



Impacto presupuestal de la metirapona y el osilodrostat para el tratamiento del síndrome de Cushing adrenal en adultos en Colombia

Camilo Andrés Castellanos Moreno – Médico

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

Asesor

Mabel Juliet Moreno Visca

Economista

Magíster en estadística

Universidad de Antioquia

Facultad de Ciencias Económicas

Especialización en Evaluación Económica en Salud

Medellín, Antioquia, Colombia

2024



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte IV.



Centro de Documentación Economía

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

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Jair Albeiro Osorio Agudelo.

Jefe departamento: Claudia Cristina Medina.

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.

Tabla de Contenido

Resumen	5
Abstract	7
Introducción	9
Justificación.....	12
Pregunta de investigación.....	14
Terapias evaluadas	15
Objetivos	19
Metodología	19
Resultados y conclusiones.....	30
Limitaciones	33
Referencias	35
Anexo 1.	37
Anexo 2.	38
Anexo 3.	39
Anexo 4.	40

Lista de Tablas

Tabla 1. Estado regulatorio de las terapias para SC en Colombia y origen del SC que tratan.....	13
Tabla 2. Fármacos para el tratamiento oral del SC adrenal.....	13
Tabla 3. Caracterización de las tecnologías para SC evaluadas.....	18
Tabla 4. Identificación atenciones en salud en pacientes con SC adrenal	22
Tabla 5. Identificación de costos de las intervenciones y el comparador	25
Tabla 6. Eventos adversos reportados de ketoconazol	25
Tabla 7. Eventos adversos reportados de metirapona	27
Tabla 8. Eventos adversos reportados de osilodrostat.....	27
Tabla 9. Participación de mercado de las terapias para SC adrenal	29
Tabla 10. Impacto presupuestal de las intervenciones en SC adrenal.....	30

Resumen

Introducción:

El síndrome de Cushing es una enfermedad rara dada por un exceso de cortisol en sangre y se asocia con una atención en salud importante dada la carga de enfermedad que representa para el sistema de salud. El manejo de esta patología tiene varios tipos de abordaje según su origen. En Colombia se aprobaron dos nuevas moléculas para el manejo de esta patología cuando este síndrome es de origen adrenal y que complementan las opciones terapéuticas que se tienen para el tratamiento de esta condición.

Objetivos:

Estimar el impacto presupuestal de incluir en el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC (PBSUPC) la metirapona y el osilodrostat como primera línea farmacológica para pacientes adultos con síndrome de Cushing adrenal en Colombia, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

Metodología:

Se realizó un análisis de impacto presupuestal a tres años de acuerdo con las recomendaciones del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud para la elaboración de análisis de impacto presupuestal de tecnologías en salud de Colombia. Se contempló un escenario futuro en el que se incluyeran las dos nuevas moléculas (metirapona y osilodrostat) como parte del manejo farmacológico de esta condición. Los resultados se presentan en valores monetarios y en porcentaje de incremento con relación al escenario en el que no se cuenta con estas tecnologías.

Resultados:

El ingreso de las dos tecnologías implica un impacto presupuestal positivo, con un incremento porcentual cerca de los 15.000% para el primer año y hasta cerca del 45.000% al final del periodo de evaluación. El incremento en el valor de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) para poder pagar el uso de estas terapias en el primer año es de 103,6 pesos, en el segundo de 232,5 pesos y en el tercero de 360.6 pesos.

Conclusión:

La introducción de las nuevas terapias para el tratamiento del SC adrenal, si bien son más efectivas que la alternativa terapéutica actual, también trae como consecuencia económica que generan un gran esfuerzo financiero para el sistema de salud colombiano, dado principalmente por el osilodrostat.

Palabras clave: Impacto presupuestal, Síndrome de Cushing, Metirapona, Osilodrostat

Abstract

Introduction:

Cushing's syndrome is a rare disease caused by an excess of cortisol in the blood and is associated with significant health care given the burden of disease it represents for the health system. The treatment of this pathology has several types of approaches depending on its origin. In Colombia, two new molecules were approved for the treatment of this pathology when is of adrenal origin and these molecules complement the therapeutic options available in the country.

Objectives:

Estimate the budgetary impact of including metirapone and osilodrostat in the Health Benefits Plan charged to the UPC (PBSUPC) as the first line treatment for adults with adrenal Cushing's syndrome in Colombia, from the perspective of the Colombian health system.

Methodology:

A three-year budget impact analysis was carried out in accordance with the recommendations of the Institute for Health Technology Assessment for the preparation of budget impact analysis of health technologies in Colombia. A future scenario was contemplated in which the two new molecules (metirapone and osilodrostat) were included as part of the pharmacological treatment of this condition. The results are presented in monetary values and in percentage increase in relation to the scenario in which these technologies are not available.

Results:

The entry of the two technologies implies a positive budget impact, with a percentage increase of around 15,000% for the first year and up to around 45,000% at the end of the evaluation period. The increase in the value of the Capitation Payment Unit (UPC) to be able to pay for the use of these therapies in the first year is 103.6, in the second it is 232.5 pesos and in the third it is 360.6 Colombian pesos (COP).

Conclusion:

The introduction of new therapies for the treatment of adrenal SC, although they are more effective than the current therapeutic alternative, also has an economic consequence due to they generate a great financial effort for the Colombian health system, mainly due to osilodrostat.

Keywords: Budget impact, Cushing Syndrome, Metyrapone, Osilodrostat

Introducción

El síndrome de Cushing (SC) se define como una enfermedad endocrina rara que resulta de la exposición crónica a concentraciones elevadas de esteroides en sangre, lo anterior debido al uso de esteroides por cualquier vía o a una producción excesiva de cortisol endógeno (1,2).

Los pacientes con SC presentan una mayor morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares, sobre todo por infarto de miocardio e ictus, pero también por aneurismas y embolias pulmonares. Se calcula que la tasa de mortalidad de los pacientes no tratados es entre cuatro y cinco veces superior a la de la población general (3). Las principales causas de muerte en pacientes con SC activo son las infecciones, las enfermedades cardiovasculares y las embolias pulmonares (4).

Los signos físicos frecuentes son cara de luna llena y plétora, joroba de búfalo, bolsas de grasa supraclaviculares, obesidad central, estrías rojas oscuras, extremidades delgadas, piel fina, hirsutismo y acné. También se ha descrito catabolismo proteico anormal, inmunosupresión, cambios neurocognitivos, y trastornos del estado de ánimo como la depresión. Los síntomas frecuentes son aumento de peso acelerado, debilidad muscular, amenorrea, fracturas patológicas / osteoporosis. En los exámenes de laboratorio se pueden encontrar alteraciones como hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, recuento bajo de eosinófilos y linfocitos (2,5).

Se estima que la incidencia anual de SC por exceso de producción endógena de cortisol varía de dos a ocho casos por millón de habitantes, de acuerdo con diferentes estudios (6–8), mientras que la prevalencia es de 39 casos por millón de habitantes (9). En Colombia, dadas las limitaciones socioeconómicas y demográficas, actualmente no se dispone de un registro que permita la adecuada caracterización de pacientes con esta condición (1).

El tiempo al diagnóstico del SC desde la aparición de síntomas, de acuerdo con un metaanálisis publicado por Rubenstein y colaboradores en 2020 donde se incluyeron más de 5000 pacientes con esta condición mostró que era de 34 meses (IC 95 %, 30-38 meses) (10).

El tratamiento de primera línea para el SC consiste en la resección completa del tumor subyacente. En caso de recurrencia o que el paciente no sea candidato a tratamiento quirúrgico, hay alternativas terapéuticas como la farmacológica, la radioterapia o la adrenalectomía. Siempre deben considerarse las preferencias del paciente al momento de definir el tipo de tratamiento (1,2,11).

