



**Costo-efectividad del medicamento Galcanezumab en comparación con Toxina Botulínica  
para la profilaxis de migraña crónica, desde la perspectiva del sistema de salud en  
Colombia**

Wilson Mayorga Mogollón.  
Gloria Marcela Martínez Vargas

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor  
John Edison Betancur Romero

Universidad de Antioquia  
Facultad de Ciencias Económicas  
Especialización en Evaluación Económica en Salud  
Medellín, Antioquia, Colombia  
2022

<b>Cita</b>	(Mayorga & Martínez, 2022)
<b>Referencia</b>	Mayorga, W., & Martínez, G. (2022). Costo-efectividad del medicamento Galcanezumab en comparación con Toxina Botulínica para la profilaxis de migraña crónica, desde la perspectiva del sistema de salud en Colombia [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
<b>Estilo APA 7 (2020)</b>	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.



Centro de Documentación Economía

**Repositorio Institucional:** <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes.

**Decano/Director:** Sergio Iván Restrepo Ochoa.

**Jefe departamento:** Wilman Arturo Gómez Muñoz.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

## Resumen

### Introducción

La migraña Crónica es una condición que genera alta tasas de ausentismo laboral y escolar, además de las limitaciones en las actividades cotidianas. Medicamentos de origen biológico como Galcanezumab, han demostrado disminuir los días con migraña, con menores efectos adversos. Sin embargo, el alto costo de estas tecnologías conlleva a preguntarse si el sistema de salud debería financiarlas, lo que motiva la realización de esta monografía.

### Objetivo

Realizar un análisis de costo-efectividad del medicamento Galcanezumab en comparación con Toxina Botulínica para la profilaxis de migraña crónica, desde la perspectiva del sistema de salud en Colombia, en el horizonte temporal de un año.

### Materiales y métodos

Evaluación económica de tipo costo-efectividad, a partir de un metanálisis en red, donde se realizó una comparación indirecta ajustada y se calcula el NNT midiendo la reducción en  $\geq 50\%$  de días/mes de migraña como resultado de la efectividad. Los costos directos médicos fueron calculados, teniendo en cuenta los gastos que la enfermedad genera al sistema de salud en Colombia, el tratamiento convencional según las guías de manejo de la migraña y el tratamiento a seguir según las indicaciones con cada medicamento comparado.

## **Resultados**

El estudio arrojó que el porcentaje de pacientes con una posibilidad de reducción de los días/mes de migraña  $\geq 50\%$  se reducirá en un 13% con respecto a Toxina Botulínica y adicionalmente, se incrementaría en \$4.469.957 pesos por paciente tratado.

## **Conclusión**

Según los resultados de este estudio, Galcanezumab resultó ser una tecnología dominada comparada con Toxina Botulínica. Se considera que es necesario realizar ensayos clínicos de comparación directa que permitan comparar la efectividad entre estas tecnologías.

### *Palabras clave:*

Costo-efectividad, Galcanezumab, Toxina Botulínica, costo incremental, efectividad incremental, migraña crónica.

## **Abstract**

### **Introduction**

Chronic migraine is a condition that generates high rates of work and school absenteeism, in addition to limitations in daily activities. Medications of biological origin such as Galcanezumab, aim to reduce the days with migraine, with fewer adverse effects. However, the high cost of these technologies leads to the question of whether the health system should finance them, which motivates the preparation of this monograph.

### **Objective**

To carry out a cost-effectiveness analysis of the drug Galcanezumab in comparison with botulinum toxin for the prophylaxis of chronic migraine, from the perspective of the health system in Colombia, in the time horizon of one year.

### **Materials and methods**

Since there are no direct studies that compare the effectiveness between these two drugs, an indirect adjusted comparison of effectiveness is performed and the NNT is calculated by measuring the reduction in  $\geq 50\%$  of migraine days/month as the result of effectiveness. The costs were calculated, taking into account the expenses that the disease generates for the health system in Colombia, the conventional treatment according to the migraine management guidelines, and the treatment to be followed according to the indications with each compared medication.

## **Results**

The study showed that the percentage of patients with a possibility of reducing the days/month of migraine by  $\geq 50\%$  will be reduced by 13% with respect to Botulinum Toxin and additionally, it would increase by \$4,469,957 pesos per treated patient.

## **Conclusion**

Based on the results of this study, Galcanezumab turned out to be a dominated technology compared to Botulinum toxin. It is considered necessary to carry out direct clinical trials that allow to compare the effectiveness of these technologies.

*Keywords: Cost-effectiveness, Galcanezumab, Botulinum Toxin, incremental cost, incremental effectiveness, chronic migraine*

## Introducción

La migraña es un trastorno neurológico episódico caracterizado por ataques de cefalea severa asociados generalmente a náuseas, fotosensibilidad y otros síntomas autonómicos y gastrointestinales. Los criterios para su diagnóstico han sido claramente definidos por la International Headache Society (IHS) (International Headache Society, 2004) y actualmente se considera una de las 20 principales causas de discapacidad en el mundo, además de ser el principal motivo de consulta en la práctica neurológica ambulatoria (Morillo, y otros, 2005). En Colombia se estima que la migraña afecta al 13.8% de las mujeres y al 4.8% de los hombres (World Health Organization, 2001).

Esta patología representa una de las principales afecciones neurológicas en la práctica clínica diaria, y genera un gran impacto sobre el sistema de salud, y sobre la vida socioafectiva, laboral, académica y familiar de las personas afectadas. La carga de enfermedad sobre el sistema de salud proviene de los costos directos relacionados con el número de consultas, los medicamentos, los exámenes de laboratorio e imagenológicos, y también de los costos secundarios asociados a la discapacidad, al ausentismo laboral, escolar y a la disminución del rendimiento laboral (Silva Sieger, Díaz-Silva, Ardila, & Saavedra-Chacón, 2012).

En Colombia, entre 1983 y 1996 se llevaron a cabo siete estudios con el protocolo de neuro epidemiología de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En estos estudios se incluyeron más de 15000 sujetos, determino una prevalencia general de migraña de 10,6 personas por cada 1000 habitantes. Otros estudios más recientes en población colombiana evidencian una prevalencia mayor de 19,9 (Scher, Stewart, Ricci, & Lipton, 2003). Esta brecha en los resultados podría explicarse por la existencia de diferencias propias en las poblaciones evaluadas, o simplemente

como consecuencia de diferencias metodológicas. Las cifras que dan una idea desde los números absolutos sugieren que, en el mejor escenario para Colombia, cerca del 10% de la población tiene este diagnóstico.

Es importante anotar que, esta patología afecta especialmente personas entre los 20 y 50 años, población económicamente activa; en promedio un trabajador puede perder una semana laboral al mes a causa de la migraña. El impacto en Colombia, es explicado en un estudio sobre las implicaciones laborales, discapacidad y uso de servicios de salud a causa de la migraña, en el cual estimaron de forma general una pérdida promedio de 7.31 horas de trabajo remuneradas y 7.5 horas de trabajo no remunerado en el último mes evaluado, lo cual equivale a un día laboral activo-mes por persona y permitió inferir una pérdida de 1650 horas de trabajo al año por cada 1000 habitantes en Colombia (Aycardi, Reynales, & Valencia, 2001).

Además, también tiene un impacto en la disminución de la productividad. Si bien, una parte de población se incapacita por la migraña, otro porcentaje de personas sigue asistiendo a sus actividades, pero con un menor rendimiento, lo cual también se traduce en un impacto económico. Estudios han encontrado tasas de reducción de la productividad hasta del 73% y, en la población latinoamericana, la disminución de la productividad laboral o académica asociada a los ataques de migraña es en promedio 2.2 días en mujeres y 3.0 días en hombres (Morillo, y otros, 2005)

Teniendo en cuenta lo anterior, los costos asociados a la migraña y los impactos en la productividad la posicionan como una enfermedad de alto impacto económico por diferentes vías y, sumado a que sólo cierta parte de la población recibe el tratamiento correcto, son factores de importancia que sustentan la necesidad de una revisión y el interés de evaluar la costo-efectividad de medicamentos de intervención como Galcanezumab frente a la Toxina Botulínica.



Cabe anotar que no existen estudios que comparen de forma directa Galcanezumab (GMB) con la Toxina Botulínica (TB) y, particularmente en Colombia no existe un estudio precedente sobre la costo-efectividad de estos dos medicamentos, con excepción de la “Guía de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento preventivo de la migraña crónica, cefalea tipo tensión crónica, hemicránea continua y cefalea diaria persistente de novo” (2020) (Muñoz-Cerón, y otros, 2020) y el “Consenso de expertos de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento preventivo y agudo de la migraña” (2014) (Muñoz-Cerón, y otros, 2014), en los cuales se recomienda el uso de Galcanezumab o Toxina Botulínica como parte del tratamiento preventivo de la migraña, haciendo referencia a estudios y ensayos clínicos de otros países donde se ha medido únicamente la efectividad de estos medicamentos por separado, en comparación con placebos.

Esta investigación establece un precedente de estudios a nivel nacional sobre el uso de estos medicamentos, lo cual es de utilidad para la toma de decisiones de los diferentes actores que intervienen en la prestación del servicio de salud en Colombia. De esta forma, el objetivo de esta investigación es presentar los resultados del análisis de costo-efectividad entre Galcanezumab y Toxina Botulínica, describiendo el modelo de decisión, insumos, probabilidades y costos utilizados, así como el análisis de sensibilidad y regla de decisión que fueron desarrollados para llegar a los resultados del modelo.

