precio corresponde al precio de venta al público y no necesariamente al reconocido por los sistemas de salud.

³⁷ <https://www.keionline.org/wp-content/uploads/2018/03/Juxtapid-Failure2disclose-Daniel-Rader-19Mar2018.pdf>

consecuencia, se recomienda la CNPDMD evaluar la posibilidad de considerar otro tipo de mecanismos de regulación de precios que no esté atada a los precios internacionales.

Existe una razón adicional que contribuye a que el costo de utilización del lomitapide en Colombia sea mucho mayor que en otras partes del mundo; tanto en Colombia como en otros países, el laboratorio tiene una política de precio único, independientemente de la concentración que tenga la tableta. Esto quiere decir que las tabletas de 5 mg, 10 mg y 20 mg tienen el mismo precio. Si bien, en principio, esto ayuda a equiparar el costo del tratamiento de todos los pacientes, esta estrategia resulta contraproducente, desde el punto de vista del uso de recursos del SGSSS, porque en Colombia, a diferencia de otros países, no tienen registro sanitario las presentaciones de 30mg, 40mg y 60 mg.

Como consecuencia de esto, si un paciente requiere de dosis mayores a 20 mg (la dosis diaria máxima recomendada es de 60 mg), en el mejor de los casos se dispensarán 3 tabletas de 20 mg y el costo se triplicará. Frente a esta situación, consideramos que existen 3 soluciones potenciales: la primera, que el MSPS solicite a Valentech, importador del medicamento, que tramite los registros sanitarios correspondientes a la totalidad de las presentaciones comerciales del medicamento; la segunda, en caso de que el importador no desee realizar dicho registro, que el MSPS regule el valor por paciente, de manera que el costo del medicamento sea el mismo de manera independiente a la dosis requerida (siguiendo el ejemplo anterior, si un paciente requiere de 3 tabletas de 20 mg al día el Sistema de Salud reconocería lo equivalente a una sola); finalmente, la tercera solución consiste en ajustar el precio del medicamento para todas sus concentraciones con base en el precio por miligramo de la tableta de 60 mg, dando como resultado un precio por miligramo de \$69.828. De este modo, independientemente de que concentración sea dispensada, se garantiza el mismo costo diario.

4.6 La necesidad de contar con un MIPRES más inteligente, de actualizar el Sivigila y de la integración en los sistemas de información

En la actualidad el Sivigila no incluye la totalidad de las personas, con diagnóstico confirmado, con enfermedades huérfanas-raras. Una actualización de este sistema permitiría, por un lado, tener certeza acerca del diagnóstico y evaluar la pertinencia en el uso de medicamentos y, por otro, a partir de la información sobre la incidencia, prevalencia, mortalidad y distribución geográfica de los casos, identificar las medidas requeridas para su atención. La responsabilidad de notificar estos casos es de los prestadores de servicios de salud y de las EPS, quienes no están cumpliendo adecuadamente su función en lo relacionado con esta obligación.

Por otro lado, para evitar el uso de medicamentos por fuera de las indicaciones del registro sanitario, es importante adelantar las reformas normativas, tecnológicas y operativas que permitan que la prescripción de medicamentos, a través del aplicativo MIPRES, sea más inteligente y racional. Para el caso particular del lomitapide, estas reformas deben centrarse en 3 elementos: en primer lugar, MIPRES debe validar si el paciente se encuentra reportado en Sivigila, lo cual es una forma de garantizar que el paciente tenga un diagnóstico confirmado de hipercolesterolemia familiar homocigota; en segundo lugar, el aplicativo debe validar que ya se hayan agotada todas las alternativas terapéuticas de anteriores líneas de tratamiento, y, por último, se debe verificar la edad del paciente y las dosis máximas. En caso de no estar aprobado su uso para ciertas patologías o grupos poblacionales, MIPRES debe mostrar un mensaje de advertencia al prescriptor, de manera tal

que le deje saber que, si bien puede prescribir el medicamento, este no será suministrado por la EPS, sino que debe ser costeado por el paciente o por la industria.

