

Concepto técnico de conformación de mercados relevantes. Revisión de caso: Solicitud de diferenciación Interferón Beta- 1^a, marcas Avonex® y Rebif®

Solicitud:

Sthendal Colombia solicita establecer un mercado relevante para el producto interferón Beta 1^a marca Avonex®. El equipo técnico de la dirección de medicamentos analizó los soportes suministrados por el fabricante bajo la perspectiva de la conformación de mercados relevantes de la circular 03 de la CNPM del 2013¹ y emitió el presente concepto.

Análisis de caso

El interferón Beta 1a marca Avonex® y el interferón Beta 1^a marca Rebif® están registrados en el INVIMA para el tratamiento de la esclerosis múltiple por lo tanto **se consideran sustitutos terapéuticos, cumpliendo uno de los criterios para constitución de mercados relevantes.**

1. Forma farmacéuticas

Las dos presentaciones comerciales están registradas como solución inyectable, teniendo la misma clasificación ATC5 FF recomendada por la circular 03 del 2013 (1) para la conformación de mercados relevantes.

¹ **Mercado relevante:** Es un conjunto de medicamentos competidores entre sí y entre los cuales existe sustituibilidad terapéutica y económica. Su identificación tiene el propósito de individualizar cada uno de los medicamentos que lo conforman, identificados con su respectivo Código Único de Medicamentos (CUM). Un mercado relevante puede estar conformado por uno o más medicamentos.

Determinación de los mercados relevantes: La Comisión determinará, para cada medicamento comercializado en el país, el mercado relevante al cual pertenece, según la modalidad en la que se manifieste la sustitución terapéutica y económica. En el caso de los medicamentos que se venden bajo fórmula médica, conformarán un mercado relevante los medicamentos con igual ATC5 e igual forma farmacéutica (ATC5 FF). En el caso de los medicamentos de venta libre (OTC), conformarán un mercado relevante los medicamentos con igual ATC3 e igual forma farmacéutica (ATC3 FF) (1).

Excepciones para la conformación de mercados relevantes de los medicamentos vendidos bajo fórmula médica: Literal C) Podrán pertenecer a mercados relevantes distintos, medicamentos que siendo de igual ATC5-FF y sustitutos terapéuticos entre sí, tengan particulares formas farmacéuticas y/o sistemas de administración que representen un aporte terapéutico en términos de costo-efectividad y/o bienestar para el paciente, que ameriten diferenciarlos de los demás medicamentos sustitutos del mismo ATC5-FF(1).

2. Aporte terapéutico

El interesado adjuntó estudios clínicos del producto para demostrar el aporte terapéutico del interferón Beta 1a marca Avonex® Vs. sus comparadores, en la tabla 1 se describe un resumen de los estudios presentados y su respectivo análisis.

Tabla 1: Análisis y comentarios a los resultados de los estudios del Producto Avonex®

Estudio	Descripción	Análisis
Interferon Beta 1b in the treatment of multiple sclerosis (2)	Estudio controlado aleatorizado que evalúa INF beta 1b en dos regímenes de dosificación diferentes vs. placebo, en pacientes con esclerosis múltiple.	Este estudio no se tiene en cuenta dentro del análisis debido a que evalúa el Interferón Beta 1B que no es el objetivo de esta revisión.
Intramuscular interferon Beta 1ª for disease progression in relapsing multiple sclerosis (3)	Estudio clínico controlado aleatorizado doble ciego, que compara al interferón beta 1ª (Avonex®) Vs. Placebo, en pacientes con esclerosis múltiple.	Estudio comparado contra placebo, que no se compara contra el otro interferón beta 1ª (Rebif®), por lo tanto no se incluye en el análisis.
Randomized double-blind placebo-controlled study of Interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis (4).	Estudio controlado, aleatorizado, doble ciego que compara el interferón beta 1ª marca Rebif® en dos regímenes de dosificación diferentes vs. placebo, en pacientes con esclerosis múltiple.	Estudio comparado contra placebo, que no se compara contra el otro interferón beta 1a (Avonex®), por lo tanto no se incluye en el análisis.
Copolymer 1 reduces Relapse rate and improves Disability in relapsing-remitting Multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial (5).	Estudio fase III multicéntrico, doble ciego que compara el copolímero 1 vs. Placebo en pacientes con esclerosis múltiple.	Este estudio no se tiene en cuenta dentro del análisis debido a que evalúa el copolímero 1 que no es el objetivo de esta revisión.
A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis (6).	Estudio controlado aleatorizado rdbdomizado que compara el natalizumab vs. placebo, en pacientes con esclerosis múltiple.	Este estudio no se tiene en cuenta dentro del análisis debido a que evalúa el copolímero 1 que no es el objetivo de esta revisión.
Información de Rebif® de la EMEA	No aplica	No aplica

Fuente: Desarrollo propio de los autores.

En la información suministrada por el interesado se incluye una diapositiva que menciona los resultados de los datos retrospectivos de los estudios pivotaes de los productos, Avonex®, Rebif®, Betaferon® y Copaxone®, este análisis metodológicamente no es aceptado, para poder concluir

una diferencia entre los productos mencionados anteriormente, es necesario realizar una comparación indirecta con un metanálisis que analice si las poblaciones son comparables, los desenlaces similares, evalúe los regímenes de dosificación ,etc.