### **Metodología**

El tipo de estudio presentado es una evaluación económica de tipo costo-efectividad que permitió comparar la efectividad y costos de dos tratamientos farmacológicos disponibles en Colombia para la migraña crónica, medicamento Galcanezumab y Toxina Botulínica. La población objeto de

estudio son pacientes nacionales pertenecientes al sistema de salud colombiano en edad adulta y que cuenten con un diagnóstico de migraña crónica.

- **Selección de artículos**

Teniendo en cuenta que actualmente no se cuenta con estudios que comparen de forma directa la efectividad de Galcanezumab y Toxina Botulínica, se realizó una revisión sistemática en la que se mide la efectividad de cada medicamento evaluado con un mismo comparador (placebo).

La búsqueda de literatura sobre la costo-efectividad del medicamento Galcanezumab comparado con la Toxina Botulínica se realizó utilizando los portales de Google Scholar, Pubmed y Cochrane, en los cuales se utilizaron diferentes términos como “*cost*”, “*effectiveness*”, “*Galcanezumab*”, “*botulinum toxin*” “*botox*” “*onabotulinumtoxina*” “*migraine*” y “*chronic migraine*”. Se excluyeron resultados que no tuvieran acceso libre al texto completo y se incluyeron únicamente aquellos que estuvieran publicados en inglés y español.

Para cada fuente consultada se utilizaron diferentes protocolos de búsqueda que arrojaron diferentes resultados, para un total de 488 como se indica a continuación:

- **Google Scholar (427 resultados):** cost effectiveness Galcanezumab botulinum toxin migraine.
- **PubMed (6 resultados):** ((Cost[Title/Abstract]) OR (effectiveness[Title/Abstract])) AND ((Galcanezumab[Title/Abstract]) AND ((botulinum toxin[Title/Abstract]) OR (BOTOX[Title/Abstract]) OR (onabotulinumtoxina[Title/Abstract]))) AND ((migraine[Title/Abstract]) OR (chronic migraine[Title/Abstract])).

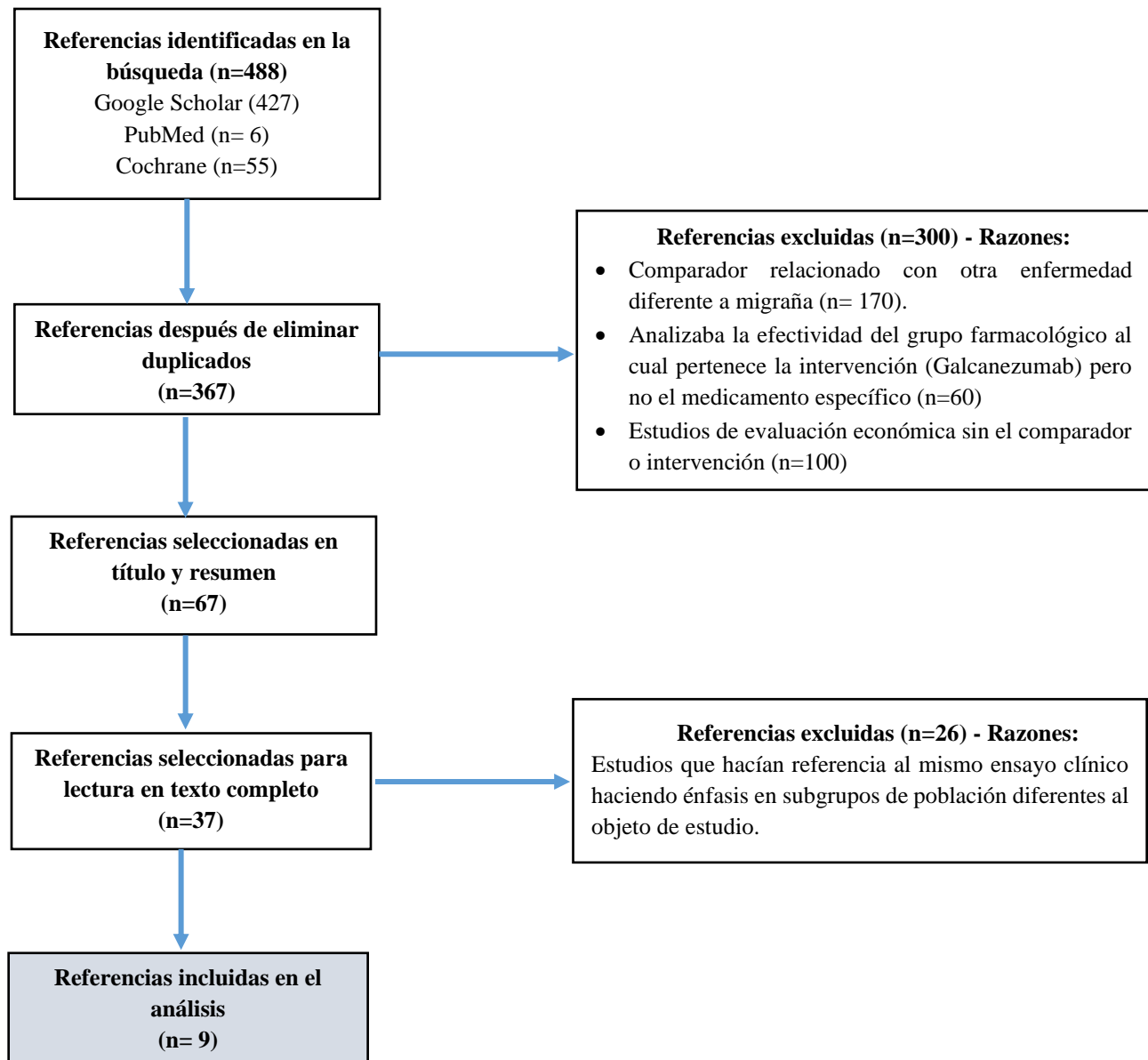
- **Cochrane (55 resultados):** ((cost):ti,ab,kw OR (effectiveness):ti,ab,kw) AND ((Galcanezumab):ti,ab,kw OR ("botulinum toxin"):ti,ab,kw) AND ((migraine):ti,ab,kw OR (chronic migraine):ti,ab,kw)

Es importante anotar que, inicialmente se realizó la búsqueda de los términos *cost* AND *effectiveness*, pero el número de estudios resultante fue bastante limitado y, considerando que en Colombia no existen referencias de estudios relacionados con el costo o efectividad de Galcanezumab y/o toxina botulínica, era relevante incluir toda la información de referencia disponible de la efectividad de los medicamentos para soportar los análisis de la investigación en Colombia.

Por otra parte, fue relevante obtener la información de la efectividad de estos medicamentos de forma separada, con el fin de validar los desenlaces que se abordan en las diferentes revisiones sistemáticas o presentación de resultados de ensayos clínicos realizados para Galcanezumab y Toxina Botulínica.

Considerando lo anterior se obtuvieron un total de 37 documentos para lectura, de los cuales 9 se incluyeron efectivamente para el metaanálisis que será descrito más adelante. El proceso de selección y exclusión de los estudios se presenta en la siguiente figura:

Figura 1. Diagrama PRISMA revisión sistemática



Referencias: Citrome, Detke, Dustin, Aurora, Freitag, Mathew, Pijpers, Mulleners, Reuter. Elaboración propia

La mayoría de los estudios resultantes de la revisión sistemática se descartaron por razones como repetición de análisis del mismo ensayo clínico, por ser estudios que evaluaban la efectividad sobre migraña episódica o no incluían el desenlace seleccionado para el estudio (reducción  $\geq 50\%$  en el número de días/mes de migraña). Como resultado de la revisión sistemática, se obtuvieron nueve

estudios relacionados con la efectividad de estos medicamentos, los cuales fueron los incluidos como punto de partida para el análisis y de los cuales se realiza una estimación indirecta de la efectividad.

- **Estimación indirecta de la efectividad**

De acuerdo con Kiefer et al (2015), en los casos en los cuales no existe una comparación directa entre dos intervenciones A y B, pero existen ensayos clínicos que han comparado cada una de ellas utilizando un comparador en común C, en este caso, placebo, es adecuado utilizar el método de comparación indirecta ajustada para establecer la efectividad entre A y B, proceso que fue formulado por Bucher et al (1997).

Como resultado de la revisión sistemática de literatura se identificó que todos los estudios que compilaron diferentes ensayos clínicos en los que se comparó la efectividad de Galcanezumab y Toxina Botulínica, utilizaron como comparador común el placebo. En este sentido, fue viable la aplicación del método planteado por Bucher et al (1997) con el fin de estimar de manera indirecta la efectividad entre Galcanezumab y Toxina Botulínica.

Para realizar el cálculo de la efectividad indirecta entre Galcanezumab y Toxina Botulínica, se tuvieron en cuenta los estudios resultantes en la revisión sistemática de literatura, en los cuales se evaluó el desenlace de una reducción  $\geq 50\%$  en los días/mes de migraña. Como se presentó anteriormente, del total de artículos se tuvieron en cuenta 9 estudios, 5 de ellos de comparación directa de Galcanezumab vs. placebo y 4 de Toxina Botulínica vs. placebo.

