

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA ADALIMUMAB**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación .....	3
3. Descripción de la tecnología .....	5
4. Evidencia e interpretación .....	6
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	14
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	15
7. Bibliografía. ....	15

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el Adalimumab

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) previamente buscados y seleccionados, se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron 24 reportes HTA, 8 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban el Adalimumab en las 5 indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones.** Se recomienda una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Adalimumab al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación

El Adalimumab es un medicamento de origen biotecnológico que actualmente en Colombia está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, psoriasis y artritis idiopática juvenil<sup>i</sup>.

### Artritis Reumatoidea

La artritis reumatoidea es una condición discapacitante progresiva y crónica, caracterizada por la inflamación del tejido sinovial de las articulaciones, lo cual puede causar sensibilidad y rigidez en las articulaciones así como su destrucción progresiva. Sus síntomas incluyen dolor y fatiga<sup>ii</sup>. La artritis reumatoidea afecta a todas las razas y ha sido descrita en grupos de poblaciones de todo el mundo. Aunque su prevalencia varía de acuerdo con la población estudiada, se ha determinado que la misma oscila entre 0.5 y 1% de la población<sup>iii</sup>, no obstante en Colombia solo se cuenta con un estudio epidemiológico realizado en la población afrocolombiana de Quibdó (Chocó) donde se encontró una prevalencia de 0,01%<sup>iv</sup>.

Las manifestaciones inflamatorias de la artritis reumatoidea pueden afectar otras áreas además de las articulaciones como los ojos y la boca y en los casos más severos puede presentarse fibrosis pulmonar<sup>ii</sup>.

El objetivo del tratamiento es inducir la remisión de la enfermedad, el control del dolor y la inflamación y reducir o prevenir el daño de las articulaciones, discapacidad y la pérdida de la función, además mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento incluye una combinación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Dentro de las intervenciones no farmacológicas se consideran la cirugía ortopédica, fisioterapia y terapia ocupacional. La terapia farmacológica involucra diferentes combinaciones de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), analgésicos, corticosteroides y fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Los DMARDs reducen los síntomas y aminoran la progresión del daño estructural; pueden clasificarse como convencionales (como el metotrexato y la sulfasalazina) o biológicos tales como los inhibidores de TNF como adalimumab, etanercept e infliximab (relevantes por rol fundamental del TNF en el

proceso inflamatorio y la destrucción del cartílago)<sup>v</sup> y otros como rituximab y abatacept<sup>ii</sup>.

### **Espondilitis Anquilosante**

La espondilitis anquilosante es una condición inflamatoria crónica (espondiloartropatía) que afecta la columna vertebral, las articulaciones sacroiliacas y las articulaciones periféricas, causando dolor, rigidez e incapacidad. Actualmente no se cuenta con un tratamiento estándar o efectivo. El manejo convencional se compone de fisioterapia, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Ninguno de estos agentes ha demostrado modificar la progresión de la enfermedad pero pueden ofrecer tratamiento paliativo del dolor y los síntomas. El blanco de Adalimumab, Infliximab y etanercept es la activación del factor de necrosis tumoral (TNF) y la subsecuente activación del proceso inflamatorio y como tal tienen potencial actividad que permite el control de los síntomas y de la progresión de la enfermedad<sup>vi</sup>.

### **Psoriasis**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria no infecciosa de la piel con un incremento de la proliferación epidermal. La psoriasis vulgaris crónica en placa es la forma más común (85 – 90% de los casos), se caracteriza por parches eritemato-escamosas sobre superficies extensoras del cuerpo y en el cuero cabelludo. La enfermedad se considera una condición crónica, aunque su curso puede ser variable con recaídas y remisiones. Se acepta ampliamente que la psoriasis es una enfermedad medida por células T, muy probablemente de origen autoinmune. Las placas psoriáticas contienen un alto nivel de citoquinas las cuales son responsables de la respuesta inflamatoria que ocasiona la aparición de las placas en la piel<sup>vii</sup>.