Con la información científica suministrada, no es posible concluir que el interferón Beta 1a marca Avonex®, tenga un aporte terapéutico en términos de eficacia o efectividad comparado con su competidor.

2.1. Aporte terapéutico en términos de potencia

Al realizar un análisis comparativo de la potencia de los productos Avonex y Rebif, se observa que el medicamento Avonex una mayor potencia a Rebif dado que requiere dosis menores (por mes de tratamiento (microgramos/-mes) para alcanzar resultados terapéuticos similares² ver tabla siguiente

Producto	Rebif® (Merck Serono)	AVONEX® (Stendhal)
Principio Activo	Interferon Beta-1a	Interferon Beta-1a
Concentración	44 mcg	30 mcg
Administración	Subcutánea	Intramuscular
Frecuencia	3 veces por semana	1 vez por semana
Dosis Mes (mcg)	528	120

Fuente: Stendhal

² Aunque no se encontraron revisiones sistemáticas ni metanálisis de estudios comparativos de la eficacia de Avonex, Rebif, se reporta que: los estudios más importantes muestran resultados consistentes en cuanto a una reducción de la frecuencia de recaídas en las dos formas consideradas de esclerosis múltiple. La reducción estimada es de alrededor del 30%. Este beneficio parece mantenerse a los 3 y 5 años. Si bien no se alcanzó en general significación estadística, los ensayos muestran una tendencia al enlentecimiento en la progresión de los pacientes tratados. En la forma progresiva secundaria se registró un retraso significativo en la progresión de la enfermedad en los dos años de seguimiento del estudio (7,8).

2.2. Aporte terapéutico en términos de costo-efectividad

El interesado no presenta información a este respecto.

2.3. Aporte terapéutico en términos de bienestar para el paciente

El interesado no presenta información a este respecto.

2.4. Revisión del comportamiento del precio internacional para cada una de las presentaciones de los interferones beta 1^a de forma diferenciada.

El objetivo de esta revisión es identificar si en los países de referencia existe una diferencia significativa entre el precio por miligramo de las dos marcas que se comercializa en Colombia; Avonex® y Rebif®.

Tomando como referencia los precios de cada una de las formas farmacéuticas en los países de Australia, Brasil, Canadá, Chile, Estados Unidos, Francia, Noruega y Portugal, se calcula el precio por miligramo para las dos marcas. El precio promedio por miligramo de Avonex® es de \$ 22.329,13, mientras el precio promedio por miligramo de Rebif® es de \$ 9.274,48.

Al dividir el precio por miligramo de la marca Avonex®, en el precio por miligramo de la marca Rebif®, se obtiene una relación de precios de 2,41, lo cual indica que en los países de referencia internacional establecen la distinción de precio por miligramo de cada marca, siendo sustitutos terapéuticos.

3. Conclusiones

El interferón Beta 1a marca Avonex® y el interferón Beta 1^a marca Rebif® están registrados en el INVIMA para el tratamiento de la esclerosis múltiple por lo tanto se consideran sustitutos terapéuticos, cumpliendo uno de los criterios para constitución de mercados relevantes. Las dos presentaciones comerciales están registradas como solución inyectable, por lo que pertenecen a la misma clasificación ATC5-FF establecida en la circular 03 del 2013 (1) para la conformación de mercados relevantes.

La información suministrada por Sthendal no permite concluir que el interferón Beta 1a marca Avonex®, tenga un aporte terapéutico en términos de eficacia o efectividad comparado con su competidor. Sin embargo es evidente la diferencia de potencia del producto para alcanzar resultados terapéuticos similares, dado que se requiere una menor cantidad por mes de tratamiento (microgramos/mes) de Avonex en comparación con Rebif.

En los países que fueron referenciados para el cálculo del PRI para las dos marcas, se reconoce un precio diferenciado por miligramo para la marca Avonex® y para la marca Rebif®, siendo sustitutos terapéuticos.

Respuesta para incluir en el cuadro de análisis de solicitudes:

Se decide realizar un análisis diferencial de los precios para las marcas marca Avonex® y para la marca Rebif® considerando las diferencias de potencia de los productos.

6. Referencias bibliográficas

1. Circular 3 del 2013. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos.
2. The INFB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis group. Interferon Beta 1b in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 45, July 1995.
3. Jacobs LD et al. Intramuscular interferon Beta 1^o for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* vol 39. No.3 March 1996.
4. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis), Randomised double blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis *The lancet*, Vol 352. November 7, 1998.
5. Johnson KP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 45, July 1995 (1969,19739).
6. Chris H, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N engl J MED*, 354;9. 2006.
7. Reguerio A, Laffaire E, Pichon-Riviere A. Interferón en Esclerosis Múltiple, eficacia comparada de los diversos subtipos. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe Técnico Breve no.9. Buenos Aires, Argentina, Febrero de 2004.
8. Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study. *Acta Med Iran*. 2010 Mar-Apr;48(2):83-8.