Se validó que las poblaciones con las que se realizaron los diferentes estudios tuviesen las mismas características: adultos mayores de 18 años y hasta 65 años (edad en promedio 42 años), con

diagnóstico confirmado de migraña crónica. El promedio de mujeres incluidas en todos los estudios fue del 85% aproximadamente. El comparador en todos los estudios fue placebo, y la medida de efectividad elegida en común en todos los artículos fue la reducción en al menos 50 % de los días/mes con migraña.

Con los estudios seleccionados se procedió a aplicar el procedimiento indicado por Bucher et al (1997), que consiste en calcular un odds ratio indirecto entre el medicamento AB y CB, o para el caso de este estudio, un odds ratio común para todos los estudios que compararon Galcanezumab con placebo y otro para los estudios que compararon Toxina Botulínica con placebo, para lo cual se utilizan el método Mantel Haenzsel, descrito a continuación.

$$OR_{AB} = \frac{\sum w_i OR_{AB(i)}}{\sum w_i}$$

Donde:

**OR<sub>AB(i)</sub>** = Odds ratio estimado del efecto de tratamiento de A y B en el subgrupo de población “i”.

**w<sub>i</sub>** = es un ponderador que refleja la varianza de la estimación OR<sub>AB(i)</sub>.

Esta misma formulación se realiza para obtener el odds ratio común para los estudios que comparan los estudios CB en el subgrupo de poblaciones “i”, donde el ponderador de la ecuación es  $w_i'$  y, en general es diferente a  $w_i$ .

Para realizar este proceso, se obtuvieron las poblaciones que cumplían con el desenlace en cada uno de los estudios seleccionados y se realizó el cálculo del odds ratio común para los estudios que comparaban Galcanezumab con placebo y Toxina Botulínica con placebo, utilizando la prueba *Mantel-Haenzsel chi-squared test with continuity correction*, disponible en R Studio.

Bucher et al (1997) indica que, si el odds ratio común estimado es igual que los odds ratio individuales de los subgrupos evaluados entonces el comparador indirecto es igual a:

$$OR_{Ind AC} = \frac{OR_{AB}}{OR_{CB}}$$

Si esta condición no se cumple, se aplica una transformación logarítmica al resultado del odds ratio común estimado como se presenta a continuación:

$$\ln(OR_{Ind AC}) = \ln(OR_{AB}) - \ln(OR_{CB})$$

Para efectos del modelo de decisión es necesario obtener el resultado anterior como una probabilidad de ocurrencia del evento. Para ello, Gidwani & Russell (2020), proponen una aproximación a las probabilidades a partir del riesgo relativo (RR) con la siguiente fórmula:

$$RR = \frac{OR}{(1 - p_0 + (p_0 * OR))}$$

Donde  $p_0$ , corresponde a la probabilidad de ocurrencia del desenlace en el grupo de control<sup>1</sup>. Una vez se obtenga  $p_0$ , se aplica lo siguiente para obtener el  $p_1$ :

$$RR = \frac{p_1}{p_0} ; p_1 = RR * p_0$$

Con las anteriores probabilidades se realizan las estimaciones correspondientes dentro del árbol de decisión.

---

<sup>1</sup> Para obtener esta probabilidad se promediaron las probabilidades obtenidas de los estudios resultantes de la revisión sistemática asociados a la toxina botulínica.

- **Análisis de sesgos**

A los artículos incluidos para el análisis, resultantes de la revisión sistemática se les realizó un análisis de sesgo, teniendo en cuenta los criterios de Cochrane y la similitud en las características de la población incluida en cada estudio.

- **Estimación del Número Necesario a Tratar (NNT)**

Teniendo como referencia los estudios pivotaes de la intervención y el comparador, se calcula el Número Necesario a Tratar (NNT) como otro indicador para comparar la efectividad entre uno u otro medicamento, y se revisan las reacciones adversas reportadas para estos medicamentos.

En el caso de esta investigación, para el cálculo del NNT con ambos medicamentos con el que se lograra una disminución en al menos el 50% de los días de migraña, se tomó como referencia a Citrome (2021) para Galcanezumab, el cual tomó los resultados del estudio pivotal de este medicamento para el tratamiento de migraña crónica (ensayo clínico REGAIN), y para Toxina Botulínica se tomó como referencia a Dodick (2010) que tomó los resultados del estudio pivotal de esta molécula (ensayo clínico PREEMPT) también para tratamiento de migraña crónica, ambos estudios con población de similares características: adultos mayores de 18 años (edad promedio 42 años entre ambos estudios), con diagnóstico de migraña crónica y con un porcentaje promedio de 85.5% de mujeres incluidas en cada estudio.

Se tuvieron en cuenta los artículos que relacionaron estudios pivotaes, considerando que la cantidad de población involucrada en cada estudio es más grande que otros artículos publicados, además, porque son estudios que son cuidadosamente analizados para la aprobación de las moléculas ante los entes de control de medicamentos de cada país.



Se calculó el NNT usando la fórmula  $1 / \text{RAR}$ , siendo RAR la reducción absoluta del riesgo medido a su vez como Incidencia acumulada del grupo control – Incidencia acumulada en grupo intervención.

- **Selección de la medida de efectividad**

Para el presente trabajo la medida de efectividad escogida es la reducción de al menos un 50% de los días/mes de migraña de acuerdo con la línea base de cada grupo de pacientes evaluados en los diferentes ensayos clínicos. Esta medida fue seleccionada debido a que es independiente de la línea base de días/mes migraña, que era diferente en cada ensayo clínico y estudio analizado, por lo que esta medida constituía en un indicador de efectividad primario común que era evaluado tanto en los estudios de Galcanezumab como los de Toxina Botulínica.

- **Definición de la dosificación y frecuencia de uso de las tecnologías a evaluar**

Por otra parte, la información relacionada a la cantidad administrada y la frecuencia de uso de Galcanezumab y Toxina Botulínica se estableció a partir de los estudios incluidos para el cálculo de la medida de efectividad indirecta<sup>2</sup>, la consulta a las fichas técnicas y guías de aplicación de cada uno de los medicamentos. Teniendo en cuenta lo anterior, para Galcanezumab la dosis recomendada es de 120 mg de Galcanezumab inyectado por vía subcutánea una vez al mes, con una dosis inicial de 240 mg. Según las características del medicamento, el beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de su inicio. La administración es por vía

---

<sup>2</sup> (Aurora, y otros, 2011), (Freitag, Diamond, Diamond, & Urban, 2008), (Mathew, y otros, 2005), (Pijpers, y otros, 2019), (Dustin, y otros, 2019), (Detke, y otros, 2018), (Mulleners, y otros, 2020), (Reuter , y otros, 2021) y (Citrome , y otros, 2021).

subcutánea, y lo puede realizar un profesional a cargo o el paciente una vez ha recibido las instrucciones para realizar este proceso por su cuenta.

Por su parte, la Toxina Botulínica debe ser administrada por un neurólogo de manera subcutánea en las regiones frontal temporal, occipital, suboccipital y en músculo trapecio, en 31 puntos específicos. Su dosificación es de aproximadamente 200U en cada aplicación, con una frecuencia predominantemente trimestral.

- **Costos**

Este estudio se realizó desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, por lo cual se estimaron los costos directos médicos que son asumidos por el sistema de salud (en pesos colombianos); no se consideró los gastos de bolsillo porque, pese a que son costos directos médicos, no son asumidos por el sistema de salud sino por los hogares; tampoco se realizó la estimación de costos indirectos toda vez que su estimación se encuentra por fuera del alcance del estudio desde esta perspectiva. El horizonte analítico de este estudio es de un año, 2021, razón por la cual no se consideró el uso de tasa de descuento para el análisis realizado.

#### Estrategia de costos

Para el cálculo de los costos directos médicos asumidos por el sistema de salud, se utilizó la metodología de Caso Tipo en la cual se identificaron los eventos generadores de costos de acuerdo con la práctica clínica habitual para esta enfermedad y con base en diferentes fuentes de información, se estimaron los costos de estos eventos.

### Identificación de eventos generadores de costos

De acuerdo con la última actualización de la base de datos de las Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia (2020), actualmente el país no cuenta con una guía de práctica clínica que establezca recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de la migraña. Sin embargo, Muñoz-Cerón et al (2020) y Muñoz et al (2014), compilan el consenso de expertos de la Asociación Colombiana de Neurología y, por otra parte, Santos y Pozo (2020), presentan las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología (SEN) y proporcionan información sobre los procedimientos para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con migraña. A partir de estas fuentes se tomó la información sobre los eventos generadores de costos para la migraña previos a la formulación de Galcanezumab y Toxina Botulínica, así como aquellos relacionados con los medicamentos evaluados en este estudio.

En primer lugar, se estableció una línea de acción recomendada para el diagnóstico, formulación de medicamentos y algunos procedimientos complementarios al tratamiento farmacológico para el tratamiento de la migraña crónica.

En cuanto al tratamiento, es necesario tener en cuenta que tanto Galcanezumab como la Toxina Botulínica son formulados cuando existe una falla en al menos dos de los principales tratamientos preventivos orales convencionales administrados de forma consecutiva para el tratamiento de migraña crónica y episódica.