Este tipo de reformas requiere que se parametrize en MIPRES en lo relacionado con las indicaciones, dosis, edades, el género y las patologías para las que está indicado el uso, las líneas de tratamiento previo e incluso el tiempo de exposición al tratamiento. Aunque puede ser desgastante hacer esto para todos los medicamentos, se sugiere priorizar aquellos que son usados para tratar enfermedades raras, pues son pocos medicamentos y su parametrización puede hacerse en poco tiempo. Esta medida constituye un avance hacia las buenas prácticas de prescripción y el uso adecuado de los recursos.

5. Conclusiones y recomendaciones

Las principales conclusiones del ejercicio realizado en el presente documento son:

- i.) Existe evidencia de uso de medicamentos no incluidos en el PBS con cargo a la UPC por fuera de las indicaciones del INVIMA. Estos usos incluyen la prescripción del medicamento en contravía expresa de las precauciones y advertencias del registro sanitario (i.e., uso del medicamento en menores de 18 años, en donde no existe evidencia científica sobre la seguridad y eficacia) y en segundos usos no contenidos en la lista UNIRS.
- ii.) Existe una amplia dispersión en los valores recobrados, donde algunas EPS por cada tableta de lomitapide solicitaron que se les pagara prácticamente el doble de lo que solicitaron otras EPS.
- iii.) La intermediación en medicamentos con tan baja frecuencia y alto precio genera ineficiencias en el gasto, que, para el caso de lomitapide, se estiman en más de \$1.500 millones durante el periodo analizado.
- iv.) En ausencia de regulación de precios, el sistema está pagando por lomitapide valores comparativamente altos, llegando a alcanzar más del doble respecto a los precios del medicamento en Brasil, país con un nivel de ingreso per cápita cercano pero superior al nuestro, e incluso superiores a los precios de los Estados Unidos de América.

Las recomendaciones de gestión y de política son:

- Se sugiere al MSPS mejorar la parametrización del aplicativo MIPRES para evitar la prescripción inadecuada de medicamentos, en particular para población en la cual no hay evidencia de eficacia y seguridad. En el caso de enfermedades huérfanas-raras, y de los medicamentos específicos para el tratamiento de estas, MIPRES debe estar integrado con SIVIGILA, como un mecanismo que garantice que la prescripción de estos medicamentos se realice únicamente a los pacientes que lo requieren.
- Se recomienda a la Superintendencia Nacional de Salud investigar las razones por las cuales algunas EPS están haciendo un uso tan ineficiente de los recursos y no están cumpliendo con su rol de comprador inteligente. En particular, se sugiere a la Superintendencia Nacional de Salud investigar la compra sistemática, por parte de ciertas EPS, a gestores farmacéuticos

por valores muchísimo más altos de los que ofrecen los demás y, en caso de que se requiera, dar traslado a la Superintendencia de Industria y Comercio para que evalúe un posible abuso al sistema de salud por parte de estos gestores.

- Se recomienda a la CNPMDM continuar con la política de regulación de precios, en particular, la de regular el precio al momento de solicitar el registro sanitario ante el INVIMA, tal y como se propone en el proyecto de Circular 08 de 2018.
- Los diferentes actores del SGSSS deberían evaluar la posibilidad de establecer centros especializados que se dediquen a la atención y tratamiento de los pacientes con enfermedades huérfanas. Esto permitiría la atención centralizada, a través de equipos multidisciplinarios de especialistas, que garantizarían una atención integral de la enfermedad y el seguimiento de los protocolos adecuados para el manejo de este tipo de patologías. De manera concomitante, las Sociedades Médicas y Científicas deberían publicar guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. En particular, estas guías deben contener criterios claros para el comenzar el tratamiento, la mejor forma de hacerle seguimiento y suspenderlo en caso de que no sea efectivo.