Dentro de las terapias farmacológicas, es importante tener en cuenta que existen tres grupos de fármacos para el tratamiento del SC: 1) inhibidores de la esteroidogénesis, 2) fármacos dirigidos a la hipófisis, y 3) antagonistas del receptor de glucocorticoides (12). El consenso colombiano de enfermedad de Cushing recomienda el uso de pasireotide, ketoconazol, metirapona y osilodrostat como alternativas de tratamiento farmacológico en monoterapia. De las terapias disponibles en Colombia para el tratamiento de esta patología, se encuentran aprobadas la metirapona, el osilodrostat y el pasireotide. El ketoconazol, pese a que es ampliamente prescrito como uso no aprobado u *off-label*, no está aprobado para su uso en SC en Colombia, ni bajo la modalidad de medicamento UNIRS. También mencionan a la cabergolina en terapia combinada con cualquiera de las opciones ya mencionadas como segunda alternativa terapéutica cuando no hay respuesta a alguna de las opciones anteriores (1).

El SC se asocia con una atención en salud importante dada la carga de enfermedad que representa para el sistema de salud. Un estudio transversal llevado a cabo en los Estados Unidos y publicado en 2015 realizó una valoración de la carga económica de los pacientes con SC. De los pacientes de este estudio, el 30,5% tenía diabetes, el 22,5% trastornos psiquiátricos, el 21% infecciones, el 8,6% osteoporosis, el 8% enfermedad cardiovascular/accidente cerebrovascular y el 5,5% cálculos renales. El tratamiento del SC implica hospitalizaciones o atenciones por el servicio de urgencias observadas en más del 34 % de los pacientes, con un promedio de 19,8 visitas por consulta externa por paciente y hasta \$35 000 USD en total costos anuales, de los cuales \$31,395 USD fueron para costos médicos (13).

El diagnóstico de SC está asociado con consultas médicas frecuentes, pruebas diagnósticas y procedimientos, lo que lo hace complejo (1,2,7,10,11). Después del diagnóstico, los pacientes pueden ser sometidos a múltiples cirugías y requerir un seguimiento a largo plazo debido a la amenaza de recurrencia de la enfermedad. Estos factores, junto con la gestión de las

comorbilidades, aumentan el gasto de los recursos sanitarios y suponen una pesada carga económica para los pacientes, sus familias y los pagadores.

Truong y colaboradores en el 2014 publicaron un análisis de impacto presupuestal, en los Estados Unidos, entre las distintas alternativas terapéuticas para pacientes con SC, desde la perspectiva del tercer pagador, con un horizonte temporal de tres años, considerando valores del 2013. Los resultados del análisis mostraron que el pasireotide tiene un impacto de 0,0115 dólares por paciente por mes en el primer año, 0,0184 dólares en el segundo año y 0,0194 dólares en el tercer año (14). En este estudio se evaluaron dos escenarios para comprender las diferencias en los costos asociados con la introducción de pasireotide a la práctica clínica. Ambos escenarios evaluaron el impacto presupuestal incremental anual con y sin pasireotide.

El primer escenario de este estudio evaluó el impacto presupuestal del pasireotide desde la perspectiva de todo un plan de salud (impacto presupuestal total). Este escenario incluyó costos de procedimientos médicos, terapias farmacológicas, seguimiento, complicaciones quirúrgicas, comorbilidades para pacientes con control de la condición y sin él y eventos adversos. Los procedimientos incluyeron cirugía transesfenoidal, adrenalectomía bilateral, radioterapia y radiocirugía. Los medicamentos incluidos fueron pasireotide, mifepristona (indicada para controlar la hiperglucemia secundaria al hipercortisolismo en pacientes con SC – en Colombia no se cuenta con esta terapia para el SC), así como varios tratamientos no aprobados para esta indicación en los EE. UU. (ketoconazol, cabergolina, mitotane). El segundo escenario consideró únicamente los costos desde la perspectiva de una farmacia del plan de salud. Los autores concluyeron que el SC es una condición grave con comorbilidades debilitantes y costos sanitarios sustanciales cuando no se trata o no se controla adecuadamente. Además, la inclusión de pasireotide en el listado del plan de salud implica un impacto de 0.0115 USD por persona por mes en el escenario 1 y de 0.0257 por persona por mes en el escenario 2, lo que es considerado por los autores como un pequeño impacto en el presupuesto total del plan de salud o de farmacia (14).

Justificación

La información sobre impactos presupuestales en SC es escasa en la literatura. Probablemente, derivado de ser una enfermedad rara en la que la primera alternativa de tratamiento es la quirúrgica, lo que reduce aún más la cantidad de pacientes candidatos a terapia farmacológica. Es llamativo también que no hay literatura al respecto sobre las distintas terapias orales disponibles para el manejo de esta patología.

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia en el año 2018 publicó el Decreto 710 en el que estableció, en el artículo 2.8.12.7, que, en el caso de las enfermedades huérfanas, la evaluación económica para incorporación de nuevos medicamentos sólo comprenderá la clasificación de valor terapéutico y el análisis de impacto presupuestal (15). Por esta razón, para esta condición no aplica la realización de evaluaciones económicas. Cabe anotar que la Ley 1751 de 2015, en su artículo 11, consagró a las personas con enfermedades huérfanas, como sujetos de especial protección y establece que su atención en salud no puede estar limitada por restricciones administrativas o económicas, garantizando al tiempo las mejores condiciones de atención. Esto conlleva a repercusiones directas sobre el acceso a las terapias y cobertura de sus necesidades en salud (25).

Por ello se plantea un análisis de impacto presupuestal considerando únicamente las terapias orales inhibitoras de la esteroidogénesis disponibles en Colombia (ketoconazol, metirapona y osilodrostat). Dado que el pasireotide es un fármaco dirigido a la hipófisis cuando se ha demostrado la presencia de tumor hipofisiario, es decir, para la enfermedad de Cushing, no para el SC, no es una opción de tratamiento en caso de no encontrarse uno de estos (16). La cabergolina, de conformidad con el consenso colombiano de SC, queda relegada a manejo combinado una vez se demuestre que el paciente no ha respondido a la monoterapia con los otros medicamentos, tal como se mencionó previamente, por lo que no es un comparador relevante. La mifepristona no cuenta con aprobación de registro sanitario en Colombia para SC, aunque fue aprobada por la FDA fue para el tratamiento de hiperglicemia en pacientes adultos con SC que tienen diabetes o intolerancia a la glucosa, por lo que tampoco se considera dentro de este análisis. En la siguiente tabla se presenta el estado regulatorio de las terapias para el SC en Colombia.

Tabla 1. Estado regulatorio de las terapias para SC en Colombia y origen del SC que tratan

Medicamento	Estado regulatorio INVIMA para SC	Origen del SC
Ketoconazol	No aprobado	Adrenal
Metirapona	Aprobado	Adrenal
Osilodrostat	Aprobado	Adrenal
Cabergolina	No aprobado	Hipofisiario
Pasireotide	Aprobado	Hipofisiario
Mifepristona	No aprobado	Adrenal e hipofisiario

Fuente: Elaboración propia

La ausencia de análisis de impacto presupuestal que incluyan las terapias inhibitoras de la esteroidogénesis disponibles actualmente en Colombia para el tratamiento del SC a la fecha (tanto metirapona como osilodrostat fueron aprobadas en 2022 y 2023 respectivamente para SC por el INVIMA) hace que esta propuesta sea la primera que aborde esta temática en nuestro país y que sirva de insumo para la toma de decisiones.

En la siguiente tabla se muestran las terapias farmacológicas inhibitoras de la esteroidogénesis y de manejo oral del SC, con sus respectivas dosis, efectividades y eventos adversos. Cabe anotar que el ketoconazol, pese a que no cuenta con aprobación en Colombia, la práctica clínica habitual es usarlo como indicación *off-label* para esta condición.

Tabla 2. Fármacos para el tratamiento oral del SC adrenal.