Por lo anterior, en lo relacionado con medicamentos se tomó uno de los principales medicamentos antiinflamatorios no esteroideos indicados en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña como referencia del costo de ese evento, debido a que las guías recomiendan la receta de 1 de los 5 antiinflamatorios como medida inicial (con una dosis de 28 tabletas mensuales). Posteriormente,

asumiendo que no existe mejoría del paciente, se recetan triptanes (se eligió eletriptán por ser el único disponible en la nota técnica de medicamentos), este medicamento es recomendado con un máximo de 9 a 10 días al mes (Santos Lasaosa & Pozo Rosich, 2020).

Por otra parte, con relación a los procedimientos, se tuvieron en cuenta uno de los cuatro recomendados para el tratamiento de migraña por la disponibilidad en el catálogo de precios de la Nota Técnica de presupuestos máximos de 2019 y 2021, además porque son complementarios al tratamiento farmacológico y se recomienda realizar algunos de ellos, pero no de forma conjunta.

Finalmente, para el cálculo de los costos de tratamiento asociados a Galcanezumab y Toxina Botulínica, este se realizó para un año, considerando que la Toxina Botulínica se aplica de forma trimestral y el medicamento Galcanezumab se administra de forma mensual. Teniendo en cuenta que la guía sugiere un seguimiento trimestral para revisar la evolución con el tratamiento, se calculó asumiendo la consulta inicial y 3 seguimientos para ambos tratamientos.

### Cuantificación de costos

Con lo anterior, fue posible obtener un protocolo de un paciente tipo con migraña para evaluar los costos asociados a los procedimientos para el diagnóstico y tratamiento de la migraña. En este sentido, para la valoración monetaria utilizaron los costos de procedimientos con información de la Nota Técnica EPS Selección Información 2019<sup>3</sup> (2019), la información de precios máximos para las transacciones institucionales o precios de referencia por presentación comercial reportada por el Ministerio de Salud (2022) y los precios reportados en la Consulta Pública de Precios de Medicamentos en la Cadena de Comercialización del Sistema Integral de Información de la

---

<sup>3</sup> A los cuales se les aplicó la indexación de precios al año 2021.

Protección Social (SISPRO) (2022). Finalmente, para los costos relacionados con insumos médicos tanto de la intervención/comparador, como de los eventos en salud derivados de ellos, se tuvieron en cuenta los precios comerciales en farmacia.

- **Modelo de decisión**

El modelo de decisión analítica se realizó mediante un árbol de decisión debido a su aplicabilidad para comparar la efectividad de Galcanezumab y Toxina Botulínica, considerando además que la historia natural de la enfermedad, en términos de episodios de migraña se desarrolla en un corto plazo y de la misma manera sus costos descritos.

De manera general un árbol de decisión dentro de estudios de economía de la salud es una representación gráfica de un problema de salud que debe resolverse, en el cual se presentan diferentes opciones, con su respectiva evolución, probabilidades de transición y valoración económica para decidir sobre la mejor decisión del problema abordado.

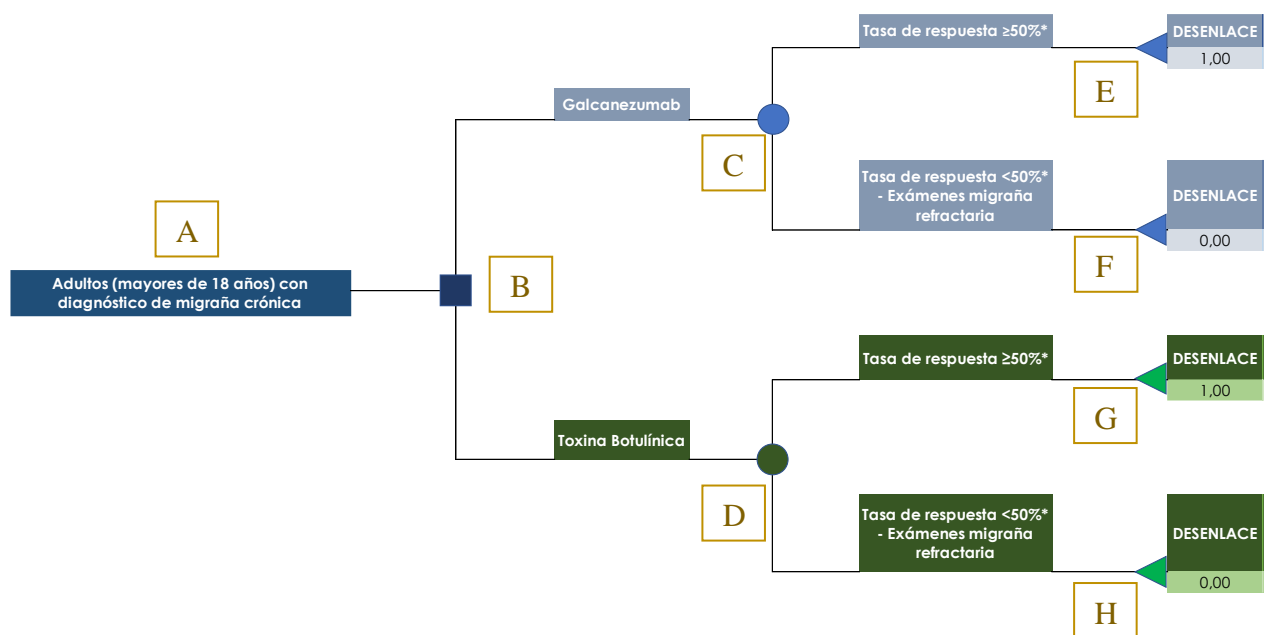
En el caso particular de esta investigación, el cuadro “A” (ver Figura 2), representa la población inicial con la patología de análisis (migraña crónica), para la cual se ha planteado que existen dos tratamientos posibles: Galcanezumab y Toxina Botulínica, que representan las dos posibilidades de decisión y que se grafican con un cuadrado o nodo de decisión (“B”).

Frente a cada opción de tratamiento se plantean diferentes evoluciones de acuerdo con la historia natural de la enfermedad (“C” y “D”), los cuales se grafican con círculos, también denominados nodos de chance o incertidumbre. En este caso, las opciones se definen por la efectividad del medicamento, si el paciente tiene una efectividad mayor o igual al 50% en la reducción de días/mes de migraña crónica o si el paciente tiene una efectividad menor al 50%, caso en el que se realizan

exámenes para detectar migraña refractaria. Cada uno de estos eventos cuenta con una probabilidad de ocurrencia, la cual es calculada a partir de la comparación indirecta que será descrita más adelante.

Por último, los resultados definitivos de las evoluciones de cada medicamento se grafican con triángulos o nodos terminales (“E”, “F”, “G”, “H”).

Figura 2. Árbol de decisión para Galcanezumab y Toxina Botulínica



Fuente: elaboración propia

Para el diseño del árbol se tuvo en cuenta la historia natural de la enfermedad y la práctica clínica habitual de acuerdo con el Manual de Práctica Clínica para Cefaleas (Santos Lasaosa & Pozo Rosich, 2020), según el cual los pacientes con migraña crónica que se encuentran indicados para Galcanezumab o Toxina Botulínica, son aquellos que han fallado a los tratamientos farmacológicos previos a la administración de este medicamento, entre ellos medicamentos sintomáticos (AINE), triptanes, betabloqueantes, neuromoduladores, medicamentos preventivos del tipo IECA- ARA II,

o antidepresivos. De acuerdo con el manual, en caso de una falla en el desenlace esperado de Galcanezumab o Toxina Botulínica, se indica la realización de exámenes para evaluar la condición de migraña refractaria.

- **Análisis de sensibilidad y regla de decisión**

Para los análisis de incertidumbre se realizaron análisis de sensibilidad univariados para la efectividad y los costos de las tecnologías evaluadas y para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos para todas las variables que representaban una incertidumbre paramétrica en el modelo. Para la estimación de los diferentes cálculos en el análisis de sensibilidad probabilístico se establece que las variables que corresponden a las probabilidades de respuesta de la intervención (GMB) y el comparador (TB) tienen una distribución beta, mientras que, las variables asociadas a los costos se distribuyen de manera uniforme.

Por otra parte, la regla de decisión se estableció a partir de las comparaciones entre la razón incremental de costo-efectividad (RICE), teniendo en cuenta como criterio de disposición a pagar 1 PIB per cápita para el año 2021<sup>4</sup>, como lo sugiere el Manual metodológico de evaluaciones económicas de la IETS (2014) .

---

<sup>4</sup> Se obtuvo el dato del PIB per cápita en dólares de 2021 y se realizó la conversión a pesos utilizando el promedio anual de la Tasa Representativa del Mercado reportado por el (Banco de la República, s.f.)

## RESULTADOS

### Comparación de la efectividad:

A partir de la aplicación de la prueba *Mantel-Haenszel chi-squared test with continuity correction*, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 1. Resultados prueba Mantel-Haenszel chi-squared test with continuity correction

Galcanezumab vs placebo	Toxina Botulínica vs placebo
Mantel-Haenszel X-squared = 70.953, df = 1 p-value < 2.2e-16 Alternative hypothesis: true common odds ratio is not equal to 1 95 percent confidence interval: 2,035059 - 3,148995 sample estimates: <b>common odds ratio</b> <b>2,75088</b>	Mantel-Haenszel X-squared = 24.14, df = 1 p-value = 8.957e-07 Alternative hypothesis: true common odds ratio is not equal to 1 95 percent confidence interval: 1,344046 - 1,981152 sample estimates: <b>common odds ratio</b> <b>1,631796</b>

Fuente: cálculos propios en R con información revisión sistemática.

