Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Análisis de impacto presupuestal de somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento en Colombia

Reporte N° 149

Mayo de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Romano Gómez, Giancarlo. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud.

Ávila Reina, Adriana. Economista Senior. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud.

Agradecimientos

Céspedes Salazar, Camila. Endocrinóloga pediatra. Hospital San Ignacio. Centro de Endocrinología Pediátrica y del Adolecente CENPA SAS, Bogotá-Colombia.

Rojas García, William. Jefe de Cardiología Clínica y Medicina Interna. Fundación San José.

Lammoglia Hoyos, Juan Javier. Endocrinólogo pediatra. Centro Medico de la Sabana.

Entidad que solicita la evaluación

Este análisis de impacto presupuestal se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Convenio de Asociación 312 de 2015.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este análisis de impacto presupuestal.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Romano Gómez, Giancarlo. Ávila Reina, Adriana. Análisis de impacto presupuestal de somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

Introducción 7
1. Tecnologías evaluadas 8

1.1. Tratamiento actual 8
1.2. Tecnología evaluada 9

2. Insumos y métodos 12

2.1. Perspectiva 12
2.2. Horizonte temporal 12
2.3. Población total 12
2.4. Población objeto de análisis 12
2.5. Tratamientos 17
2.6. Métodos de costeo y costos 19

3. Modelo 21

3.1. Datos del modelo 21
3.2. Escenarios 21

4. Resultados 23

4.1. Impacto por escenarios 23
4.2. Análisis de sensibilidad 24

Referencias bibliográficas 26
Anexos 27

Lista de abreviaturas y siglas

AIP:	Análisis de impacto presupuestal.
CADTH:	Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud).
DHC:	Deficiencia en la hormona del crecimiento.
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado.
GPC:	Guía de práctica Clínica.
HC:	Hormona del crecimiento humano.
IETS:	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
MSPS:	Ministerio de Salud y Protección Social.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
POS:	Plan Obligatorio en Salud.
SGSSS:	Sistema General de Seguridad Social en Salud.
SISMED:	Sistema de Información de Precios de Medicamentos.
SISPRO:	Sistema Integral de Información de la Protección Social.
ST:	Síndrome de Turner.

Resumen

Tecnologías evaluadas	Somatropina
Población	Infantes entre 4 y 18 años de edad con déficit de la hormona del crecimiento en Colombia.
Perspectiva	La perspectiva del presente AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia.
Horizonte temporal	El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.
Costos incluidos	– Costo promedio ponderado de la somatropina en Colombia. – Costo de la dosis representativa de somatropina de un niño y una niña promedio con déficit de la hormona del
Fuente de costos	– Precios de la somatropina en sus diferentes CUM reportados por SISMED
Escenarios	Escenario 1: Dado que la tecnología tiene efectividad decreciente en el tiempo se postula un escenario de adopción de 100% de la tecnología. Escenario 2: Debido a que hay barreras de implementación logísticas, administrativas y presupuestales se propone un escenario alternativo con niveles de adopción de 50% en el primer año, 75% en el segundo y 100% en el tercero.
Resultados	El gobierno nacional deberá hacer un esfuerzo financiero entre 25.9 y 27.3 mil millones COP en el primer año de adopción de la somatropina como tecnología para el tratamiento del DHC y de 26.5 y 27.3 mil millones en cada uno de los dos años siguientes, asumiendo que a totalidad de las infantes con DHC se les suministra el medicamento.

Introducción

La deficiencia en la Hormona del Crecimiento (DHC) es una afección que se caracteriza por la ausencia parcial o total de la HC detectable en suero o plasma. El déficit de la HC puede presentarse de forma aislada o asociado con otras insuficiencias hipofisarias, que por lo general se trata de un déficit aislado (1). La HC humana es producida por la glándula pituitaria. La forma sintética se llama somatropina (hormona de crecimiento humano recombinante).

La HC es esencial para el crecimiento normal en los niños, impulsa el crecimiento por acción directa sobre las placas de crecimiento y por la producción de factores de crecimiento similares a la insulina (especialmente IGF-1), principalmente en el hígado. La HC también tiene importantes efectos sobre el metabolismo de las proteínas, lípidos e hidratos de carbono, no sólo durante la infancia, pero también a lo largo de la vida adulta. El retraso del crecimiento en niños puede ser un resultado de la deficiencia de la hormona del crecimiento, cuya etiología puede ser congénita o adquirida, aunque en la mayoría de los niños la causa es desconocida (idiopática)(2).

El propósito de este análisis de impacto presupuestal (AIP) es estimar el esfuerzo financiero necesario en Colombia en un horizonte temporal de tres años, para la adopción de la somatropina como tratamiento de problemas de déficit de hormona del crecimiento en personas menores de 18 años.