Fármaco	Familia	Mecanismo de acción	Dosis	Efectividad	Efectos secundarios
Inhibidores de la esteroidogénesis					
Ketoconazol	Imidazol	Inhibe StAR, CYP11A1, CYP11B1, CYP17	400-1,200 mg/d	CLU normal en 50% Escape en 23%	Alt. gastrointestinales, aumento enzimas hepáticas, insuf. suprarrenal
Metirapona		Inhibe CYP11B1, CYP17, CYP11B2, CYP19	0.5-4.5 g/d	CLU normal en 43-76% Escape 19%	Hipertensión, hiperpotasemia, insuf. suprarrenal
Osilodrostat		Inhibidor potente de CYP11B1	2-30 mg dos veces al día	CLU normal en 66%	Náuseas, diarrea, hirsutismo, insuficiencia suprarrenal

CLU: Cortisol libre urinario. Tomado y adaptado de Espinosa de los Monteros-Sánchez et al, 2023(11)

Finalmente, en el entendido que el SC es una enfermedad huérfana / rara reconocida en Colombia (17), es importante conocer el impacto presupuestal que implica la adopción de las nuevas tecnologías disponibles en el país para el tratamiento de esta condición, dado el costo que representan y su necesidad de uso continuado en el tiempo.

Pregunta de investigación

Con base en lo anteriormente expuesto, se definió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el impacto presupuestal de la metirapona y el osilodrostat comparado con ketoconazol para el tratamiento del SC en adultos, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano?

Población	Intervención	Comparador	Tipo de estudio
Pacientes adultos (≥18 años) con diagnóstico de SC adrenal	Metirapona y Osilodrostat	Ketoconazol	Impacto presupuestal de financiar las intervenciones

Si bien, hay diferencias en la frecuencia de la enfermedad en hombres y mujeres, como previamente se mencionó, para efectos de este análisis no se contemplan análisis de subgrupos poblacionales dado que los estudios clínicos no han mostrado diferencias en eficacia y seguridad en estas dos poblaciones ni por grupos de edad.

No se incluyen en este análisis presupuestal los medicamentos que tienen acción directa sobre la hipófisis (cabergolina y pasireotide) dado que son fármacos que se utilizan cuando se ha establecido que el paciente tiene un tumor hipofisiario. Tampoco se incluye en este análisis a la mifepristona dado que no hace parte de la práctica clínica para SC y no tiene aprobación regulatoria en SC, tal como se mencionó previamente.

Terapias evaluadas

La práctica clínica habitual ha establecido que la terapia farmacológica de elección para SC, pese a no tener indicación aprobada en Colombia, es decir, se usa *off-label*, es el ketoconazol, dado que, anteriormente, no se contaba con ninguna otra alternativa de manejo farmacológico. Actualmente, se cuenta con dos terapias aprobadas. A continuación, se presenta una descripción de los tratamientos usados para esta condición (12):

Ketoconazol: El ketoconazol es un derivado antimicótico del imidazol, utilizado por primera vez para tratar el hipercortisolismo en 1983. A pesar de su eficacia para reducir los niveles de cortisol, el ketoconazol no está aprobado por la FDA para el tratamiento del CS y se ha utilizado sin autorización. La EMA aprobó el uso de ketoconazol en el tratamiento del SC en 2014, pero con fuertes advertencias de posible hepatotoxicidad. El ketoconazol inhibe el complejo de clivaje de la cadena lateral (proteína reguladora aguda esteroidogénica [StAR] y 20,22-desmolasa [CYP11A1]), CYP11B1 y 17 α -hidroxilasa/17,2-liasa (CYP17) en la corteza suprarrenal.

El ketoconazol es un potente inhibidor de CYP450 3A4 y presenta interacciones farmacológicas con todos los medicamentos que se metabolizan por la misma vía. Esto puede provocar un aumento de los efectos secundarios de los medicamentos, como la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad.

El estudio retrospectivo francés sobre los resultados del ketoconazol (FReSKO) evaluó a 200 pacientes tratados con dosis entre 200 y 1200 mg (mediana de 600 mg). Se alcanzó cortisol libre normal en orina de 24 horas en aproximadamente el 50% de los pacientes de una población seleccionada, con mejoría en el control glucémico, la hipertensión y la hipopotasemia. El tratamiento se interrumpió en el 20% de los pacientes como consecuencia de eventos adversos (EA). Las enzimas hepáticas aumentaron significativamente (quintuplicadas) en el 2,5% de los pacientes y se observó una elevación leve en el 13%. No se informó ninguna hepatitis mortal. Otros efectos secundarios comunes fueron molestias gastrointestinales en el 13% e insuficiencia suprarrenal en 5,4%.

Metirapona: La metirapona es una inhibidora de acción rápida de la enzima esteroide 11- β -monooxigenasa. Los niveles de cortisol comienzan a disminuir dentro de las 2 horas posteriores a la primera dosis. La metirapona tiene actividad predominante sobre CYP11B1 y un efecto inhibitor más débil sobre CYP17, 18-hidroxilasa (CYP11B2) y 19-hidroxilasa (CYP19).

La metirapona está aprobada por la EMA para el tratamiento del CS; sin embargo, la FDA sólo ha autorizado su uso para realizar pruebas de estimulación de ACTH con metirapona. La metirapona tiene varios efectos secundarios, incluida la acumulación de precursores mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales, lo que provoca hipertensión e hirsutismo. Un estudio reciente sobre el tratamiento con metirapona en CS de 31 pacientes tratados con una dosis mediana de 1 g de metirapona durante 9 meses mostró un rápido control del hipercortisolismo, sostenido por el 70% de los pacientes a los 12 y 24 meses. Durante el estudio no hubo efectos secundarios graves, sólo la mitad de las pacientes femeninas tuvieron hirsutismo y la presión arterial no se aumentó.

La evidencia de la eficacia de la metirapona en el tratamiento del síndrome de Cushing se demuestra en estudios prospectivos y retrospectivos, así como en series de casos e informes de casos individuales. Según los datos disponibles, el tratamiento con metirapona se asoció con un rápido inicio de acción y fue eficaz para reducir los niveles de cortisol y mejorar las características clínicas y/o bioquímicas y las comorbilidades de la enfermedad relacionadas con el cortisol.

En un estudio fase 3 prospectivo, la mediana de duración del tratamiento fue de 9 meses y la mediana de la dosis de metirapona en la última visita fue de 1000 mg (4 cápsulas). 25, 18, 13 y 6 pacientes, respectivamente, completaron 3, 6, 12 y 24 meses de tratamiento con metirapona. La metirapona tuvo un inicio de acción rápido y una eficacia sostenida, logrando la normalización del cortisol libre en orina (CLU) (resultado primario) en la mayoría de los pacientes tratados. Después del primer mes de tratamiento con metirapona, la reducción media de los niveles medios de CLU (mCLU) desde el inicio fue del -67 %;

después de 3 meses de tratamiento, hubo una reducción media desde el inicio del 70%. En particular, entre los pacientes con hipercortisolismo grave al inicio del estudio, la reducción media de los niveles de mCLU después del primer mes de tratamiento fue del 86 %. La normalización de mCLU se logró en el primer mes de tratamiento entre pacientes con hipercortisolismo leve, moderado y severo, mientras que el control de la secreción de cortisol se logró dentro de los 3 a 6 meses de tratamiento entre pacientes con hipercortisolismo muy severo. En el momento de la última visita, la mayoría de los pacientes tenían mCLU normalizado (independientemente de la gravedad del hipercortisolismo al inicio del estudio).

Osilodrostat: El osilodrostat es un inhibidor de la CYP11B1, que cataliza el paso final de la síntesis de cortisol. Osilodrostat también inhibe la aldosterona sintasa y disminuye la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial y aldosteronismo primario. Se espera que la inhibición enzimática aumente la ACTH y los niveles de precursores de cortisol, con un riesgo potencial posterior de hipertensión e hipopotasemia. Los efectos secundarios adicionales incluyen un aumento de andrógenos a través de una mayor actividad de CYP17 que puede provocar niveles elevados de testosterona e hirsutismo femenino.