De acuerdo con estos resultados, para el caso de Galcanezumab y Toxina Botulínica la condición de igualdad propuesta por Bucher et al no se cumple (ver página 15), por lo que se aplicó una transformación logarítmica del resultado de los odds ratio comunes y se obtuvo que la efectividad indirecta entre Galcanezumab y Toxina Botulínica es  $OR = 0,522240339$ .

Sin embargo, para efectos del modelo de decisión es necesario obtener las probabilidades de que ocurra una reducción  $\geq 50\%$  de los días/mes de migraña en el grupo de Galcanezumab y de Toxina Botulínica. Aplicando lo planteado por Gidwani & Russell (2020), se obtuvo que  $p_0 = 0,3498$ .



Así mismo, el resultado del RR fue de 0,6270. Finalmente, aplicando la conversión de RR a probabilidades se obtuvo que  $p_I = 0,2194$ . Con las anteriores probabilidades se realizaron las estimaciones correspondientes dentro del árbol de decisión.

De acuerdo con lo anterior, el resultado del método de comparación indirecta ajustada de Bucher et al, indica que la probabilidad de una reducción  $\geq 50\%$  en los días/mes de migraña de una persona fue de 0,2194 para Galcanezumab y 0,3498 para Toxina Botulínica.

- **Análisis de sesgos**

Teniendo en cuenta los criterios descritos para el análisis de sesgos en la sección de metodología, se obtuvieron los siguientes resultados:

*Tabla 2. Resultados análisis de sesgos.*

	Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)
Leslie Citrome - 2021	+	+	+	?	+	?
Detke-2018	+	+	?	?	+	?
Dustin2019	+	+	?	?	?	?
Aurora 2011	+	+	?	?	?	?
Pijpers 2019	+	+	+	+	?	+
Freitag 2007	+	+	+	+	+	+
Mathew 2005	+	+	+	+	+	+

Fuente: elaboración propia con base en la metodología Cochrane

- **Estimación del NNT**

A partir del proceso descrito para la estimación del NNT en la sección de metodología, se obtuvieron los siguientes resultados:

*Tabla 3. Resultados NNT*

	Toxina Botulínica		Galcanezumab	
	Grupo control (placebo)	Grupo experimental	Grupo control (placebo)	Grupo experimental
<b>Pacientes incluidos</b>	696	688	498	256
<b>Pacientes con eventos tiempo de seguimiento</b>	244	324	123	90
	6 meses		3 meses	
	<b>Evaluado</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Evaluado</b>	<b>IC 95%</b>
<b>RA control</b>	35,1%	31,5% a 38,6%	24,7%	20,9% a 28,5%
<b>RA experimental</b>	47,1%	43,4% a 50,8%	35,2%	29,3% a 41,0%
<b>RR</b>	1,34	1,18 a 1,53	1,42	1,14 a 1,78
<b>RRR</b>	34,3%	18,1% a 52,7%	42,3%	13,5% a 78,5%
<b>RAR</b>	12,0%	6,9% a 17,2%	10,5%	3,5% a 17,4
<b>NNT</b>	8	6 a 14	10	6 a 29
<b>OR</b>	1,65	1,33 a 2,05	1,65	1,19 a 2,29

RA: Riesgo Absoluto; RR: Riesgo Relativo; RRR: Reducción Relativa del Riesgo; RAR: Reducción Absoluta del Riesgo; NNT: Número de pacientes necesario a tratar; OR: Odds Ratio.

A partir del cálculo del NNT para Toxina Botulínica y Galcanezumab, se compararon los resultados y se obtuvo que el NNT calculado para el resultado de interés de la presente evaluación en el caso de Toxina Botulínica es de 8, mientras que para Galcanezumab fue de 10.

Por otra parte, si bien cada tecnología tiene una forma de aplicación que difiere en el sitio de aplicación y el número de aplicaciones, así como la frecuencia, se consideró los eventos adversos que se reportó para cada una de las moléculas siendo las más representativas para ambas tecnologías, dolor, eritema y/o prurito en el o los sitios de aplicación. Estas reacciones adversas no implicaron un incremento en costos de tratamiento de los síntomas que diferenciaran entre la aplicación de uno u otro tratamiento.

## Comparación en costos

Tomando como referencia la literatura mencionada en la metodología se estableció que para diagnosticar y tratar a un paciente con migraña se deben tener en cuenta los siguientes procedimientos:

*Tabla 4. Costos mensuales de eventos en salud de diagnóstico de la migraña previos a la formulación de GMB y/o TB (precios en pesos colombianos a 2021)<sup>5</sup>*

Costos de diagnóstico				
Nº	Tipo	Unidad de medida	Número de unidades	Costo total mes
1	Consulta diagnóstica médica general <sup>6</sup>	Consulta	1	\$ 21.826,91
2	Exámenes de sangre: CPK: creatina-cinasa (descartar cefalea cardiogénica) <sup>7</sup>	Unidad	1	\$ 23.108,45
3	Exámenes de sangre: CK-MB: fracción MB de la creatina-cinasa (descartar cefalea cardiogénica) <sup>8</sup>	Unidad	1	\$ 21.187,22
4	Exámenes de sangre: troponina I (descartar cefalea cardiogénica) <sup>9</sup>	Unidad	1	\$ 59.261,96
5	Neuroimagen (resonancia magnética) <sup>10</sup>	Unidad	1	\$ 385.682,53
<b>Total Costos de diagnóstico migraña crónica</b>				<b>\$ 511.067,08</b>

Fuente: Cálculos propios con información de Nota Técnica EPS Selección información 2019.

<sup>5</sup> Se utilizaron los datos históricos de inflación del (Banco de la República de Colombia., 2021) para la indexación de precios.

<sup>6</sup> Actividad 890201: consulta de primera vez por medicina general.

<sup>7</sup> Actividad 903821: Creatin quinasa total [CK-CPK]

<sup>8</sup> Actividad 903819: Creatin quinasa (fracción MB) semiautomatizada.

<sup>9</sup> Actividad 903436: Troponina I cualitativa.

<sup>10</sup> Actividad 883101: Resonancia magnética de cerebro. La guía de la SEN recomendaba la tomografía computarizada, pero no se encuentra disponible entre las fuentes de información consultadas.

Así mismo, siguiendo lo explicado en la metodología, un paciente que posterior a las pruebas presentadas sea diagnosticado con migraña, puede presentar los siguientes eventos generadores de costos:

*Tabla 5. Costos mensuales de eventos de salud relacionados con el tratamiento sintomático y preventivo de la migraña previos a la formulación de GMB y/o TB (precios en pesos colombianos a 2021)*

Tratamiento sintomático y preventivo <sup>10</sup>					
Nº	Tipo	Unidad de medida	Número de unidades mes	Precio	Costo total mes
1	Consulta especialista: neurólogo	Consulta	1	\$ 54.746,53	\$ 54.746,5
2	Procedimientos: Terapia cognitivo-conductual	Atención	1	\$ 48.473,01	\$ 48.473,0
3	Medicamentos sintomáticos (AINE): Dexketoprofeno	Tableta	28	\$ 2.120,00	\$ 59.360,0
4	Medicamentos sintomáticos (Triptanes): eletriptán	Tableta	10	\$ 8.567,00	\$ 85.670,0
5	Medicamentos preventivos (betabloqueante): atenolol	Tableta	30	\$ 353,00	\$ 10.590,0
6	Medicamentos preventivos (neuromodulador): ácido valproico	Tableta	30	\$ 1.485,00	\$ 44.550,0
7	Medicamentos preventivos (IECA-ARA II): candesartán	Tableta	30	\$ 654,00	\$ 19.620,0
8	Medicamentos preventivos (antidepresivo): venlafaxina	Tableta	30	\$ 1.270,00	\$ 38.100,0
<b>Costos tratamiento inicial Toxina Botulínica <sup>13</sup></b>					<b>\$ 1.019.949</b>
<b>Costos tratamiento inicial Galcanezumab <sup>14</sup></b>					<b>\$ 639.756</b>

Fuente: Cálculos propios con información de Nota Técnica EPS Selección información 2019.