La psoriasis puede clasificarse de acuerdo a la superficie afectada, la actividad de la enfermedad, la respuesta a la terapia y el impacto de la enfermedad en el individuo. La psoriasis moderada a severa puede causar problemas importantes como limitación de los movimientos, fisuras dolorosas en la piel, prurito y artritis psoriática, y puede tener un gran impacto psicológico en la calidad de vida del paciente. La psoriasis grave se define, según la Asociación Británica de Dermatólogos, por un índice Área Severidad de Psoriasis (PASI por sus siglas en inglés) de 10 o mayor y el Índice de calidad de vida en dermatología (ICVD) de al menos 10 puntos<sup>viii</sup>.

### **Artritis idiopática juvenil**

La artritis idiopática juvenil (AIJ) abarca un grupo clínicamente heterogéneo de síndromes que comienzan antes de los 16 años de edad y tienen una duración mayor a seis semanas. La AIJ se caracteriza por la persistencia de dolor en las articulaciones, hinchazón y limitación del movimiento, abarca varios subgrupos diferentes según distintos signos y síntomas clínicos, y en algunos casos, los antecedentes genéticos. AIJ puede conducir a un retraso del crecimiento, contracturas articulares, problemas oculares, enfermedad articular destructiva que requieren reemplazos articulares y discapacidad permanente. Hay siete categorías de AIJ: sistémico de inicio poliarticular oligoartritis, juvenil (pauciarticular), poliarticular con factor reumatoide, sin poliarticular factor reumatoide, espondiloartropatías (artritis entesitis relacionada) y el reumatismo psoriásico<sup>viii</sup>.

## Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es un desorden inflamatorio crónico, caracterizado por inflamación en parches tras mural que puede afectar cualquier parte de tracto gastrointestinal. La enfermedad de Crohn puede clasificarse según su localización (íleal terminal, colónica, ileocolónica, gastrointestinal superior) o por el patrón de la enfermedad (inflamatoria, fistulizante o estenosis). Las personas con enfermedad de Crohn tienen ataques recurrentes con “empeoramientos” agudos de la enfermedad intercalados con periodos de remisión o de menor actividad.<sup>ix</sup>

Las complicaciones de la enfermedad de Crohn pueden incluir el desarrollo de fístulas, obstrucción intestinal y enfermedad perianal, dilatación aguda y perforación del tracto gastrointestinal; y hemorragias masivas, particularmente cuando la enfermedad afecta el colon. Los síntomas extra-intestinales incluyen inflamación y dolor de algunas articulaciones (artritis), erupciones en la piel, inflamación de los ojos (uveítis) e inflamación hepática. También se ha documentado un aumento en la incidencia de cáncer de intestino delgado y grueso. La mayoría de las personas con enfermedad de Crohn llevan una vida activa, sin embargo cinco años después de la aparición, del 15-20% de los pacientes pueden sufrir algún tipo de discapacidad a causa de su enfermedad<sup>ix</sup>.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

**Tabla 1. Pregunta de investigación.**

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
	Adalimumab	Medicamento	(1) indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (arme). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes arme. (2) espondilitis anquilosante. Pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. (3) tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. (4) artritis idiopática juvenil activa poliarticular o también llamada artritis reumatoide juvenil.	1. Artritis idiopática juvenil. 2. Artritis psoriática. 3. Espondilitis anquilosante. 4. Psoriasis crónica. 5. Artritis reumatoidea. 6. Enfermedad de Crohn. 7. Colitis ulcerativa.	24

### 3. Descripción de la tecnología

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente al Factor de Necrosis Tumoral (TNF) neutralizando su función biológica al evitar la interacción de éste con sus receptores en la superficie de las células. De esta forma, el adalimumab bloquea la respuesta inflamatoria inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en las concentraciones de las moléculas de adhesión responsables de la migración de los leucocitos<sup>ii</sup>.