Se realizó un ensayo clínico abierto de fase III, de 26 semanas de seguimiento, de ajuste de dosis de osilodrostat (2 mg/dos veces al día a 30 mg/dos veces al día), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que los pacientes elegibles continuaron con osilodrostat (n = 36) versus placebo (n = 35) hasta la semana 34. La dosis promedio fue de 7,3 mg de osilodrostat. Más pacientes que tomaron osilodrostat mantuvieron una mediana de UFC \leq LSN que aquellos en el grupo de placebo, sin aumento de la dosis del fármaco (86% frente a 29%; odds ratio 13,7, P <0,001). El sesenta y seis por ciento de los pacientes tenían una mediana de UFC \leq LSN en la semana 48. Los efectos secundarios más comunes fueron náuseas (42%), dolor de cabeza (34%) y fatiga (28%) e insuficiencia suprarrenal (28%). El hipocortisolismo y los eventos adversos relacionados con los precursores de las hormonas suprarrenales fueron del 51% y 42%, respectivamente.

No se consideran otras alternativas farmacológicas disponibles dado que son dirigidas específicamente a la hipófisis, dejando por fuera aquellos pacientes que tienen SC de origen distinto al hipofisiario, como el pasireotide, así como tampoco se incluye a la cabergolina en este análisis dado que es tratamiento de segunda línea y también dirigido a la hipófisis, adicionándose al de primera línea cuando es insuficiente para el control de la condición.

Las tecnologías evaluadas en este análisis, entonces, son tres, tal como se menciona en la pregunta de investigación. En la siguiente tabla se mencionan otras de sus características.

Tabla 3. Caracterización de las tecnologías para SC evaluadas.

Molécula	Grupo terapéutico	Forma farmacéutica	Presentación	Dosis	Indicación INVIMA	Con cargo a la UPC*
Ketoconazol	Anti-corticosteroide	Tableta	200 mg	400 – 1200 mg / día	Micosis profundas y superficiales causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol	No
Metirapona	Anti-corticosteroide	Cápsula blanda	250 mg	500 – 4000 mg / día	Alternativo para el manejo de pacientes con síndrome de cushing endógeno	No
Osilodrostat	Anti-corticosteroide	Tableta	1, 5 y 10 mg	2 – 30 mg / día	Tratamiento del síndrome de cushing endógeno en pacientes adultos que no son candidatos a cirugía o en quienes no se ha logrado la curación con el tratamiento quirúrgico	No

* Datos corroborados con la Resolución 2366 de 2023 del Ministerio de Salud y Protección Social [23]. **Fuente:** Elaboración propia

La perspectiva de este impacto presupuestal es la del sistema de salud colombiano al ser una enfermedad rara reconocida e incluido en el listado de enfermedades raras. Las dos tecnologías evaluadas son de alto costo y son cubiertas por el sistema de salud colombiano.

El horizonte temporal considerado para este análisis es de 3 años de acuerdo con las recomendaciones del Manual Metodológico para la Elaboración de Análisis de Impacto Presupuestal del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS (18).

Objetivos

General

Estimar el impacto presupuestal de incluir en el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC (PBSUPC) la metirapona y el osilodrostat como primera línea farmacológica para pacientes adultos con síndrome de Cushing adrenal en Colombia, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

Específicos

Determinar la población objetivo para ser tratada con terapia farmacológica en SC en Colombia.

Identificar y medir los eventos generadores de costos del comparador y las intervenciones: medicamentos, procedimientos y costo de eventos adversos.

Realizar el costeo de estos eventos para determinar los recursos requeridos para cada una de las terapias farmacológicas.

Validar la información recolectada y seleccionada para la elaboración del análisis de impacto presupuestal con expertos en la patología (endocrinólogos).

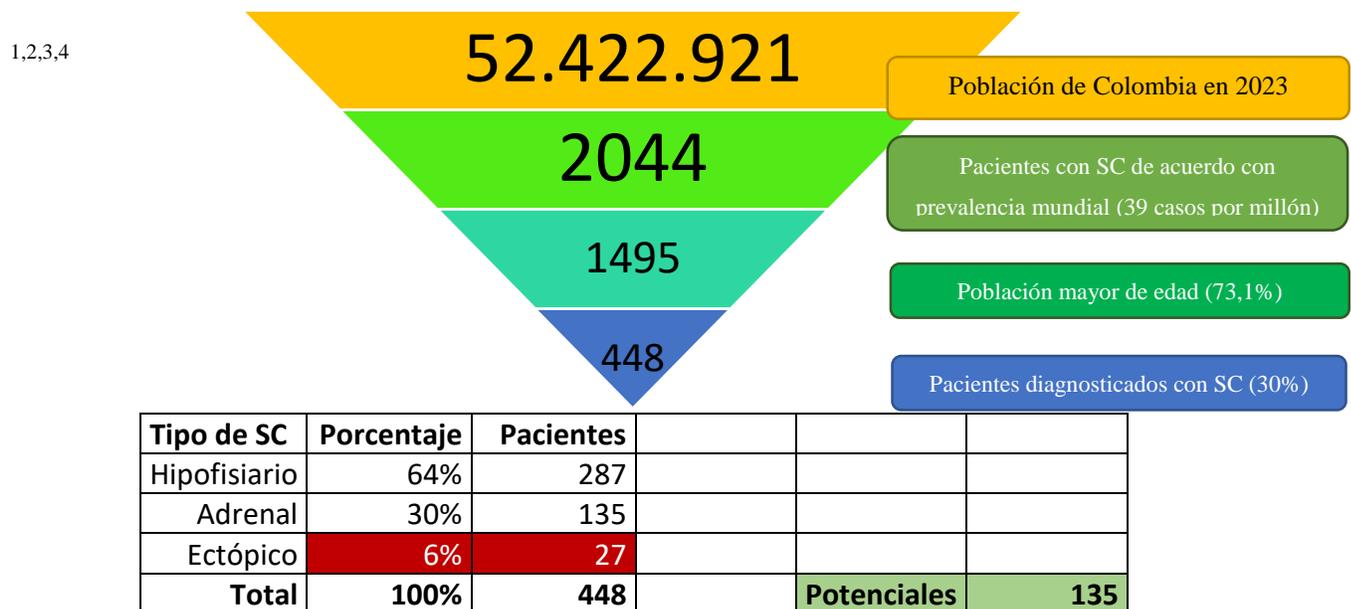
Establecer los escenarios futuros de adopción de los nuevos tratamientos del SC en Colombia una vez se incluyan la metirapona y el osilodrostat como alternativas terapéuticas para esta condición dentro de tecnologías de salud financiadas con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC).

Metodología

Para realizar la estimación del impacto presupuestal de la llegada de las dos nuevas tecnologías para el tratamiento del SC, se requiere seguir el camino establecido por el IETS en su Manual de Elaboración de Análisis de Impacto Presupuestal, que establece los siguientes pasos (18):

1. Definición de poblaciones

Definir y delimitar las poblaciones totales, con la enfermedad y la candidata a las terapias de acuerdo con la revisión bibliográfica. Estos datos se obtienen de las proyecciones de población del DANE, la población mayor de 18 años, que corresponde a la población sobre la cual se definieron los estudios clínicos de los medicamentos; la prevalencia de la enfermedad extraída de las fuentes identificadas en el planteamiento del problema da una medida de la población con esta condición; la tasa de diagnóstico de la patología; la clasificación de los distintos SC de acuerdo con lo reportado en la literatura establecerá cuántos pacientes son candidatos a tratamiento quirúrgico y cuántos a tratamiento médico.