### ***Galcanezumab vs Toxina Botulínica***

Con base en la información de la literatura consultada y la recopilada de la Nota Técnica EPS Selección Información 2019, los costos asociados tanto para la intervención y el comparador fueron los siguientes:

Tabla 6. Identificación de costos anuales de GMB y TB (precios en pesos colombianos)

N°	Descripción	Galcanezumab	Toxina Botulínica	Unidad de medida	Número de unidades/ Frecuencia	Costos Total año Galcanezumab	Costos Total año Toxina Botulínica
1	Honorarios médicos: Neurólogo (consulta)	x	x	Consulta	1 (cada 3 meses)	\$ 167.759	\$ 167.759
2	Honorarios médicos: Inyección Toxina Botulínica		x	Consulta	1 (cada 3 meses)	\$ -	\$ 1.157.329
3	Honorarios médicos: Inyección Galcanezumab	x			0	\$ -	\$ -
4	Insumos médicos para administración de medicamento: jeringas		x	Unidad	1 (cada 3 meses)	\$ -	\$ 8.000
5	Insumos médicos para administración de medicamento: gasas	x	x	Unidad	1 (cada mes para Galcanezumab) 1 (cada 3 meses para Toxina Botulínica)	\$ 18.000	\$ 6.000
6	Medicamento: Galcanezumab (mes 1)	x		Inyección 240 mg	1 (solo el primer mes)	\$ 1.957.576	\$ -
7	Medicamento: Galcanezumab (desde el mes 2)	x		Inyección 120 mg	1 (cada mes luego de la primera dosis)	\$ 10.766.668	\$ -
8	Medicamento: Toxina Botulínica		x	Inyección 200 U	1 (cada 3 meses)	\$ -	\$ 5.128.087
9	Medicamentos sintomáticos (eletriptán)*		x	Tableta	10	\$ -	\$ 1.028.040
10	Medicamentos sintomáticos (AINE): Dexketoprofeno		x	Tableta	28	\$ -	\$ 712.320
11	Resonancia Magnética cerebral funcional [883104]	x	x	Examen	1 (anual)	\$ -	\$ -
<b>Costos Galcanezumab anual</b>						<b>\$ 12.910.003</b>	
<b>Costos Toxina Botulínica anual</b>							<b>\$ 8.207.536</b>

Fuente: cálculos propios

## Resultados Caso base

Una vez realizadas las estimaciones en el árbol de decisión, se obtuvo que el medicamento Galcanezumab tiene una menor efectividad frente a la Toxina Botulínica. Adicionalmente, los análisis de costos arrojaron que también es más costosa que el comparador. En este sentido, Galcanezumab resultó ser una tecnología dominada.

Los indicadores presentados en la Tabla 7, indican que el porcentaje de pacientes con una posibilidad de reducción de los días/mes de migraña  $\geq 50\%$  se reducirá en 13% con respecto al comparador y adicionalmente, se incrementaría en \$4.469.957 pesos por paciente tratado.

*Tabla 7. Resultados caso base costo-efectividad GMB vs. TB (costos por paciente/año)*

Alternativas	Costos Esperados	Efectividad Esperada	Efectividad Incremental	Costo Incremental	RICE	BMN	Umbral (1 PIB per cápita 2021)
Galcanezumab	\$14.944.435	0,22				-\$ 1.867.903	\$ 59.612.345
Toxina Botulínica	\$10.474.478	0,35	-0,130	\$ 4.469.957	-\$ 34.259.627	\$ 10.379.857	

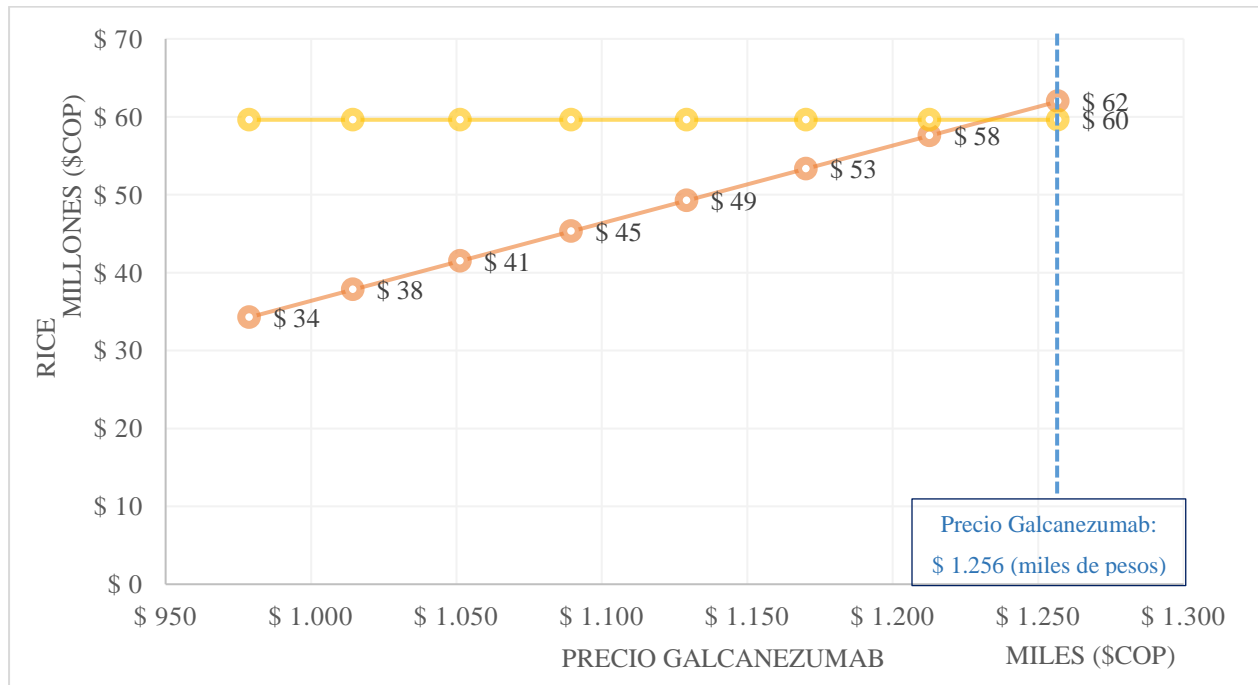
Fuente: cálculos propios

Por otra parte, al realizar el cálculo de los NNT de ambas tecnologías, arrojó que para Toxina Botulínica se requiere de 8 pacientes (IC 95% 6 – 14) para lograr el resultado esperado (reducción en hasta el 50% los días de migraña al mes) comparado con Galcanezumab que requiere de 10 pacientes (IC 95% 6-29) para lograr el mismo resultado.

- **Análisis Univariado – Determinístico**

Realizando un análisis del comportamiento de la RICE frente a diferentes variaciones en el precio de Galcanezumab, si el precio incrementara, el comportamiento de la RICE respecto al umbral sería el siguiente:

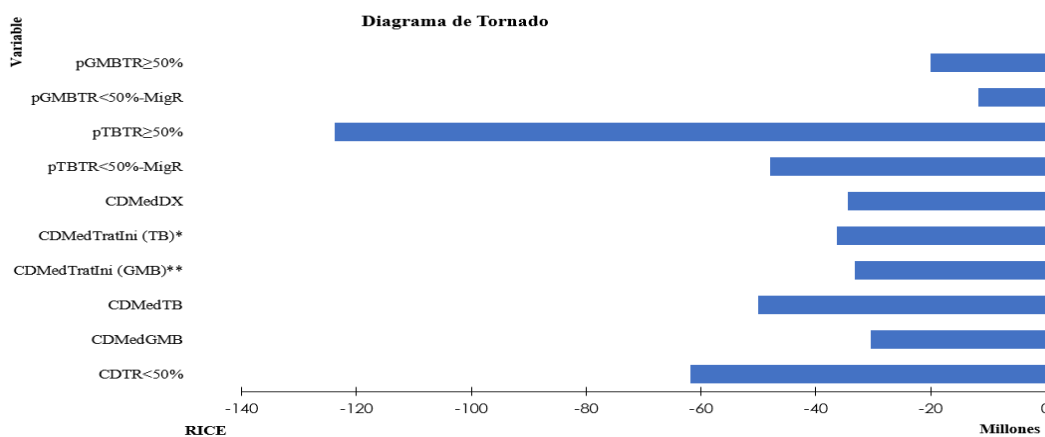
Gráfico 1. Comportamiento de la RICE frente a variaciones en precio de Galcanezumab.



Fuente: elaboración propia.

Por otra parte, al realizar un análisis determinístico de las variables, para medir su influencia sobre la RICE, el Gráfico 2 muestra la influencia de las variables sobre la RICE al cambiar los parámetros por valores mínimos y máximos que podría tener cada variable.

Gráfico 2. Diagrama de Tornado, influencia de variables sobre la RICE.



Fuente: elaboración propia.