1. Tecnologías evaluadas

1.1. Tratamiento actual

Actualmente la Somatropina no se encuentra cubierta por el Plan Obligatorio de Salud (POS) y no existe ninguna otra tecnología empleada en la indicación evaluada. Sin embargo, los infantes que reciben tratamiento con HC requieren revisión periódica por pediatras y endocrinólogos pediátricos, entre otros. El tratamiento del DHC con somatropina depende de la condición del niño, su edad al momento del diagnóstico y las indicaciones autorizadas en los planes de beneficios o que están disponibles para su uso en la práctica. El tratamiento de DHC en Colombia con somatropina puede caracterizarse así[1]:

1. Existe un problema de subdiagnóstico de la condición de DHC, asociado por lo general a diagnóstico tardío a edades promedio de 8-10 años, con alta variabilidad y no es infrecuente encontrar diagnósticos tardíos a los 12-14 años. El diagnóstico temprano de la DHC y del ST es de crucial importancia debido a que se mejora la probabilidad de alcanzar la estatura genética potencial del paciente.

2. Los niños con déficits severos de HC se diagnostican relativamente a temprana edad. Los infantes con déficits parciales, que son más difíciles de diagnosticar, generalmente se diagnostican de manera tardía. La causa del DHC introduce elementos de variabilidad en la edad de diagnóstico: los déficits congénitos se diagnostican relativamente temprano; si el déficit es aislado, estos casos suelen identificarse oportunamente cuando hay seguimiento pediátrico apropiado de los infantes.

3. No es infrecuente que se identifiquen casos de DHC por consideraciones distintas a la talla baja como pueden ser anemia e hipoglicemia, entre otros. En el caso de DHC adquirido, la edad de diagnóstico y tratamiento es muy variable.

4. Existen algunas barreras de acceso al tratamiento con somatropina del DHC en Colombia, debido a que este medicamento no está incluido en el plan de beneficios POS.

---

[1] Esta caracterización se basa en la consulta a los expertos clínicos Drs. Camila Céspedes, William Rojas y Jaime Lammoglia. Para mayor información consúltese el Acta No. XXX de 23-09-2015.

5. Una vez se cuenta con un diagnóstico confirmado de DHC, el inicio del tratamiento depende si el diagnóstico es oportuno o tardío. En el primer caso, cuando se determina que infantes menores a 4 años se encuentran a dos o más desviaciones estándar de la talla promedio, el tratamiento comienza a los 4 años. En el segundo caso, cuando el diagnóstico se realiza a edades de 8 o más años, el tratamiento comienza de manera inmediata.

6. El horizonte temporal del tratamiento con somatropina de DHC varía entre 8 y 14 años, dependiendo de si el diagnóstico es temprano y oportuno o es tardío.

7. En el caso de DHC adquirido, la edad de tratamiento es muy variable. Para el apropiado tratamiento de DHC adquirido se requiere previamente que el paciente tenga remisión total respecto del factor causal o la patología de base que originó el DHC y el tratamiento puede comenzar incluso hasta dos años después de la remisión.

No hay eventos adversos asociados al uso de la somatropina para el tratamiento de DHC que tengan impactos importantes en los costos del tratamiento. Eventos como la hipertensión intracraneal, la formación de anticuerpos y deslizamiento epifisiario capital pueden tener consecuencias importantes en los costos de tratamientos pero su probabilidad de ocurrencia es extremadamente baja.

1.2. Tecnología evaluada

La hormona recombinante del crecimiento humano (somatropina) es una proteína fabricada, casi idéntica a la forma principal de la hormona de crecimiento humana de origen natural, que estimula el crecimiento lineal y esquelético, la estatura (3). El objetivo principal del tratamiento con HC recombinante para niños con GHD es normalizar la estatura durante la infancia, para que pueda alcanzar una estatura adulta lo más cercana posible a su potencial genético, esto es, semejante a la de los padres para cuando tenga un desarrollo maduro alrededor de 25 años de edad. La administración de HC se lleva a cabo habitualmente en el hogar por el paciente mismo o un familiar, después de ser entrenado, por inyección subcutánea, utilizando cualquiera de los dispositivos con o sin aguja, dispositivos que por lo general son suministrados por las compañías farmacéuticas en lugar de jeringa y aguja de libre disposición. La HC se administra generalmente por vía subcutánea en dosis entre 23-39 microgramos/kg o 0.7 a 1.0 mg/m^2 diariamente (2,4); la dosis de tratamiento se modifica de acuerdo con la respuesta de crecimiento del paciente y se recomienda medir los niveles de IDF-1 e IGFBP-3 en cada control. La Sociedad Británica de Endocrinología Pediátrica y Diabetes (BSPED, por sus siglas en inglés) recomienda vigilancia del crecimiento y monitoreo de los factores de crecimiento

insulínico IGF-1 y protéico IGFBP-3 en cada una de las citas de seguimiento y evaluación del cumplimiento de los objetivos de crecimiento del niño con una frecuencia de entre 3 y 6 veces al año (4).

Existen varias presentaciones de somatropina (compañía farmacéutica entre paréntesis) para uso en DHC:

- Humatrope (Eli Lilly)
- Saizen (Serono)
- Nutropin (Roche)
- Norditropin (Novo Nordisk)
- Genotropin (Pfizer)
- Omnitrope (Sandoz)
- Serostim (Serono)
- Zomacton (Ferring Pharmaceuticals).

Este medicamento se encuentra en diversas formas farmacéuticas, de dosificación, presentación comercial. En la Tabla 1 se describen las principales características de los medicamentos disponibles en Colombia, de acuerdo con los registros sanitarios INVIMA y que presenta transacciones de compra y venta en el SISMED.

Tabla 1. Descripción de la tecnología de intervención: Somatropina.