¹ La población de Colombia se obtuvo de las proyecciones de población del DANE para el 2023. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>

² La prevalencia se tomó del Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos, de 2023 (1)

³ La población mayor de edad se obtuvo de las proyecciones de población del DANE para el 2023. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>

⁴ El porcentaje de pacientes diagnosticados con SC se obtuvo de la consulta a expertos.

De los 488 pacientes adultos con SC, se pueden subdividir de conformidad con las localizaciones de los tumores según las estadísticas internacionales reportadas. De estos, los que tienen un origen ectópico deben ser descartados debido a que las características tumorales que tienen estas masas. Por lo tanto, se tendrán en cuenta los de origen hipofisiario y adrenal.

Los pacientes con tumores hipofisarios deben ser llevados a cirugía como primera línea de tratamiento, porque es la única estrategia terapéutica con capacidad curativa, pero no todos los pacientes son aptos para la intervención, o por preferencias deciden no optar por la cirugía. Estos pacientes se manejan con los medicamentos aprobados para el SC hipofisiario

El potencial de pacientes, entonces, está representado por lo pacientes con SC adrenal.

Régimen	Afiliados	Porcentaje	Pacientes SC adrenal
Subsidiado	26.174.133	49,9%	67
Contributivo	23.467.303	44,8%	60
Especiales y excepción	2.219.895	4,2%	6
No afiliados	561.590	1,1%	1
Total	52.422.921	100%	135

Los 135 pacientes se distribuyen de acuerdo con los regímenes de salud a los que pertenecen. De estos pacientes incluidos en el análisis, se considera que la patología no tiene barreras de acceso dado que es una enfermedad huérfana que está reconocida por el Ministerio de Salud y Protección Social y, por lo tanto, los pacientes diagnosticados con esta patología están amparados por la ley 1392 de 2010 (25) y deben recibir el tratamiento médico que requieren.

2. Medición de atenciones médicas

Se extrajeron los CUP de atenciones médicas relacionadas con el SC adrenal con el fin de establecer los eventos generadores de costos de los pacientes que están diagnosticados con SC. Esto se validó con el endocrinólogo experto en hipófisis. Los costos se obtienen del Manual Tarifario ISS 2001 + 30% hasta el 2012 y posteriormente con el incremento anual de IPC hasta el 2023.

Tabla 4. Identificación atenciones en salud en pacientes con SC adrenal

CUPS	Tecnología (medicamento, procedimiento, programa, prueba diagnóstica, entre otros)	Cantidad al año	Cantidad por 3 años
904807	CORTISOL LIBRE EN ORINA DE 24 HORAS	4	12
904103	HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA	4	12
904806	CORTISOL (DOS MUESTRAS AM-PM) [SÉRICO]	4	12
904805	CORTISOL DIFERENTES MUESTRAS [SALIVAL]	4	12
903605	IONOGRAMA [CLORO SODIO POTASIO Y BICARBONATO O CALCIO]	4	12
903856	NITRÓGENO UREICO [EN SANGRE]	2	6
903895	CREATININA EN SUERO U OTROS FLUIDOS	2	6
903868	TRIGLICERIDOS	2	6
903815	COLESTEROL DE ALTA DENSIDAD	2	6
903817	COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD [LDL] AUTOMATIZADO	2	6
903818	COLESTEROL TOTAL	2	6
903426	HEMOGLOBINA GLICOSILADA AUTOMATIZADA	4	12
904904	HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES ULTRASENSIBLE	1	3
904921	TIROXINA LIBRE	1	3
903804	ALBUMINA EN ORINA DE 24 HORAS	1	3
903866	TRANSAMINASA GLUTÁMICO-PIRÚVICA [ALANINO AMINO TRANSFERASA]	4	12
903867	TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA [ASPARTATO AMINO TRANSFERASA]	4	12
903833	FOSFATASA ALCALINA	2	6
902209	HEMOGRAMA III (HEMOGLOBINA HEMATOCRITO RECUENTO DE ERITROCITOS ÍNDICES ERITROCITARIOS LEUCOGRAMA RECUENTO DE PLAQUETAS ÍNDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGÍA ELECTRÓNICA) AUTOMATIZADO	2	6
904101	SOMATOMEDINA C [FACTOR I DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA O IGF-1]	2	6
903706	VITAMINA D 25 HIDROXI TOTAL [D2-D3] [CALCIFEROL]	2	6
895100	ELECTROCARDIOGRAMA DE RITMO O DE SUPERFICIE SOD	2	6
881202	ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	0,5	1,5

883102	RESONANCIA MAGNÉTICA DE BASE DE CRÁNEO O SILLA TURCA	0,66	2
879391	TOMOGRFÍA COMPUTADA DE TÓRAX EXTENDIDO AL ABDOMEN SUPERIOR CON SUPRARRENALES	1	3
879301	TOMOGRFÍA COMPUTADA DE TÓRAX	1	3
890344	CONSULTA DE CONTROL O DE SEGUIMIENTO POR ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA	4	12
890328	CONSULTA DE CONTROL O DE SEGUIMIENTO POR ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA	2	6
890384	CONSULTA DE CONTROL O DE SEGUIMIENTO POR ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA	6	18

Fuente: Elaboración del autor

Cabe anotar que todos estos eventos generadores de costos, o atenciones médicas, son iguales para las tres tecnologías a analizar, lo que determinará las diferencias será el precio del medicamento utilizado. De igual manera los eventos adversos derivados del uso de cada terapia aportarán al costo total. Estos eventos adversos se calculan con base en el perfil de seguridad de cada una de las moléculas que se extraen de los estudios fase 3.

3. Costeo de los tratamientos médicos

Se realizó, en primer lugar, con un endocrinólogo experto en el manejo de esta patología, el costeo con metodología de caso tipo para la identificación, medición y valoración de eventos generadores de costo, en concordancia con lo establecido por el IETS en los documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud (19). Posteriormente, y siguiendo la metodología propuesta por el IETS en el Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal (18), se extrajeron los precios de cada una de las terapias (actual y nuevas) de los datos reportados del SISMED durante el año 2023. Debe tenerse en cuenta las dosis recomendadas y la periodicidad de toma de los diferentes medicamentos. Esto último derivado de los consensos para el tratamiento de SC, que a su vez recogen las recomendaciones posológicas de los estudios clínicos (11,20–22). Al ser un rango variable de dosis, es importante identificar en SISMED las ventas reportadas en el canal institucional en unidades y valores, obtener el promedio ponderado de las unidades vendidas y obtener el valor del miligramo para cada intervención, lo que permite comparar las dosis promedio ponderadas para cada terapia.

La determinación de los precios de los medicamentos arriba mencionados se realizó siguiendo la siguiente metodología.

1. Se descargaron de la página oficial de SISPRO (https://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPM CadenaComercializacionCircu2yPA_028_2_2.aspx), los archivos públicos con los precios reportados de los medicamentos durante todos los meses del 2023.
2. Se utilizaron los siguientes filtros en el orden que aparecen listados:
 - a. Rol del actor: 1. Elabora o importa el medicamento
 - b. Tipo de operación: Operación de venta
 - c. Tipo de transacción: Transacción primaria institucional
 - d. Principio activo: Ketoconazol, Metirapona y Osilodrostat
 - e. Forma farmacéutica: Tableta, Tableta con o sin recubrimiento, sin clasificar, cápsula blanda
 - f. Unidad de factura: Presentación comercial
3. Se corroboraron las cantidades de unidades farmacéuticas por presentación comercial, de acuerdo con el Número de expediente sanitario del medicamento y el consecutivo registrado de la presentación comercial. Toda esta Información que se puede obtener de la página del INVIMA, en el enlace de consulta de registros (https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp), ingresando por grupo de medicamentos, el número de expediente correspondiente.
4. Se cuantifican los miligramos (unidad mínima de concentración) de cada uno de los medicamentos por presentación comercial al obtener los miligramos de cada unidad farmacéutica (cápsula o tableta) y multiplicarlos por la cantidad de unidades farmacéuticas que hay en cada presentación comercial.
5. Se obtiene el valor promedio de cada presentación comercial al dividir el valor total facturado entre la totalidad de unidades facturadas.
6. Se calcula el precio por unidad mínima de concentración (mg) al dividir al valor del numeral cinco entre la cantidad miligramos que se obtuvieron en el numeral 4.
7. Se multiplica la cantidad de miligramos por presentación comercial (numeral 4) por la totalidad de unidades facturadas para obtener el total de los miligramos vendidos en el mes por cada uno de las presentaciones y medicamentos.