Bibliografía

Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud – ADRES (2018a) *Análisis de los recobros correspondientes al principio activo elosulfasa alfa (Vimizim) para las vigencias 2016-2017* <https://www.adres.gov.co/La-Entidad/Publicaciones/Post/5860/An%C3%A1lisis-de-los-recobros-correspondientes-al-principio-activo-elosulfasa-alfa-vimizim-para-las-vigencias-2016-y-2017>

ADRES (2018b) *Análisis de los recobros correspondientes a los principios activos Imiglucerasa, Miglustato, Velaglucerasa y Taliglucerasa. Medicamentos para la enfermedad de Gaucher*. <https://www.adres.gov.co/La-Entidad/Publicaciones/Post/5993/An%C3%A1lisis-de-los-recobros-correspondientes-a-los-principios-activos-Imiglucerasa-Miglustato-Velaglucerasa-y-Taliglucerasa-medicamentos-para-la-enfermedad-de-Gaucher>

Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, 2015a) *CDR Pharmoeconomic Report for Juxtapid*. Common Drug Review Julio de 2015 . https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmoeconomic/SR0386_Juxtapid_PE_Report_e.pdf

Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, 2015b) *CDEC Final Recommendation: Lomitapide (Juxtapid – Aegerion Pharmaceuticals inc.)* Common Drug Review https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0386_Juxtapid-Apr-21_15.pdf

Brody T. (2018) *FDA's Drug Review Process and the Package Label. Strategies for writing succesful FDA Submissions*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128146477000051>

Chang M., (2016) *Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Challenges and Latest Development*. En: *Cholesterol Lowering Therapies and Drugs*. Capítulo 4, pgs. 59-79 . <https://www.intechopen.com/books/cholesterol-lowering-therapies-and-drugs/treatment-of-homozygous-familial-hypercholesterolemia-challenges-and-latest-development>

Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H., ..., Chapman J. (2014). *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society*. En *European Heart Journal*. Aug 21; 35(32): 2146–2157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139706/>

Cuevas A., Farías M., Alonso R. (2014) *Nuevos fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia*. En: *Rev. Méd. Chile*. Vol. 142 No. 7 https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000700008

France M. (2016) *Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management* En: *Paediatrics and International Child Health*, vol 36, 2016 - Issue 4, pgs. 243 – 247. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20469047.2016.1246640>

Genest J., Hegele R., Bergeron J., ..., St-Pierre J. (2014). *Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia*. En *Canadian Journal of Cardiology* 30 (2014) 1471-1481 <https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X%2814%2901443-3/pdf>

Kasper D., Fauci, A., Hauser S., ..., Loscalzo J. (2015). *Harrison's principles of internal medicine* (19th edition.). New York: McGraw Hill Education.

Jellinger P., Handelsman Y., Rosenblit P., ..., Davidson M. (2017). *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease*. En *Endocrine Practice* vol. 23, issue Supplement 2 (Abril de 2017). <http://journals.aace.com/doi/pdf/10.4158/EP171764.APPGL>

Leipold R., Raal F., Ishaak J., Hovingh K., Phillips H. (2017). *The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis*. En *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Nov; 24(17): 1843-1850 <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP171764.APPGL>

Mantilla Morató T., Alonso R., Mata P. (2004). *Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias familiares*. En *Aten. Primaria* 2004; 34 (10):557-64 <https://core.ac.uk/download/pdf/82680667.pdf>

Marks D., Thorogood M., Neil H.A., Humphries S.E. (2001) *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia*. En *Atherosclerosis* 2003 May; 168 (1): 1-14 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732381>

Merchán A, Ruiz A., Campo R., ..., Alonso R. (2016) *Hipercolesterolemia familiar: artículo en revisión*. En *Rev. Col. Cardiol*. 23 (s4):4-26 <http://www.revcolcard.org/assets/revista/VOL23-SUPL4-2016.pdf>

Orphanet (2018) *Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Enfermedades listadas por orden de prevalencia o incidencia decreciente o por número de casos publicados*. Informes Periódicos de Orphanet. Número 2, ene 2018.

Raal F. y Santos R. (2012) *Homozygous Familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment*. En *Atherosclerosis* 223 (2012): 262-268.