CUM	Principio Activo	Nombre Comercial	ATC	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Consideraciones especiales*, especificaciones de cobertura en el plan de beneficios
19938613-1	Somatropina	GROWTROPIN	H01AC01	Solución Inyectable	GROWTROPIN AQ 16 U /2 ML INYECTABLE	Mujeres menores de 18 años con restricción del creciemiento por ST.	No se encuentra en el plan de beneficios. <u>Contraindicaciones:</u> Hipersensibilidad a la somatropina o a los excipientes; no debe usarse si hay evidencia de actividad de tumor; no debe usarse en la promoción del crecimiento de niños con epífisis cerradas; no debe usarse si hay insuficiencia
19972058-1	Somatropina	GENOTROPIN	H01AC01	Solución Inyectable	GENOTROPIN 12MG 36 UI POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE	Mujeres menores de 18 años con restricción del creciemiento por ST.	
19972058 - 2	Somatropina	GENOTROPIN	H01AC01	Solución Inyectable	GENOTROPIN 12MG 36 U I POLVO PARA RECONSTITUIR A	Mujeres menores de 18 años con restricción del	

CUM	Principio Activo	Nombre Comercial	ATC	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Indicación	Consideraciones especiales*, especificaciones de cobertura en el plan de beneficios
					SOLUCION INYECTABLE	creciemiento por ST.	respiratoria aguda o enfermedades similares. Pacientes con enfermedad crítica aguda debida a complicaciones después de la cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal o trauma accidental múltiple, o aquellos con insuficiencia respiratoria aguda (1,10). Precauciones: Puede inducir resistencia a la insulina; puede generar hipertensión intracraneana. Los niños deben ser valorados respecto de obstrucción de las vías aéreas altas, apnea del sueño o infección respiratoria y obesidad (10).
20027185 - 2	Somatropina	OMNITROPE	H01AC01	Solución Inyectable	OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10MG/1 5ML	Mujeres menores de 18 años con restricción del creciemiento por ST.	
210242 - 1	Somatropina	BIO TROPIN	H01AC01	Solución Inyectable	BIO TROPIN 12 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR	Mujeres menores de 18 años con restricción del creciemiento por ST.	
228038 - 1	Somatropina	GENOTROPIN	H01AC01	Solución Inyectable	GENOTROPIN 5 3 MG 16 U I POLVO PARA INYECCION	Mujeres menores de 18 años con restricción del creciemiento por ST.	
228038 - 2	Somatropina	GENOTROPIN	H01AC01	Solución Inyectable	GENOTROPIN 5 3 MG 16 U I POLVO PARA INYECCION	Mujeres menores de 18 años con restricción del creciemiento por ST.	
19945475 - 2	Somatropina	NORDITROPIN	H01AC01	Solución Inyectable	NORDITROPIN R SIMPLEXX TM 10 MG/1 5 ML	Mujeres menores de 18 años con restricción del creciemiento por ST.	
20027185 - 1	Somatropina	OMNITROPE	H01AC01	Solución Inyectable	OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10MG/1 5ML	Mujeres menores de 18 años con restricción del creciemiento por ST.	
20044186 - 1	Somatropina	JINTROPIN	H01AC01	Solución Inyectable	JINTROPIN AQ 15 UI/5 MG/3ML CARTUCHO	Mujeres menores de 18 años con restricción del creciemiento por ST.	

Fuente: elaboración propia con base en información reportada en SISMED.

La duración del tratamiento depende de la edad de inicio del mismo, la evolución del paciente, entre otros factores. De acuerdo con (2,4,5), la duración del tratamiento puede oscilar entre 8 y 14 años.

2. Insumos y métodos

A continuación se presenta los hallazgos y estimaciones sobre los parámetros del modelo (población, tratamiento y costos), también se presentan los métodos utilizados para llegar a los datos propuestos:

2.1. Perspectiva

La perspectiva del presente AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia.

2.2. Horizonte temporal

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

2.3. Población total

La población base de la AIP son hombre y mujeres menores de 18 años.

2.4. Población objeto de análisis

La población objeto de análisis son pacientes con edades comprendidas entre 4 y 18 años con DHC. Se tomó este rango de edades por cuanto el tratamiento de DHC con somatropina se recomienda inicie a los 4 años y finalice cuando se haya logrado el objetivo de crecimiento propuesto, el que generalmente termina con el desarrollo óseo entre los 18 y 25 años de edad.

Para calcular el número de personas que componen la población objetivo se realizó una búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) nacionales e internacionales y de literatura especializada que reporten tasas de prevalencia e incidencia de DCH.

- **Población con la condición de salud (etapa 2)**

  - Hallazgos en Guías

En la bases de datos las Guías de Práctica Clínica de la página web del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) se constató que el MSPS aún no ha producido ninguna guía sobre problemas relacionados con el crecimiento en infantes o personas menores de 18 años. Sin embargo, se buscaron Guías de Práctica Clínica internacionales, siguiendo los términos de búsqueda clinical OR guidelines OR growth hormone deficiency en LILACS; PUBMED y Google Académico. Los resultados se reseñan en la Tabla 2.

Tabla 2. Guías de Práctica Clínica en deficiencia de la hormona del crecimiento.