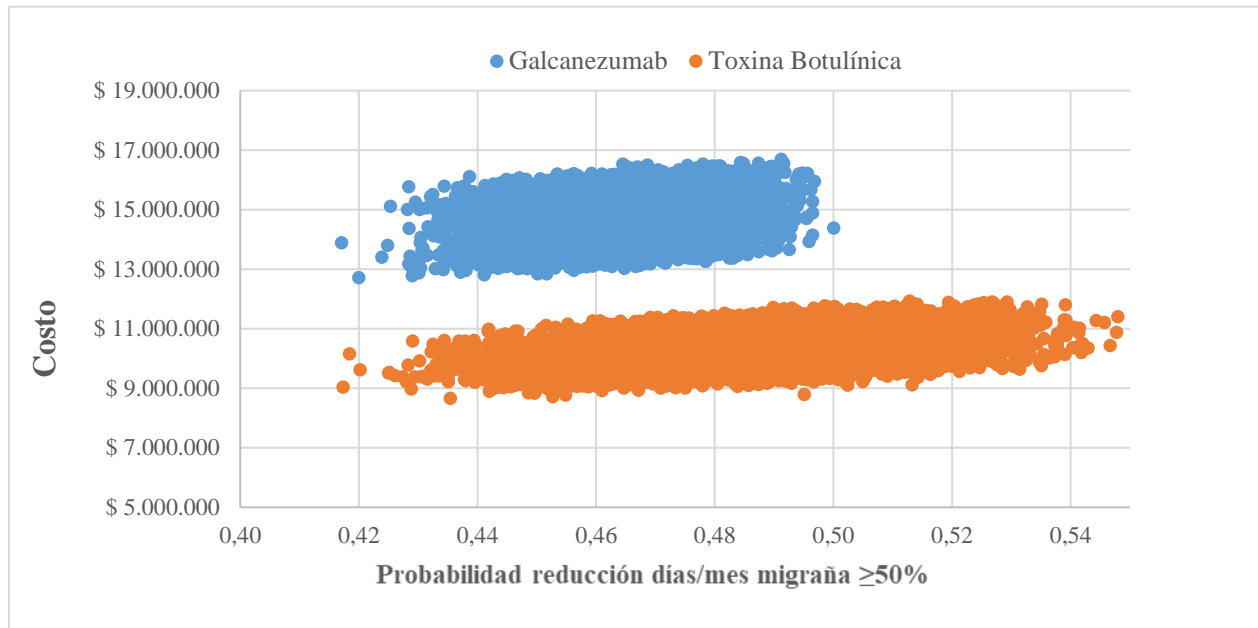
Este gráfico permite visualizar que existen algunas variables en las cuales el cambio del parámetro en valores mínimos o máximos genera un mayor impacto en los resultados de la RICE. En este sentido las variables con mayor influencia son: la probabilidad de obtener una reducción  $\geq 50\%$  en los días/mes de migraña en Toxina Botulínica, seguido de los costos directos de tratamiento cuando se tiene una reducción en días de migraña en menos del 50% y de los costos directos médicos en la administración del medicamento Toxina Botulínica.

- **Análisis probabilístico**

Teniendo en cuenta lo descrito en la metodología, se realizaron 10.000 simulaciones con el fin de evaluar la dispersión de la relación entre los costos y la efectividad de Galcanezumab y Toxina Botulínica. De acuerdo con el Gráfico 3, existe una mayor dispersión entre las simulaciones de Toxina Botulínica, en la cual los costos se encuentran en un rango de \$9.000.000 pesos a \$12.000.000 pesos por paciente, con una probabilidad de reducción de días/mes de migraña  $\geq 50\%$  entre 0,43 a 0,54. Por su parte, Galcanezumab, tiene una menor dispersión en sus simulaciones y presenta un rango de precios de \$13.000.0000 pesos a \$16.300.000 pesos por paciente, con una probabilidad de reducción de días/mes de migraña  $\geq 50\%$  entre 0,43 y 0,50.



Gráfico 3. Gráfico de dispersión costo-efectividad GMB vs. TB



Fuente: elaboración propia

Teniendo en cuenta el anterior gráfico, se puede observar que la efectividad entre Galcanezumab y Toxina Botulínica tiende a ser similar en varias observaciones, pero la clara diferencia de precios entre estas dos tecnologías dada la misma efectividad permite concluir que la Toxina Botulínica es la opción costo-efectiva en comparación con Galcanezumab.

### Discusión

Los resultados del caso base nos lleva concluir que el medicamento Galcanezumab es una tecnología dominada frente al medicamento Toxina Botulínica, pese a que Galcanezumab también demostró reducción de los días/mes de migraña  $\geq 50\%$ . No obstante, se considera que es una alternativa que podría considerarse para incluirse como tratamiento simultáneo para mejorar los resultados con Toxina Botulínica o como alternativa cuando Toxina Botulínica haya fallado, ya que pese a ser una tecnología más costosa comparada con Toxina Botulínica, alcanza a ser costo

efectiva para el sistema de salud colombiano al comparar su RICE con el umbral de disposición a pagar establecido para esta investigación, que corresponde a 1 PIB per cápita del año 2021.

Teniendo en cuenta que hasta el momento no se han desarrollado investigaciones que evalúen la costo-efectividad de estos medicamentos comparados de forma directa y tampoco se registraron resultados de ensayos clínicos que compararan la efectividad de Galcanezumab frente a Toxina Botulínica, no es posible realizar una comparación con otros estudios existentes para establecer la pertinencia y similitud de los resultados presentados en la presente investigación. De igual manera, si bien existen análisis individuales para cada una de estas tecnologías, estos se han centrado en analizar los resultados de los ensayos clínicos con énfasis en subpoblaciones específicas que fueron objeto del tratamiento diferentes a las analizadas en este estudio y ninguno de ellos ha llegado a desarrollar, de manera individual o conjunta, una evaluación económica completa de estas tecnologías.

No obstante, cabe anotar que el estudio de Tobin et al (2022) es una aproximación a un análisis de costos, que utiliza los resultados de los diferentes ensayos clínicos en los cuales se ha utilizado Galcanezumab para el tratamiento de migraña episódica y crónica para evaluar los cambios en la discapacidad derivada de la migraña a partir del test Migraine Disability Assessment (MIDAS), y a partir del salario anual expresado en dólares calcula el costo por día de estudio/trabajo y así estima la reducción en el costo indirecto total derivada del uso de Galcanezumab para el tratamiento de migraña episódica y crónica.

Considerando que el enfoque del estudio en mención es diferente al utilizado en esta investigación, se puede afirmar que el presente estudio representa un avance respecto a las investigaciones existentes tanto a nivel internacional como nacional. Particularmente, este estudio se podría

considerar un precedente de la evaluación de costo-efectividad de tecnologías para el tratamiento de la migraña crónica en Colombia desde la perspectiva del sistema de salud y a partir del cálculo de la Razón Incremental de Costo Efectividad (RICE) permite orientar la toma de decisiones.

Pese a que se encontró un estudio que hace referencia a las implicaciones de la migraña crónica a nivel laboral, en discapacidad y uso de servicios de salud en Colombia (Aycardi, Reynales & Valencia), este se remonta a 2001 y no llegan a estimar el costo monetario de estos factores. De la misma manera, la revisión sistemática de literatura no presentó ningún resultado de estudios de costo-efectividad sobre esta patología en Colombia, que evaluara el uso de las tecnologías aquí analizadas.

En este sentido, sería adecuada la realización de investigaciones futuras y el desarrollo de ensayos clínicos de comparación directa de estos medicamentos, que permitan posteriormente realizar análisis de costo-efectividad y comparar los resultados de esta investigación con el fin de robustecer los análisis futuros sobre estas tecnologías.

### **Limitaciones**

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la ausencia literatura sobre la evaluación de efectividad o costo-efectividad de Galcanezumab y Toxina Botulínica de forma directa. Igualmente, otra limitación relevante es la ausencia de guías de práctica clínica actualizadas para el tratamiento de la migraña en el sistema de salud colombiano que permitan establecer los procedimientos y medicamentos que se utilizarían en el país para el tratamiento de esta patología, de manera que se puedan establecer de una forma contextualizada los eventos generadores de costos en el sistema de salud colombiano y, de esta manera, realizar una estimación más precisa de

los costos de esta patología sin tener que recurrir a aproximaciones sobre los exámenes, procedimientos y medicamentos utilizados en otros países.

Por último, debido a las particularidades de la información obtenida a partir de la revisión sistemática, se estableció que no existe un gran número de ensayos clínicos que evalúen la efectividad, de manera independiente o directa, para Galcanezumab y Toxina Botulínica. Además, los estudios existentes comparan cada una de estas tecnologías únicamente con placebo, por lo cual la aplicación de un metaanálisis en red realizado por métodos bayesianos no podría arrojar un resultado significativo toda vez que esta metodología combina la evidencia directa e indirecta de las intervenciones que se comparan y también se aplica a redes con ensayos clínicos de múltiples brazos y redes complejas con bucles cerrados (Balijepalli & Iheanacho, 2018).

Por esta razón el método de comparación indirecta ajustada de Bucher et al (1997), aunque actualmente ha sido superado en aplicación por el metaanálisis en red mediante métodos bayesianos, es una metodología válida y robusta de aplicación dada la evidencia disponible para esta patología y las tecnologías evaluadas.

## **Conclusión**

Teniendo en cuenta la importancia y la frecuencia de la migraña crónica en Colombia, así como su impacto económico y social, tanto para el sistema de salud como para la sociedad, tiene una gran relevancia el desarrollo de estudios de análisis de costo-efectividad de nuevas tecnologías como Galcanezumab que permitan que el sistema de salud colombiano tenga la posibilidad de incorporar nuevos medicamentos para el tratamiento de esta patología que tengan un balance entre lograr un menor costo, sin sacrificar de manera significativa la efectividad sobre la población, o tener otras alternativas de tratamiento cuando las de primera línea han fallado.

**Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.**

Los autores del presente manuscrito declaramos que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia y que no obtuvimos financiación por parte de terceros.