Real J., Arbona C., Goterris R. y Ascaso J.F. (2018). *Management of homozygous familial hypercholesterolaemia in two brothers*. En *BMJ Case Reports*; doi:10.1136/bcr-2017-222155 <http://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2017-222155.full>

Ruíz A., Patiño L.F., Amaya K.J., ..., Rivera C. (2018) *Homozygous familial hypercholesterolemia: A study of 36 cases with phenotype of homozygous familial hypercholesterolemia in Colombia*. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue Suppl_1

Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS, 2018). *Clinical Commissioning Policy: Lomitapide for treating homozygous familial hypercholesterolaemia (adults)*. NHS England Reference 170059 P

Sjouke B., Meeike K., Kindt I., ..., Hovingh K. (2015) *Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome*. En *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 9, 1 de marzo de 2015, pags. 560-565 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/9/560/507042>

Walzer S., Travers K., Rieder S., Erazo-Fischer E. y Matusiewicz (2013) *Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey*. En *Clinicoecon Outcome Res*. 2013; 5: 189-192 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647446/>

Wiegman A., Gidding S., Watts G., ..., Ginsberg N. (2015) *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment*. En *European Heart Journal*, vol 36, issue 36 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/36/2425/2398112#38611186>

Youngblom E., Pariani M. y Knowles J. (2014). *Familial Hypercholesterolemia*. En *Gene Reviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/>

Anexo
Tabla A1. Valor recobrado discriminado por EPS y año de dispensación del medicamento

2016				
EPS	Valor total recobrado	Valor promedio recobrado por tableta	Cantidad Suministrada (Tabletas)	Pacientes
Famisanar	\$ 374.399.928	\$ 4.457.142	84	1
Ambuq	\$ 122.220.000	\$ 4.365.000	28	1
Total	\$ 496.619.928	\$ 4.434.107	112	2
2017				
EPS	Valor total recobrado	Valor promedio recobrado por tableta	Cantidad Suministrada (Tabletas)	Pacientes
Sanitas	\$ 2.273.002.828	\$ 8.117.867	280	1
Famisanar	\$ 1.497.586.272	\$ 4.457.089	336	1
Compensar	\$ 1.242.984.288	\$ 4.932.477	252	1
Salud Total	\$ 1.123.176.836	\$ 4.457.051	252	1
Coomeva	\$ 698.862.518	\$ 4.991.875	140	1
Medimas	\$ 152.255.096	\$ 5.437.682	28	1
Cafesalud	\$ 134.783.544	\$ 4.813.698	28	1
Ambuq	\$ 121.056.000	\$ 4.323.429	28	1
Total	\$ 7.243.707.382	\$ 5.389.663	1.344	8
2018				
EPS	Valor total recobrado	Valor promedio recobrado por tableta	Cantidad Suministrada (Tabletas)	Pacientes
Salud Total	\$ 499.184.856	\$ 4.457.008	112	1
Coomeva	\$ 416.768.232	\$ 4.961.527	84	2
Famisanar	\$ 249.597.684	\$ 4.457.102	56	1
Total	\$ 1.165.550.772	\$ 4.625.201	252	4

Fuente: Cálculos propios a partir de la base del SII_MYT

Tabla A2. Valor recobrado discriminado por proveedor

Proveedor	Valor Recobro	Valor promedio por tableta	Cantidad Suministrada (Tabletas)	Pacientes
Audifarma	\$ 4.986.929.864	\$ 4.595.086	1.092	4
Droguerías y Farmacias Cruz Verde	\$ 2.273.002.828	\$ 8.117.867	280	1
Medicamentos Pos	\$ 836.141.784	\$ 4.977.034	168	1
Epsifarma	\$ 287.038.640	\$ 5.125.690	56	1
Meditec Calidad En Salud	\$ 279.488.966	\$ 4.990.874	56	1
Br Pharma	\$ 122.220.000	\$ 4.365.000	28	1
Valentech	\$ 121.056.000	\$ 4.323.429	28	1
Total	\$ 8.905.878.082	\$ 5.328.492	1708	10