GUÍA LOCAL			
Título	**Fuente - Año**	**Autor(es)**	**Información**
No existente	No existente	No existente	No existente
GUÍAS INTERNACIONALES			
Título	**Fuente - Año**	**Autor(es)**	**Información**
Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children	Nationa Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal guidance 188. Disponible en http://www.nice.org.uk/guidance/ta188, May 2010	Nationa Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Prevalencia: 1 caso por cada 3500 a 4000 infantes de 2-12 años. Alrededor de 50% de los infantes con DHC la causa es desconocida (idiopática).
Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment 2010; Vol. 14: No. 42	A Takeda, K Cooper, A Bird, L Baxter, GK Frampton, E Gospodarevskaya, K Welch and J Bryant	Prevalencia: a) UK: 1 caso por cada 3800 nacimientos. b) Bélgica: 1 caso por cada 5600 nacimientos. Origen de la DHC: Desconocido 41% Congénito 20% Adquirido 35% Incidencia: a) Dinamarca: Hombres: 2.3 casos por cada 100.000 habitantes. Mujeres: 1.7 casos por cada 100.000 habitantes. Diferencia estadísticamente significativa con CI 95%. b) Incidencia 2-3 veces mayor en hombres que en mujeres. c) Alrededor de 3% de los afectados también tienen un hermano con DHC.

Fuente: elaboración propia.

- Revisión de literatura

Se realizó una búsqueda de literatura especializada en las siguientes bases de datos y estrategias de búsqueda:

1. LILACS:
   Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: tw:(growth hormone deficiency OR prevalence OR incidence in children) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND mj:("Human Growth Hormone") AND limit:("humans" OR "child" OR "infant") AND type:("article"))

2. PUBMED:
   Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: (("growth hormone"[MeSH Terms] OR ("growth"[All Fields] AND "hormone"[All Fields]) OR "growth hormone"[All Fields]) AND ("deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields])) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms]) OR (("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND (Guideline[ptyp] AND (hasabstract[text] AND "loattrfree full text"[sb]) AND "2010/07/15"[PDat] : "2015/07/13"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

3. Google Académico:
   Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: growth hormone deficiency or prevalence or incidence and children

Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Revisión de literatura especializada.

Título	Fuente - Año	Autor(es)	Información
Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986–2001	European Journal of Endocrinology (2004) 151 67–72	M Thomas, G Massa, M Craen, F de Zegher, J P Bourguignon, C Heinrichs, J De Schepper, M Du Caju, G Thiry-Counson y M Maes	Prevalencia: Bélgica: 1 caso por cada 5600 nacimientos. Origen de la DHC: Desconocido 41% Congénito 20% Adquirido 35% Mayor prevalencia e incidencia en hombres que en mujeres.

Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review	Clinical Pharmacology: Advances and Applications 2010:2 111–122	Christina Southern Reh Mitchell E Geffner	Incidencia: 1 caso por cada 4000/10000 infantes.

Fuente: elaboración propia.

Por último, se realizó una búsqueda de literatura especializada sobre información de incidencia y prevalencia de DHC en Colombia, que no arrojo resultados, en las siguientes bases de datos y estrategias de búsqueda:

1. LILACS:
   Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: deficiencia AND hormona AND creciemiento OR infantes OR niños OR colombia AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))

2. PUBMED:
   Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: (("growth hormone"[MeSH Terms] OR ("growth"[All Fields] AND "hormone"[All Fields]) OR "growth hormone"[All Fields]) AND ("deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields])) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms]) AND (("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) AND ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields])) AND (Guideline[ptyp] AND (hasabstract[text] AND "loattrfree full text"[sb]) AND "2010/07/15"[PDat] : "2015/07/13"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

3. Google Académico:

   Prevalencia OR incidencia OR frecuencia OR tasa OR proporción OR porcentaje OR morbilidad + deficiencia de hormona del creciemiento + Colombia,

   - Búsqueda de reportes en SISPRO

Se consultó la base de datos SISPRO para establecer los registros de personas atendidas por el sistema de salud colombiano a quienes se les ha diagnosticado DHC y para conocer la carga de la enfermedad, de acuerdo con los filtros de la Tabla 4.

Tabla 4. Filtros de búsqueda SISPRO para DHC

Codigos CIE10	Nombre	Frecuencia reportada
E.23	Hipofunción y otros desordenes de la glándula hiposifiaria, incluye deficiencia de hormona del crecimiento.	459

Fuente: elaboración propia.

Se reportan 459 usuarios (pacientes) con DHC atendidos a lo largo del año 2014. De estos casos no es posible determinar cuántos son nuevos y cuántos corresponden a identificados previamente. Lo que constituye una limitación de esta fuente de información.

- **Discusión y decisión**

Con base en la literatura consultada, la información sobre prevalencia del déficit de hormona del crecimiento reportada es muy variable, pues el rango de prevalencia oscila entre 1/30000 y 1/3480 niños (6), (ver Tabla 5).

Tabla 5. Incidencia del déficit de hormona del crecimiento en niños

	NICE a/	Thomas et al. 2004 b/	Takeda et al.
Mínima	1/4000	1/30000	
Intermedia	1/3500	1/5600	1/3800
Máxima		1/3480	

Fuente: elaboración propia con base en (2,4–6).
a/ Niños y niñas de 2-14 años, por cada 1.000 nacimientos.
b/ El desorden de DHC es 2-3 veces mayor en niños que en niñas.