8. Se ponderan los valores de los miligramos vendidos por cada una de las presentaciones para cada medicamento por la participación del mercado que tuvo para así lograr el precio ponderado del miligramo del medicamento durante el mes.
9. Se ponderó, finalmente, el precio por miligramo de cada uno de los medicamentos teniendo en cuenta la variación mensual de las unidades y el valor total facturados, y con ese valor se determinó el precio anual del tratamiento con cada uno de los medicamentos.

En los anexos pueden verse los resultados de esta metodología para la obtención de los costos de los medicamentos de este análisis.

Tabla 5. Identificación de costos de las intervenciones y el comparador

Tipo	ATC	Presentación	Dosis diaria (mg)	Dosis acumulada (mg)	Precio promedio ponderado del mg*	Precio anual por paciente (COP)
KETOCONAZOL TABLETA	H02CA03	200 mg	800	292.000	0.93 COP	271.560
METIRAPONA TABLETA	V04CD01	250 mg	1000	365.000	331.2 COP	120.888.000
OSILODROSTAT TABLETA	H02CA02	5 mg	7	2.555	213.750 COP	546.131.250
OSILODROSTAT TABLETA	H02CA02	1 mg				

Fuente: Elaboración del autor. En la tabla se utilizan las dosis medianas que fueron usadas en los estudios clínicos de los medicamentos. * Datos extraídos de SISMED.

4. Identificación, medición y cuantificación de los eventos adversos de los tratamientos

Se obtuvieron los eventos adversos de cada una de las terapias de los resultados de seguridad de los estudios clínicos (20,22). Para efectos de este análisis, se incluyeron los adversos reportados en las fichas técnicas de los medicamentos. En las tablas 3, 4 y 5 se pueden ver estos eventos para cada una de las terapias analizadas.

Tabla 6. Eventos adversos reportados de ketoconazol

Clasificación de órgano o sistema	Frecuencia						Evento adverso
	Muy frecuente	Frecuente	Infrecuente	Raro	Muy raro	Desconocido	
Sangre y sistema linfático			X				Trombocitopenia
Sistema inmune			X				Condiciones alérgicas, incluyendo choque anafiláctico, reacción

							anafilactoide, reacción anafiláctica y angioedema
Sistema endocrino		X					Insuficiencia adrenal
Metabolismo y nutrición						X	Intolerancia al alcohol, anorexia, incremento del apetito
Alteraciones psiquiátricas						X	Insomnio, nerviosismo
Sistema nervioso			X				Cefalea, mareo, somnolencia
						X	Aumento de presión intracraneal, parestesias
Alteraciones oculares						X	Fotofobia
Respiratorio, torácico y mediastinales						X	Epistaxis
Gastrointestinales		X					Náusea, dolor abdominal, diarrea y vómito
						X	Dispepsia, flatulencia, decoloración de la lengua, boca seca y disgeusia
Alteraciones hepatobiliares	X						Pruebas de función hepática alteradas
					X		Hepatotoxicidad severa, incluyendo ictericia, hepatitis, necrosis hepática, cirrosis, falla hepática que requiere trasplante o conduce a la muerte
Piel y tejido celular subcutáneo		X					Rash y prurito
			X				Urticaria y alopecia
						X	Fotosensibilidad, eritema multiforme, dermatitis, eritema, xerodermia
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo						X	Mialgia y artralgia
Alteraciones de la mama y el sistema reproductivo						X	Alteraciones menstruales, azoospermia, disfunción eréctil, ginecomastia
Alteraciones generales y en el sitio de administración			X				Fatiga/astenia
						X	Pirexia (fiebre)
						X	Edema periférico y malestar
Paraclínicos	X						Elevación de enzimas hepáticas
			X				Disminución de conteo plaquetario
						X	Disminución transitoria de testosterona

Fuente: Elaboración del autor. Los eventos adversos se clasifican según órganos y sistemas. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Dentro de los grupos de órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

Tabla 7. Eventos adversos reportados de metirapona

Clasificación de órgano o sistema	Frecuencia						Evento adverso
	Muy frecuente	Frecuente	Infrecuente	Raro	Muy raro	Desconocido	
Sangre y sistema linfático						X	Leucopenia, anemia y trombocitopenia
Sistema endocrino	X						Insuficiencia adrenal (12%)
Metabolismo y nutrición	X						Disminución del apetito (18%)
		X					Hipokalemia (8%)
Sistema nervioso	X						Cefalea (26%) y mareo (16%)
		X					Sedación
Alteraciones vasculares	X						Hipertensión (14%)
		X					Hipotensión (6%)
Gastrointestinales	X						Náuseas (38%), dolor abdominal (14%) y diarrea
		X					Vómito
Alteraciones hepatobiliares						X	Elevación de enzimas hepáticas
Piel y tejido celular subcutáneo	X						Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones, prurito y urticaria
		X					Hirsutismo y acné
						X	Alopecia
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo	X						Artralgia
		X					Mialgia
Infecciones e infestaciones						X	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Alteraciones generales y en el sitio de administración	X						Fatiga (36%) y edema periférico (12%)

Fuente: Elaboración del autor. Los eventos adversos se clasifican según órganos y sistemas. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Dentro de los grupos de órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

Tabla 8. Eventos adversos reportados de osilodrostat

Clasificación de órgano o sistema	Frecuencia						Evento adverso
	Muy frecuente	Frecuente	Infrecuente	Raro	Muy raro	Desconocido	
Sistema endocrino	X						Insuficiencia adrenal (51%)
Metabolismo y nutrición	X						Hipokalemia y disminución del apetito
Sistema nervioso	X						Cefalea (34%) y mareo
		X					Síncope

Alteraciones cardiacas		X					Taquicardia
Alteraciones vasculares	X						Hipotensión
Gastrointestinales	X						Náuseas (42%), vómito (22%) dolor abdominal y diarrea
Piel y tejido celular subcutáneo	X						Erupción, hirsutismo y acné en mujeres
		X					Hirsutismo y acné en hombres
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo	X						Artralgia y mialgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	X						Fatiga (28%) y edema periférico (21%)
		X					Malestar
Paraclínicos	X						Aumento de testosterona en sangre, aumento de corticotropina en sangre
		X					Prolongación de QT en el EKG y aumento de las transaminasas

Fuente: Elaboración del autor. Los eventos adversos se clasifican según órganos y sistemas. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Dentro de los grupos de órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

5. Reunión con expertos

Se consultó con un endocrinólogo experto en hipófisis para verificar si corresponde a la realidad de la práctica clínica, así como para validar su percepción sobre las nuevas terapias y la factibilidad y facilidad para su formulación y uso dado que ambas deben ser prescritas a través de la plataforma MIPRES al no estar incluidas dentro del Plan Básico de Salud – PBS.

6. Construcción del escenario futuro

En la tabla 6 se plantea un escenario futuro de penetración del mercado de las dos tecnologías objeto de este análisis en función del conocimiento de parte del cuerpo médico de la disponibilidad de las terapias, así como del costo de cada una de ellas y se proyecta a tres años su comportamiento de conformidad con lo establecido por el IETS. Para efectos de este análisis se tuvieron en cuenta

las proyecciones que ha establecido uno de los laboratorios farmacéuticos importador de alguna de estas terapias.