Fuente: Cálculos propios a partir de la base del SII_MYT

Tabla A3. Criterios Clínicos para el diagnóstico de HFHo

Publicación	Criterio de diagnóstico de HFHo
Seftel et al. [4]	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de colesterol sérico > 14.3 mmol/L (550mg/dl). • Aparición de xantomas durante la primera década de vida. • Hipercolesterolemia o signos clínicos de hipercolesterolemia en ambos padres.
Moorjani et al. [5]	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de colesterol en plasma >550 mg/dL. • Aparición de xantomas en una edad temprana. • Detección de hipercolesterolemia en ambos padres.
Haitas et al. [8]	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia en ambos padres (cuando esté disponible). • Colesterol sérico total > 13 mmol/L (500mg/dL) + presencia de xantomas en la primera década de vida.
Raal et al. [9, 10]	<ul style="list-style-type: none"> • LDL sérico sin tratar consistentemente >12 mmol/L. • Aparición de xantomas en la primera década de vida. • Hipercolesterolemia, o sus características clínicas, documentadas en ambos padres. • Confirmación por análisis de ADN de mutaciones de LDLR.
Goldstein [2]	<ul style="list-style-type: none"> • Xantomas cutáneos amarillos-naranjas únicos (presentados frecuentemente en el nacimiento). • Xantomas tendinosos, arco corneal, arterosclerosis durante la infancia. • Colesterol en plasma > 650 mg/dl en niños sin ictericia.
Gagne et al. [11]	<p>Dos alelos mutados en LDLR confirmados por exámenes genéticos o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C \geq 220 mg/dl (5.69 mmol/L) mientras esté recibiendo terapia hipolipemiente a la dosis más alta tolerada (respuesta <15%). • LDL-C > percentil 90 en dos o más parientes en segundo grado de consanguinidad. • Presencia de xantomas tendinosos y/o manifestaciones de enfermedad coronaria o arco corneal.
Marais et al. [12]	<ul style="list-style-type: none"> • Xantomas cutáneos o tendinosos en la infancia. • Colesterol total > 15 mmol/L (600mg/dl) • Ambos padres deben tener hipercolesterolemia severa (>7.5 mmol o 300 mg/dl) o xantomas tendinosos. • Historia familiar de enfermedad isquémica prematura.
Kolansky et al. [13]	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total > 500mg/dl. • Xantomas en una edad temprana. • Presencia de hipercolesterolemia en sus padres u otros parientes en primer grado.
Marais et al. [14]	<p>Criterios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL en ayunas > 500mg/dl (12.9 mmol/L), triglicéridos < 600mg/dl (6.8mmol/L). • Xantomas antes de los 10 años o HF en ambos padres. • Criterios genéticos: identificación de 2 mutaciones de los genes LDLR. • Criterios funcionales: < 30% de captación en comparación con LDL normal
Santos et al. [15]	<p>LDL no tratado > 500mg/dl</p> <p>Además de por lo menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmación mediante prueba genética de mutación de dos alelos LDL-R. • Xantomas tendinosos y/o tuberosos previos a los 10 años. • LDL elevado que sea documentado y ambos padres con HF heterocigota (LDL > 200 mg/dl). Si la historia de los padres no está disponible, tener historia de enfermedad de la arteria coronaria en parientes de primer grado de consanguinidad (hombre < 55 o mujeres < 60 años).
Raal et al. [16]	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol LDL no tratado > 13 mmol/l. • Aparición de xantomas antes de los 10 años o historia de hipercolesterolemia familiar en ambos padres.
Mabuchi et al. [7]	<ul style="list-style-type: none"> • Xantomas juveniles con colesterol en plasma aproximadamente 2 veces superior que la de los padres u otros parientes con HF heterocigota. • Criterio de diagnóstico genético: homocigotos verdaderos, homocigotos compuestos u homocigotos dobles de los genes de HF.
<p>HF: hipercolesterolemia familiar; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; LDL-C: colesterol de proteínas de baja densidad; LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad.</p>	

Fuente: Tomado de Raal y Santos (2012). Traducción propia.