De acuerdo con esta información se calcularon tres posibles poblaciones objetivo para Colombia con DHC. Una con la tasa mínima de prevalencia (1/4000), una con una tasa de prevalencia intermedia (1/3500) y otra con una tasa de prevalencia máxima (1/3000) teniendo como población de base la totalidad de las personas con entre 5 y 19 años, según la distribución quinquenal de edades que realiza el DANE. Este ejercicio arroja una población objetivo estimada entre 3.233 y 4.310 personas con DHC en Colombia en 2014 (ver Tabla 6). El cálculo no tiene en cuenta las diferentes prevalencias entre niños y niñas.

Tabla 6. Estimación de la población objetivo con Deficiencia de hormona del crecimiento en Colombia, 2014

Prevalencia	Niños	Niñas	Total
Mínimo (1/4000)	1,652	1,581	3,233
Intermedia (1/3500)	1,888	1,807	3,694
Máxima (1/3000)	2,202	2,108	4,310

Fuente: elaboración propia con base en DANE: Estimaciones de población 1985-2005 y proyecciones de población 2005-2020 nacional y departamental desagregado por área, sexo y grupos quinquenales de edad.

Por último, en la plantilla de cálculo de AIP que maneja el IETS, que incluye población afiliada al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, se calcula que el número de pacientes con DHC en Colombia es de 3.385 individuos con edades entre 4 y 18 años, dada una prevalencia de 1 en 3.500 personas y teniendo en cuenta su distribución por edades simples.

Al contrastar las diferentes fuentes de información, se puede considerar que la información suministrada por SISPRO es la menos precisa debido a problemas de identificación y discriminación de los casos nuevos de los ya existentes. Los datos de la Tabla 6 y los datos de la plantilla IETS calculados a partir de las incidencias reportadas en la literatura, producen estimativos más confiables y similares unos de otros, en la medida en que se tienen en cuenta las dinámicas de la población colombiana y su permanente actualización estadística. Sin embargo, los cálculos de la Tabla 6 a) están basados en grupos de edad quinquenales que comprenden edades de 5 a 19 años, cuando la recomendación clínica para el tratamiento del DHC establece que el rango apropiado de edad para su tratamiento con somatropina es de 4 a 18 y b) dado lo anterior, puede haber problemas de sobre o subestimación de la población objetivo. Por ello, para el propósito de este estudio se toma la población objetivo calculada por la plantilla del IETS de 3.385 casos.

2.5. Tratamientos

La hormona recombinante del crecimiento humano (somatropina) es una proteína fabricada, casi idéntica a la forma principal de la hormona de crecimiento humana de origen natural que puede estimular el crecimiento lineal y esquelético, la estatura (5). La GPC actual de NICE recomienda que el tratamiento con HC para los infantes con DHC ha de comenzar en la edad más temprana posible, para impulsar el crecimiento (2). Algunos pacientes con retraso profundo del crecimiento y el desarrollo pueden comenzar el tratamiento antes que aquellos que son diagnosticados más tarde. El objetivo principal

del tratamiento con HC recombinante para niños con GHD es para normalizar la estatura durante la infancia para que pueda alcanzar una estatura adulta «normal», esto es, semejante a la de los padres para cuando tenga un desarrollo maduro alrededor de 25 años de edad. La Sociedad Británica de Endocrinología Pediátrica y Diabetes (BSPED por sus siglas en inglés) recomienda 3 o 6 veces al mes vigilancia del crecimiento y monitorear los factores de crecimiento insulínico IGF-1 y protéico IGFBP-3 en cada una de las citas de seguimiento y evaluación del cumplimiento de los objetivos de crecimiento del niño (3).

La HC se administra generalmente por vía subcutánea en dosis entre 23-39 microgramos/kg al día o 0,7 a 1,0 mg/m^2 diariamente (2,3); la dosis de tratamiento se modifica de acuerdo con la respuesta de crecimiento del paciente y se recomienda medir los niveles de IDF-1 e IGFBP-3 en cada control. El tratamiento para DHC dura en promedio entre 8 y 14 años, dependiendo de la edad de inicio del paciente.

Una vez que se inicia el tratamiento, los pacientes deben ser controlados regularmente y su respuesta al tratamiento debe ser evaluado. En la Tabla 7 se describen la tecnología bajo estudio.

Tabla 7. Descripción de las tecnologías de intervención.

Tipo de tecnología	Nombre de tecnología	Descripción (unidades, frecuencia, tiempo)
Tecnologías evaluadas	Somatropina	Dosis: 23–39 mcg/kg diarios o 0.7-1.0 mg/m^2 diarios (2,3,7). Frecuencia: Diaria. Duración: En promedio entre 8 y 14 años, dependiendo de la edad de inicio del paciente.
Tecnologías complementarias	No las hay	No aplica
Eventos adversos	Somatropina	Puede inducir resistencia a la insulina; puede generar hipertensión intracraneana. Los niños deben ser valorados respecto de obstrucción de las vías aéreas altas, apnea del sueño o infección respiratoria y obesidad; retención de líquidos, como edema periférico; rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesias; en infantes son frecuentes las reacciones cutáneas (10).