Tabla 9. Participación de mercado de las terapias para SC adrenal

	Medicamento	Año 1	Año 2	Año 3
		Participación de mercado	Participación de mercado	Participación de mercado
Escenario actual	Ketoconazol	100%	100%	100%
	Osilodrostat	0%	0%	0%
	Metirapona	0%	0%	0%
Escenario futuro	Ketoconazol	90%	80%	70%
	Osilodrostat	7%	14%	20%
	Metirapona	3%	6%	10%

Fuente: Elaboración del autor.

7. Cuantificación de los impactos presupuestales

Con base en la participación de mercado planteado en el punto anterior, los precios por UMC de cada uno de los medicamentos y las dosis anuales de ellos, se calculó el impacto presupuestal en el escenario propuesto. En la tabla 7 se muestran los costos en salud de la introducción de estas terapias y se observa el incremento, en porcentaje, de los recursos en salud utilizados para el manejo de esta condición. Se incluyeron también incrementos del IPC para el año 2 y el 3 del 7,16%, que ha sido el incremento de este indicador en el último año corrido.

Resultados y conclusiones

En la tabla 10 se muestran los valores en salud de la introducción de las dos nuevas moléculas en la PBSUPC para los tres años, de acuerdo con los pacientes previamente definidos y los precios de las moléculas en SISMED.

Tabla 10. Impacto presupuestal de las intervenciones en SC adrenal

Medicamento	Escenario actual			Escenario futuro		
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 1	Año 2	Año 3
Costo Ketoconazol	\$ 36.660.600,00	\$ 39.285.498,96	\$ 42.098.340,69	\$ 33.130.320,00	\$ 31.428.399,17	\$ 29.624.758,26
Costo Metirapona	--	--	\$ -	\$ 483.552.000,00	\$ 1.036.348.646,40	\$ 1.943.464.616,59
Costo Osilodrostat	--	--	\$ -	\$ 4.915.181.250,00	\$ 11.119.450.702,50	\$ 16.932.699.529,77
Costo conjunto del	\$ 36.660.600,00	\$ 39.285.498,96	\$ 42.098.340,69	\$ 5.431.863.570,00	\$ 12.187.227.748,07	\$ 18.905.788.904,62
Impacto presupuestal (%)	--	--	--	14.816,6	31.022,2	44.908,6

Fuente: Elaboración del autor.

Del ejercicio anterior, se observa que el ingreso de las dos tecnologías implica un impacto presupuestal positivo, con un incremento porcentual cerca de los 15.000% para el primer año y hasta cerca del 45.000% al final del periodo.

La introducción de las nuevas terapias para el tratamiento del SC adrenal, si bien son más efectivas que la alternativa terapéutica actual, también trae como consecuencia económica que generan un gran esfuerzo financiero para el sistema de salud colombiano, dado principalmente por el osilodrostat.

El incremento en el valor de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) para poder pagar el uso de estas terapias en el primer año es de 103,6 pesos, en el segundo de 232,5 pesos y en el tercero de 360.6 pesos, teniendo como supuesto que se mantiene la misma población que se tuvo en cuenta

para este análisis, es decir, 52.422.921 personas. Este dato obtenido del cociente entre el costo del conjunto y la población.

A la fecha no se han publicado estudios de impacto presupuestal en SC que incluyan a la metirapona y el osilodrostat, por lo que este análisis sería el primero de su tipo y lo que no permite hacer más comparaciones y análisis adicionales. Sin embargo, un análisis de costo-efectividad publicado en 2016 por autores suecos, en el que se evaluó únicamente a ketoconazol y metirapona, encontró que el ketoconazol tenía costos y efectividad similares en comparación con la metirapona. Los resultados de los análisis realizados dieron lugar posteriormente a la inclusión del ketoconazol en el sistema de reembolso sueco. Dado que ambos medicamentos se reembolsan en Suecia, los médicos tienen la opción de adaptar individualmente el tratamiento a cada paciente según sea necesario, sin restricciones de costes. No obstante, al ser un estudio de estas características, no puede extrapolarse a otros países debido a las diferencias en los sistemas de salud.

En relación con el estudio de impacto presupuestal ya publicado de pasireotide en SC hipofisiario por Truong y colaboradores (14), si bien es un primer acercamiento, este estudio evalúa las nuevas tecnologías aprobadas por la agencia regulatoria colombiana en SC adrenal, metirapona y osilodrostat. El pasireotide está aprobado también para su uso en Colombia en SC hipofisiario, por lo que no es comparable directamente con las moléculas para SC adrenal. El pasireotide, a diferencia de las tecnologías evaluadas, se administra de manera parenteral una vez al mes y, por ser para el tratamiento de este tipo de SC, que es más frecuente que el de origen adrenal, seguramente en un ejercicio parecido al que se hizo en este análisis, el impacto presupuestal tendría un valor incluso mayor que el que se obtuvo con las moléculas de este análisis. Por último, el incremento en la UPC, tal como se mencionó previamente, es un valor pequeño por persona, por diluirse el costo del conjunto por la población del país, datos que son muy parecidos a los que obtuvieron en este estudio.

Dados los resultados de este impacto presupuestal, es recomendable que se evalúe por parte del cuerpo médico experto en el tratamiento de esta patología si la opción de escalonar los pacientes de la terapia actual a las siguientes puede ser viable, debido a que en vista de los altos costos, pudiera ser clínica y financieramente responsable plantear el escenario terapéutico en el que se

dejen las terapias más costosas para pacientes que no responden adecuadamente o presentan eventos adversos con las terapias menos costosas. Lo anterior, porque es posible que la carga económica que representan estas nuevas terapias se convierta a futuro en una barrera para el acceso al tratamiento.

Limitaciones

Se carece de costeos de eventos adversos de las terapias que nutran el ejercicio, pese a que se identificaron. Si bien, los estudios clínicos fase 3 de las nuevas tecnologías muestran que tanto el osilodrostat como la metirapona tienen eventos adversos similares en calidad y cantidad, siendo los más frecuentes para el osilodrostat la disminución del apetito, artralgia, fatiga, náuseas, cefalea, mareo e insuficiencia adrenal; mientras que para la metirapona fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, cefalea, hipertensión arterial, insuficiencia adrenal y edema periférico (20,22).

Todos los eventos adversos causarán un mayor consumo de recursos en los escenarios planteados que, a su vez, elevarían aún más el gasto en salud de esta patología, que será aún mayor cuanto más severos o graves sean dichos eventos adversos.

Relacionado con lo anterior, es importante anotar que los estudios clínicos incluyeron como desenlaces secundarios los cambios en calidad de vida a través del cuestionario CushingQoL, donde ambas tecnologías demostraron una mejoría similar en estos puntajes; no obstante, no se encontraron estudios de desenlaces reportados por pacientes en SC. Las mejorías de este tipo de puntajes de calidad de vida específicos para patologías dejan ver que los pacientes que las padecen disminuyen el uso de recursos de los sistemas de salud por mejoría de su estado de salud que requiere menos inversión en consultas médicas, dispositivos médicos o medicamentos.

Finalmente, Colombia no ha establecido un umbral, ni en pesos ni en porcentaje, para decidir si las nuevas tecnologías aprobadas en el país deberían ser cubiertas o no por el sistema de salud, porque si bien los valores en que aumentaría la UPC para poder cubrir estas tecnologías en cada uno de los años se ven pequeños al detallarlos por persona, en el consolidado, implican gastos importantes en salud.

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.