## Referencias

- Aurora, S. K., Winner, P., Freeman, M. C., Spierings, E. L., Heiring, J. O., DeGryse, R. E., . . . Turkel, C. C. (2011). OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Programhead\_1990 1358. *Headache*, 51(9), 1358-1373. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x>
- Aycardi, E., Reynales, H., & Valencia, D. (2001). Migraña: implicaciones laborales, discapacidad y solicitud de servicios de salud en Colombia. *Revista de Neurología*, 32(11), 1001-1005. <https://doi.org/10.33588/rn.3211.2000483>
- Balijepalli, C., & Iheanacho, I. (2018). *Bucher Versus Bayesian NMA Approaches for Indirect Treatment Comparisons: What Do HTA Agencies Want?* Evidera: [https://www.evidera.com/wp-content/uploads/2018/10/The\\_Evidence\\_Forum\\_2018\\_Fall-WEB.pdf#page=11](https://www.evidera.com/wp-content/uploads/2018/10/The_Evidence_Forum_2018_Fall-WEB.pdf#page=11)
- Banco de la República de Colombia. (2021). *Inflación total al consumidor - Serie histórica periodicidad mensual*. BanRep: [https://totoro.banrep.gov.co/analytics/saw.dll?Download&Format=excel2007&Extension=.xls&BypassCache=true&lang=es&NQUser=publico&NQPassword=publico123&path=%2Fshared%2FSeries%20Estad%C3%ADsticas\\_T%2F1.%20IPC%20base%202018%2F1.2.%20Por%20a%C3%B1o%2F1.2.5.IP](https://totoro.banrep.gov.co/analytics/saw.dll?Download&Format=excel2007&Extension=.xls&BypassCache=true&lang=es&NQUser=publico&NQPassword=publico123&path=%2Fshared%2FSeries%20Estad%C3%ADsticas_T%2F1.%20IPC%20base%202018%2F1.2.%20Por%20a%C3%B1o%2F1.2.5.IP)
- Banco de la República. (s.f.). *Tasa de cambio representativa del mercado (TRM) Serie histórica periodicidad mensual*. [https://totoro.banrep.gov.co/analytics/saw.dll?Go&NQUser=publico&NQPassword=publico123&Action=prompt&path=%2Fshared%2FSeries%20Estad%C3%ADsticas\\_T%2F1.%20Tasa%20de%20Cambio%20Peso%20Colombiano%2F1.1%20TRM%20-%20Disponible%20desde%20el%2027%20de%20noviembr](https://totoro.banrep.gov.co/analytics/saw.dll?Go&NQUser=publico&NQPassword=publico123&Action=prompt&path=%2Fshared%2FSeries%20Estad%C3%ADsticas_T%2F1.%20Tasa%20de%20Cambio%20Peso%20Colombiano%2F1.1%20TRM%20-%20Disponible%20desde%20el%2027%20de%20noviembr)
- Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., & Walter, S. D. (1997). The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical epidemiology*, 50(6), 683-691. [https://doi.org/S0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/S0895-4356(97)00049-8)

- Citrome , L., Sánchez Del Rio, M., Dong , Y., Nichols , R. M., Tockhorn-Heidenreich, A., Foster , S., & Stauffer, V. L. (2021). Benefit-Risk Assessment of Galcanezumab Versus Placebo for the Treatment of Episodic and Chronic Migraine Using the Metrics of Number Needed to Treat and Number Needed to Harm. *Adv Ther*, 38(8), 4442-4460. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01848-x>.
- Detke, H. C., Goadsby, P. J., Wang, S., Friedman, D. I., Selzler, K. J., & Aurora, S. K. (2018). Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*, 11(91), 2211-2221. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>.
- Dodick, D., Dodick DW, T. C., & Group, P. C. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*, 50(6):921-36.
- Dustin, R., Ford, J., Tockhorn-Heidenreich, A., Sexson, M., Govindan, S., Pearlman, E. M., . . . Aurora, S. K. (2019). Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia*, 39(8), 931-944. <https://doi.org/10.1177/0333102419847957>.
- Freitag, F. G., Diamond, S., Diamond, M., & Urban, G. (2008). Botulinum Toxin Type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache*, 48(2), 201-209. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00963.x>.
- Gidwani, R., & Russell, L. B. (2020). Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers. *Pharmacoeconomics*(38), 1153-1164. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s40273-020-00937-z>
- International Headache Society. (2004). The International Classification of Headache Disorders. 2.
- Kiefer, C., Sturtz, S., & Bender, R. (2015). Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Medicine*(112), 803-808. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0803>

- Mathew, N. T., Frishberg, B. M., Gawel, M., Dimitrova, R., Gibson, J., Turkel, C., & BOTOX CDH Study Group. (2005). Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 45(4), 293-307. <https://doi.org/doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05066.x>.
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2019). Nota técnica EPS Selección Información 2019.
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2020). *Datos abiertos. Guías Práctica Clínica GPC*. Datos abiertos: <https://www.datos.gov.co/Salud-y-Proteccion-Social/Guias-Practica-Clinica-GPC/irrs-j2nx>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2022). Precios máximos para las transacciones institucionales o precios de referencia por presentación comercial.
- Moreno Viscaya, M., Mejía Mejía, A., & Castro Jaramillo, H. E. (2014). *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud: [https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual\\_evaluacion\\_economica.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual_evaluacion_economica.pdf)
- Morillo, L., Alarcón, F., Aranaga, N., Aulet, S., Chapman, E., Conterno, L., . . . Latin American Migraine Study Group. (2005). Clinical characteristics and patterns of medication use of migraineurs in Latin America from 12 cities in 6 countries. *Headache*, 45(2), 118-126. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05025.x>.
- Morillo, L., Alarcon, F., Aranaga, N., Aulet, S., Chapman, E., Conterno, L., . . . Study, G. L. (2005). Prevalence of migraine in Latin America. 2(45), 106-117.
- Mulleners, W. M., Kim, B.-K., Láinez, M. J., Lanteri-Minet, M., Pozo-Rosich, P., Wang, S., . . . Detke, H. C. (2020). Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*, 19(10), 814-825. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30279-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30279-9).
- Muñoz-Cerón, J., Rueda-Sánchez, M., Pradilla-Vesga, O., Volcy, M., Hernández, N., Ramírez, S., . . . Torres, G. (2020). Guía de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento



- preventivo de la migraña crónica, cefalea tipo tensión crónica, hemicránea continua y cefalea diaria persistente de novo. *Acta Neurológica Colombiana*, 36, 131-149. <https://doi.org/10.22379/24224022299>
- Muñoz-Cerón, J., Volcy, M., Sobrino, F., Ramírez, S., Uribe, B., Pradilla, G., . . . Castro, C. (2014). Consenso de expertos de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento preventivo y agudo de la migraña. *Acta Neurológica Colombiana*, 30(3), 175-185. <https://doi.org/0120-8748>
- Pijpers, J. A., Kies, D. A., Louter, M. A., W van Zwet, E., Ferrari, M. D., & Terwindt, G. M. (2019). Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain*, 142(5), 1203-1214. <https://doi.org/10.1093/brain/awz052>.
- Reuter, U., Lucas, C., Dolezil, D., Hand, A., Port, M., Nichol, R. M., . . . Detke, H. C. (2021). Galcanezumab in Patients with Multiple Previous Migraine Preventive Medication Category Failures: Results from the Open-Label Period of the CONQUER Trial. *Adv Ther*, 38(11), 5465-5483. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01911-7>.
- Santos Lasaosa, S., & Pozo Rosich, P. (2020). *Manual de práctica clínica en cefaleas*. Sociedad Española de Neurología: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>
- Scher, A. I., Stewart, W., Ricci, J. A., & Lipton, R. (2003). Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 106(1-2), 81-89. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00293-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00293-8)
- Silva Sieger, F., Díaz-Silva, G., Ardila, M., & Saavedra-Chacón, M. F. (2012). La migraña: sobreconocido impacto en la población. Migraine: a condition unrecognized impact on populations. *Acta Neurológica Colombiana*, 28(3), 144-151. <https://doi.org/0120-8748>
- Sistema Integral de Información de la Protección Social. (2022). *Consulta Pública de Precios de Medicamentos en la Cadena de Comercialización*. SISPRO - APLICATIVOS MISIONALES: <https://web.sispro.gov.co/GetFile.ashx?pFileName=Uxf3oqJ75x%2F4qW%2F3ae%2FA>

mVWH1njqrr%2Bp62kcUoLvzvK33QNGNIiK1By%2Bg3z6ZyRqRO58zdxNEQIBnhjB  
VVojWzCz67AMR8Yb%2FqQiDBWnuZqsziij%2B1DtJzAHivOyqWcZrLbgjuqn8HjyV  
JKqaWZeYiYWsmUViatavDvlQV7jqMw3sWr8D%2BiuIgh9h2Lr7T

Theodoros V. Giannouchos, D.-D. M. (2019). Cost-Efectiveness Analysis of Erenumab Versus OnabotulinumtoxinA for Patients with Chronic Migraine Attacks in Greece.

Tobin, J., Ford, J. H., Tockhorn-Heidenreich, A., Nichols, R. M., Ye, W., Bhandari, R., . . . Lipton, R. B. (2022). Annual indirect cost savings in patients with episodic or chronic migraine: post-hoc analyses from multiple galcanezumab clinical trials. *Journal of medical economics*, 25(1), 630-639.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2071528>

World Health Organization. (2001). The World Health Report .2001: Mental health: new understanding, new hope. *The World Health Organization*, 1-169. Geneva, Switzerland.