		Frecuencia de eventos: la incidencia de las reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada, edad de los pacientes y, posiblemente, está relacionada inversamente con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento (10).
Eventos evitados	Somatropina	No aplica.

Fuente: elaboración propia con base en (2,3,7).

2.6. Métodos de costeo y costos

Precio promedio por Microgramo. De acuerdo con los registros SISMED para el año 2014, el valor máximo de la somatropina para esa fecha fue 32.83 pesos colombianos (COP), el mínimo de 21.11 COP y el valor promedio de 24.83 COP[2] por microgramo.

De acuerdo con el Instructivo para la Implementación de los Patrones de Crecimiento de la OMS en Colombia para Niños, Niñas y Adolescentes de 0 a 18 Años (7) y en consonancia con los estándares internacionales, en Colombia se considera que un infante tiene bajo peso para la edad si éste se ubica 2 o más desviaciones estándar del promedio para la edad. Siguiendo las pautas del instructivo se puede construir la relación de peso según la edad por género de los infantes que presentan problemas de crecimiento y su distribución etaria (Tabla 8).

Tabla 8. Peso para la edad
(En kg)

Edad (años)	Niños	Niñas	Distribución Etaria Niños (%)	Distribución Etaria Niñas (%)
4	12,43	11,97	5,61	5,58
5	13,90	13,29	5,94	5,91
6	15,48	14,65	6,23	6,20
7	17,03	16,17	6,34	6,28
8	18,75	17,98	6,37	6,37
9	20,51	20,12	6,38	6,34
10	22,53	22,69	6,56	6,53
11	24,82	25,58	6,72	6,70
12	27,95	28,89	6,78	6,81
13	31,74	31,69	6,97	6,95

[2] Los detalles de este cálculo pueden consultarse en el Anexo 1.

14	35,70	33,97	7,24	7,26
15	9,41	35,28	7,33	7,37
16	42,11	36,28	7,18	7,24
17	44,10	36,75	7,17	7,24
18	45,29	36,80	7,17	7,22

Fuente: elaboración propia con base en (7).

Para el cálculo del costo que representa tratar a un paciente promedio con DHC con somatropina se precisa determinar una dosis representativa. Puesto que la dosis recomendada en las GPC para el tratamiento de DHC es de 23-39 microgramos/kg diarios según el paciente, para el cálculo de la dosis representativa se utilizó la dosis media, esto es, 31 microgramos/kg por día. El cálculo de la dosis representativa está dado por las siguientes fórmulas,

1. Dosis por peso según edad i:

$$d_{ig} = p_{ig} \cdot \bar{d}$$

2. Dosis representativa:

$$DR_g = \sum_{i=4}^{18} d_{ig} \cdot e_i$$

Donde $i = 4, \dots, 18$ son las edades de los infantes; g es el género del infante, niña o niño; d_{ig} es la dosis de somatropina correspondiente a la edad i en el género g; p_{ig} es el peso del infante en la edad i en el género g; $\bar{d}$ es la dosis media recomendada de 31 microgramos/kg por día; e_i es la participación de cada edad dentro del total de infantes con edades entre 4 y 18 años, que pondera la dosis de cada edad según la participación de dicha edad en el total de la población objetivo y DR_g es la dosis representativa del género g. Aplicando estas fórmulas con la información contenida en la Tabla 8 se obtienen las siguientes dosis representativas: 875.32 microgramos/kg por día para los niños y 811.52 microgramos/kg por día para las niñas.

El costo de tratar a un individuo promedio en función del género oscila entre 18.482,00 y 28.736,76 COP para un niño y entre 17.131,19 y 26.642,20 COP para una niña por día (Tabla 9)

Tabla 9. Costo medio diario de tratar a un individuo en función del género
(Por día, en COP de 2014)

	Niños	Niñas
Mínimo	18.482,00	17.131,19
Promedio	21.734,19	20.150,04
Máximo	28.736,76	26.642,20

Fuente: elaboración propia con base en la Tabla 8 y precios reportados por SISMED.

3. Modelo

3.1. Datos del modelo

El Manual para la Elaboración de Análisis de Impacto Presupuestal del IETS propone que se pueden plantear escenarios por adopción de la tecnología o por participación en el mercado. En la medida en que la somatropina no es parte del POS para la indicación DHC y con su adopción no se reemplaza ninguna tecnología, no es posible generar escenarios de análisis de impacto presupuestal con base en la participación de mercado del medicamento en consideración. En consecuencia, los escenarios se definen mediante niveles de adopción de la somatropina en menores con edades comprendidas entre 4 y 18 años de edad con deficiencia de crecimiento asociado a HC.

3.2. Escenarios

De acuerdo con el tratamiento de niños con la hormona del crecimiento genera tanto un aumento en la estatura de los niños como numerosas mejoras en el metabolismo de los tratados a largo plazo (8). Un comienzo tardío del tratamiento con somatropina disminuye los beneficios del mismo de forma importante por lo se recomienda que el paciente comience el tratamiento tan pronto cuente con un diagnóstico confirmado y satisfaga los requerimientos médicos para su apropiado tratamiento. En consecuencia, es posible considerar que los beneficios de esta tecnología tengan lugar de forma generalizada en la población objetivo.