Referencias

1. Abreu-Lomba A, Rojas García W, Guzmán Perlaza F, Tovar Cortés H, Pinzón Tovar A, Syro Moreno L, et al. Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2023 Sep 22;10(3).
2. Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):170.
3. Clayton RN. Cardiovascular complications of Cushing's syndrome: Impact on morbidity and mortality. *J Neuroendocrinol*. 2022 Aug 28;34(8).
4. Scherthaner-Reiter MH, Siess C, Micko A, Zauner C, Wolfsberger S, Scheuba C, et al. Acute and Life-threatening Complications in Cushing Syndrome: Prevalence, Predictors, and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Apr 23;106(5):e2035–46.
5. Verónica Araya A, Liberman C, Munizaga C, Pineda P, Barberán M, Cordero F, et al. Combination of High Prevalence Sign/Symptom Pairs: An Approach to the Diagnosis of Cushing's Syndrome. In: *Adrenal Glands - The Current Stage and New Perspectives of Diseases and Treatment [Working Title]*. IntechOpen; 2022.
6. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2023 Apr 25;329(16):1386–98.
7. Nieman LK. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;1526–40.
8. Laugesen K JJPISH. Fifteen-year nationwide trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur J Endocrinol*. 2019;267–73.
9. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020 Sep;49(3):347–55.
10. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):e12–22.
11. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Cuevas-Ramos D, Espinosa-Cárdenas E, Hinojosa-Amaya JM, Reza-Albarrán AA, Navas-Minero CE, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Cushing. Actualidades y posicionamiento del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*. 2023 Jul 12;10(91).
12. Hinojosa-Amaya JM, Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Medical Management of Cushing's Syndrome: Current and Emerging Treatments. *Drugs*. 2019 Jun 17;79(9):935–56.
13. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Burden of Illness, Annual Healthcare Utilization, and Costs Associated with Commercially Insured Patients with Cushing Disease in The United States. *Endocrine Practice*. 2015;21(1):77–86.

14. Truong HL, Nellesen D, Ludlam WH, Neary MP. Budget impact of pasireotide for the treatment of Cushing's disease, a rare endocrine disorder associated with considerable comorbidities. *J Med Econ.* 2014 Apr 11;17(4):288–95.
15. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Diario Oficial de la República de Colombia. 2018. Decreto 710 de 2018. Por el cual se modifican unos artículos del Título 12 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social en relación con la evaluación de tecnologías para propósitos de control de precios de medicamentos nuevos.
16. Food and Drug Administration (FDA). Food and Drug Administration. 2012. p. 1–27 FDA-Approved Drugs.
17. Ministerio de Salud y Protección de Colombia. Resolución 023 de 2023. Por medio de la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas - raras. 2023. p. 1–42.
18. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2014. p. 1–28 Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal.
19. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. 2014. p. 1–91 Documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud.
20. Nieman LK, Boscaro M, Scaroni CM, Deutschbein T, Mezosi E, Driessens N, et al. Metyrapone Treatment in Endogenous Cushing's Syndrome: Results at Week 12 From PROMPT, a Prospective International Multicenter, Open-Label, Phase III/IV Study. *J Endocr Soc.* 2021 May 3;5(Supplement_1):A515–A515.
21. Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, Simeoli C, Di Paola N, Pivonello C, et al. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Dec 8;11.
22. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J, Shimatsu A, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):748–61.
23. Björstad Å, Schmid R, Roser B. The Cost-Effectiveness of Ketoconazole Versus Metyrapone for the Treatment of Cushing's Syndrome in a Swedish Setting. *Value in Health.* 2016 Nov; 19(7): A347–A766.
24. Congreso de Colombia. Ley estatutaria 1751 de 2015. Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones. 2015. p. 1–13.
25. Congreso de Colombia. Ley 1392 de 2010. Por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores. 2010. p. 1–6.

Anexo 1.

Registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación y temporalmente no comercializados vigentes o en trámite de renovación INVIMA de los medicamentos para el tratamiento del SC adrenal

Principio activo	Registro Sanitario	Expediente	Nombre comercial	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Titular del registro sanitario
Ketoconazol	2021M-007485-R4	24579	Ketoconazol	Activo	Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberacion farmaco	Caja por 10 tabletas	Micosis superficiales y mucocutáneas causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol en las siguientes patologías tinea capitis, foliculitis por malassezia y candidiasis mucocutánea crónica cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos	TECNOQUIMICAS S.A.
Ketoconazol	2017M-0005478-R1	19959770	Fungisterol®	Activo	Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberacion farmaco	Caja por 250 tabletas	Tratamiento de infecciones micóticas sistémicas, en los que ha fallado o es intolerante otras terapias: blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, cromomicosis, y paracoccidioidomicosis	BIOQUIFAR PHARMACEUTICA S.A.
Ketoconazol	2022M-0000377-R3	19918847	Ketoconazol	Activo	Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberacion farmaco	Caja por 300 tabletas	Tratamiento de infecciones micóticas sistémicas, en los que ha fallado o es intolerante otras terapias: blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, cromomicosis, y paracoccidioidomicosis	LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
Metirapona	2022M-0020799	20152673	Metopirone®	Activo	Cápsula blanda	Caja por 50 cápsulas	Alternativo como prueba diagnóstica para la insuficiencia de acth y en el diagnóstico diferencial del síndrome de cushing acth-dependiente. - alternativo para el manejo de pacientes con síndrome de cushing endógeno.	HRA PHARMA RARE DISEASES
Osilodrostat	2023M-0020850	20194528	Isturisa®	Activo	Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberacion farmaco	Caja por 60 tabletas	Tratamiento del síndrome de cushing endógeno en pacientes adultos que no son candidatos a cirugía o en quienes no se ha logrado la curación con el tratamiento quirúrgico.	RECORDATI RARE DISEASES COLOMBIA SAS
Osilodrostat	2023M-0020854	20194275	Isturisa®	Activo	Tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberacion farmaco	Caja por 60 tabletas	Tratamiento del síndrome de cushing endógeno en pacientes adultos que no son candidatos a cirugía o en quienes no se ha logrado la curación con el tratamiento quirúrgico.	RECORDATI RARE DISEASES COLOMBIA SAS

Anexo 2.

Formato de la parametrización de la información de precios de medicamentos a partir de SISMED

PA consolidado	Clasificación F.F/V.A	Unidad presentación comercial	Cantidad unidades farmacéuticas	Unidad farmacéutica	Cantidad concentración	Unidad concentración	Cantidad total PA	ATC	UMC	Cantidad total PA vendida	Unidad total PA vendida
Ketoconazol	Tableta / vía oral	Tableta	250	Tabletas/caja	200	mg	50.000	J02AB02	mg	836.734.000	19.330
Metirapona	Cápsula / vía oral	Cápsula	50	Cápsulas/caja	250	mg	12.500	V04CD01	mg	287.500	24
Osilodrostat	Tableta / vía oral	Tableta	60	Tabletas/caja	1	mg	60	H02CA02	mg	21.120	352
Osilodrostat	Tableta / vía oral	Tableta	60	Tabletas/caja	5	mg	300	H02CA02	mg	10.500	35

Anexo 3.

Formato del cálculo de los precios promedio ponderados por UMC de los medicamentos evaluados

PA consolidado	Clasificación F.F/V.A	UMC	Valor mínimo ponderado	Valor promedio ponderado	Valor máximo ponderado	Cantidad total PA
Ketoconazol	Tableta / vía oral	mg	0,84	0,93	1,04	836.734.000
Metirapona	Cápsula / vía oral	mg	331,2	331,2	331,2	287.500
Osilodrostat	Tableta / vía oral	mg	213.750	213.750	213.750	31.620

Anexo 4.

Formato del cálculo de los precios de medicamentos a partir de SISMED

PA consolidado	Clasificación F.F/V.A	UMC	Valor mínimo (COP)	Valor promedio (COP)	Valor máximo (COP)	Participación del mercado	Cantidad total PA (mg)
Ketoconazol	Tableta / vía oral	mg	0,84	0,93	1,04	99,962%	836.734.000
Metirapona	Cápsula / vía oral	mg	331,2	331,2	331,2	0,034%	287.500
Osilodrostat	Tableta / vía oral	mg	213.750	213.750	213.750	0,004%	31.620