Así, los escenarios se basan en los beneficios de corto y largo plazo que genera el tratamiento con este medicamento. Adicionalmente, si se pretende lograr un objetivo de maximización de la costo - efectividad de la somatropina en pacientes con DHC, resulta necesario un único escenario de adopción de 100% de la tecnología desde el primer año. De no ser así, no se estarían aprovechando los recursos de forma eficiente y se estaría en

una situación de uso sub-óptimo de los recursos presupuestales, dado que la tecnología tiene efectividad decreciente en el tiempo, por cuanto al pasar el tiempo a los pacientes les es cada vez más difícil lograr los objetivos de crecimiento con base en la terapia.

Sin embargo, debido a que hay barreras de implementación tanto logísticas como administrativas, presupuestales y teniendo presente las consideraciones previas, es posible proponer un escenario alternativo con niveles de adopción de 50% en el primer año, 75% en el segundo y 100% en el tercero. Dicho esto, los parámetros del modelo se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Parámetros del modelo

Población Objetivo:	3.385			
Costo total tratamiento(s) actual (por persona al año):	N.A.			
Dosis del medicamento (dosis representativa con base en dosis media de 31 microgramos/kg por día)	Niños: 875,32 microgramos/kg por día Niñas: 811,52 microgramos/kg por día			
Costo total tratamiento(s) nuevo (por persona al año):	Niños: 875,32 microgramos/kg por día Niñas: 811,52 microgramos/kg por día			
Peso para la edad en kg:			Distribución Etaria	
	Edad (años)	Niños	Niñas	Niños (%)	Niñas (%)
	4	12,43	11,97	5,61	5,58
	5	13,90	13,29	5,94	5,91
	6	15,48	14,65	6,23	6,20
	7	17,03	16,17	6,34	6,28
	8	18,75	17,98	6,37	6,37
	9	20,51	20,12	6,38	6,34
	10	22,53	22,69	6,56	6,53
	11	24,82	25,58	6,72	6,70
	12	27,95	28,89	6,78	6,81
	13	31,74	31,69	6,97	6,95
	14	35,70	33,97	7,24	7,26
	15	9,41	35,28	7,33	7,37
	16	42,11	36,28	7,18	7,24
	17	44,10	36,75	7,17	7,24
	18	45,29	36,80	7,17	7,22
Precio por microgramo (en COP):	Mínimo: 21.11 Promedio: 24.83			

	Máximo: 32.83	
Costo promedio total tratamiento nuevo (por persona al año):	Niños: 7.932.981,39 Niñas: 7.354.765,18	
Escenarios de adopción de la tecnología:	Escenario 1: Año 1: 100% Año 2: 100% Año 3: 100%	Escenario 2: Año 1: 50% Año 2: 75% Año 3: 100%

Fuente: elaboración propia con base en las Tabla 8 y 9 y en precios reportados por SISMED.

4. Resultados

Los resultados del análisis de impacto presupuestal para los escenarios planteados, se presentan en la Tabla 11, para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional deberá hacer un esfuerzo financiero entre 25.9 y 27.3 mil millones de acuerdo con los supuestos antes descritos.

Tabla 11. Resultados del análisis de impacto presupuestal de la adopción de la somatropina para el tratamiento de infantes en edades entre 4 y 18 años con déficit de hormona del crecimiento (en COP de 2014 ajustados por inflación)

Tratamiento Nuevo	
El nuevo esquema de tratamiento evaluado es: -SOMATROPINA	
Costo de Tratamiento Nuevo para el año 1	**Impacto Presupuestal (Tto Nuevo - Tto Actual año 1)**
$ 25.893.303.110,09	$ 25.893.303.110,09
Costo de Tratamiento Nuevo para el año 2	**Impacto Presupuestal (Tto Nuevo - Tto Actual año 2)**
$ 26.582.008.212,29	$ 688.705.102,20
Costo de Tratamiento Nuevo para el año 3	**Impacto Presupuestal (Tto Nuevo - Tto Actula año 3)**
$ 27.297.761.177,36	$ 715.752.965,07

Fuente: elaboración propia con base en plantilla de análisis de impacto presupuestal IETS.

Esta situación implica que realizar un esfuerzo financiero incremental de 688,7 millones y de 715,8 millones de COP en el segundo y tercer año respectivamente, correspondientes a incrementos de 2.7% por año.

4.1. Impacto por escenarios

Como ya se ha mencionado se plantearon dos escenarios, uno con adopción total e inmediata de la tecnología y otro con adopción gradual de 50% en el primer año, 75%

en el segundo y 100% en el tercero. El esfuerzo financiero que habría de realizar el gobierno bajo estas dos consideraciones se presenta en la Tabla 12.

Tabla 12. Resultados del análisis de impacto presupuestal de la adopción de la somatropina para el tratamiento de niñas en edades entre 4 y 18 años con déficit de hormona del crecimiento según escenarios de adopción
(En COP de 2014 ajustados por inflación)

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 100%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 50%
$ 25.893.303.110,09	$ 12.946.651.555,05
Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 2	**Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 2**
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 100%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 75%
$ 688.705.102,20	$ 6.989.854.604,17
Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 3	**Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 3**
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 100%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 100%
$ 715.752.965,07	$ 7.361.255.018,14

Fuente: elaboración propia con base en plantilla de análisis de impacto presupuestal IETS.

Si bien el esfuerzo financiero requerido en el segundo escenario (de adopción escalonada) es menor en el primer año, de hecho la mitad, en el primer escenario todo el impacto del esfuerzo financiero se absorbe de manera inmediata en el primero año. Desde una perspectiva fiscal de uso de los recursos, es más difícil asumir el primer escenario que el segundo, sin embargo dado que la dilación en el tiempo del tratamiento de DHC hace más difícil el logro de los objetivos de crecimiento de los pacientes e incrementa los costos de tratamiento, se hace necesario ponderar y balancear los beneficios en salud asociados a la rápida adopción de la tecnología con los costos de uso fiscal de los recursos implicados en su adopción.

4.2. Análisis de sensibilidad

Un análisis de sensibilidad se presenta en la Tabla 13. Los resultados de ejercicios de análisis de sensibilidad del impacto presupuestal de la adopción de la somatropina para el tratamiento del DHC muestran que tal impacto el escenario 1 puede oscilar en 22,0 y 34.2 mil millones COP bajo un esquema determinístico y entre 10.5 y 78.4 mil millones

COP bajo un esquema probabilístico. Esos mismos resultados en el escenario 2 son 11.0 y 17.1 mil millones COP bajo un esquema determinístico y entre 5.2 y 39.2 mil millones COP bajo un esquema probabilístico. La menor variabilidad en los resultados bajo el escenario 2 bajo cualquiera de los dos esquemas de análisis, apoya el argumento de la mayor dificultad financiera que implica adoptar de entrada la totalidad de la tecnología en el plan de beneficios en salud.

Tabla 13. Resultados del análisis de sensibilidad del AIP de la adopción de la somatropina para el tratamiento de infantes en edades entre 4 y 18 años con déficit de hormona del crecimiento según escenarios de adopción

	Determinístico	Probabilístico
	Impacto Presupuestal	Impacto Presupuestal
ESCENARIO 1		
Mínimo	$ 22.014.000.348,53	$ 10.522.214.392,52
Base	$ 25.893.303.110,09	$ 26.076.545.081,56
Máximo	$ 34.235.889.694,09	$ 78.381.336.340,77
ESCENARIO 2		
Mínimo	$ 11.007.000.174,27	$ 5.261.107.196,26
Base	$ 12.946.651.555,05	$ 13.038.272.540,78
Máximo	$ 17.117.944.847,05	$ 39.190.668.170,39

Fuente: elaboración propia con base en plantilla de análisis de impacto presupuestal IETS.

Referencias bibliográficas

1. Diaz Ortega MH, Peña Torres E, Vanegas Escamilla EP, Lammoglia JJ, Rojas W. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. 2014.

2. National Institute for Health and Care Excellence. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children | Guidance and guidelines [Internet]. [cited 2015 Jul 10]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta188

3. FDA C for DE and R. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Somatropin Information [Internet]. [cited 2015 Jul 11]. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm237839.htm

4. Takeda A. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. [cited 2015 Jul 4]; Available from: http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/volume-14/issue-42

5. Geffner M, Southern Reh. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. Clin Pharmacol Adv Appl. 2010 Jun;111.

6. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon J, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. Eur J Endocrinol. 2004 Jul 1;151(1):67–72.

7. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Instructivo para la Implementación de los Patrones de Crecimiento de la OMS en Colombia para Niños, Niñas y Adolescentes de 0 a 18 Años. 2011.

8. Ross J, Czernichow P, Biller BMK, Colao A, Reiter E, Kiess W, et al. Growth Hormone: Health Considerations Beyond Height Gain. PEDIATRICS. 2010 Apr 1;125(4):e906–18.

9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Recombinant Human Growth Hormone for Treatment of Turner Syndrome: Systematic Review and Economic Evaluation [Internet]. 2007. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/461_Turner-Syndrome_to_e.pdf

Anexos

- Archivo en Access con la plantilla AIP diligenciada.
- Archivo en Excel con consultas en Sismed y estimación de costos promedios (Anexo 1 del manual de elaboración de análisis de impacto presupuestal IETS).
- Archivos en Excel con la información de los costos de procedimientos si aplica (Anexo 2 del manual de elaboración de análisis de impacto presupuestal IETS).
- Informe de reunión de expertos (de acuerdo al manual de procesos participativos IETS).
- Los demás que el investigador considere necesarios.

Anexo 1. Formato para el reporte de información de precios de medicamentos - SISMED

La siguiente información deberá diligenciarse de acuerdo a la información extraída de los reportes de SISMED

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% por unidades reportadas	Posología		Total mg g, UI o mg/mL por presentación	Valor mínimo ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor promedio ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor máximo ponderado mg g, UI o mg/mL	Circular	Valor mínimo dosis	Valor promedio dosis	Valor máximo dosis	Valor mínimo anual	Valor promedio anual	Valor máximo anual
				Dosis (mg, g, UI o mg/mL diarios)*	Cantidad anual (mg, g, UI o mg/mL)**											

* Especificar en cual unidad (mg, g, UI o mg/mL), esta expresada la dosis

**Sumatoria de dosis diarias al año requerido para el tratamiento

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.

contacto@iets.org.co

www.iets.org.co

ietscolombia

ietscolombia.blogspot.com

@ietscolombia