#### 4. Evidencia e interpretación

##### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave Adalimumab y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)<sup>x</sup>.

Se encontraron 24 documentos, 3 de ellos fueron excluidos debido a que presentaban fecha de publicación mayor a 5 años (antes de 2005), 1 documento fue excluido debido a que evaluaba una tecnología diferente al fármaco de interés, 4 fueron excluidos debido a que evaluaban indicaciones no aprobadas por INVIMA, 1 fue excluido por haber sido financiado por la industria farmacéutica, 2 documentos que estaban repetidas o habían sido actualizadas y 4 documentos que no correspondían a HTA. Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron en la revisión 8 documentos. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No HTA excluidos por financiación de la industria y repetidos o actualizados	No correspondían a HTA	No. Final de HTA incluidos
24	3	1	4	3	5	8

Tabla 3. Resumen de evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	TA195 Rheumatoid arthritis - drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: guidance	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2010	Reino Unido	Inglés	SI	
2	Adalimumab (Humira) for children with Crohn's disease	National Horizon Scanning Centre	2009	Reino Unido	Inglés	NO	Indicación no INVIMA
3	Adalimumab (Humira) for Crohns Disease	HAYES, Inc	2009	Estados Unidos	Inglés	NO	Conflicto de interés
4	Adalimumab (Humira) for ulcerative colitis	National Horizon Scanning Centre	2009	Reino Unido	Inglés	NO	Indicación no INVIMA

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
5	Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2008	Argentina	Español	SI	
6	Adalimumab (Humira) for juvenile idiopathic arthritis: horizon scanning technology briefing	National Horizon Scanning Centre	2007	Reino Unido	Inglés	SI	
7	Adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis	Health Quality Improvement Scotland	2007	Escocia	Inglés	NO	Indicación no INVIMA
8	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2007	Reino Unido	Inglés	SI	
9	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness	Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007	Canadá	Inglés	SI	
10	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis	Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2007	Escocia	Inglés	NO	Repetida o actualizada
11	Humira (adalimumab) (Abbott Laboratories) for Crohn's Disease	HAYES, Inc	2007	Estados Unidos	Inglés	NO	Financiado por la industria
12	Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness	Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007	Canadá	Inglés	NO	Otra intervención
13	Adalimumab (humira) for moderate to severe chronic plaque psoriasis: horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre	2006	Reino Unido	Inglés	SI	

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
14	Adalimumab for arthritis rheumatoid treatment	Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination (DECIT-CGATS)	2006	Brasil	Portugués	NO	No es HTA
15	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness	Health Technology Assessment	2006	Reino Unido	Inglés	SI	
16	Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2006	Argentina	Español	NO	Repetida o actualizada
17	Adalimumab (Humira) for moderate to severely active Crohn's disease - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre	2005	Reino Unido	Inglés	SI	
18	Adalimumab (Humira) for moderate to severe psoriatic arthritis - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre	2004	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
19	Adalimumab and rheumatoid arthritis	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2003	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
20	Adalimumab	University Healthsystem Consortium	2002	Estados Unidos	Inglés	NO	Antes de 2005
21	Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriatic arthritis	Health Technology Assessment	2006	Reino Unido	Inglés	NO	Indicación no INVIMA
22	Adalimumab for the treatment of psoriasis	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	No es HTA
23	Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	No es HTA

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
	TNF inhibitor: a systematic review and economic evaluation						
24	The clinical and cost effectiveness of etanercept, infliximab and adalimumab - psoriatic arthritis (guidance review 104 and 125)	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	No es HTA

## Resultados

Las 8 referencias incluidas fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1), que incluye 31 ítems. La mitad de las referencias cumplían con más de 20 de los requisitos evaluados, los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	NICE TA195 Rheumatoid arthritis - drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: guidance.	26	5
5	IECS Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis.	14	17
6	NHSC Adalimumab (Humira) for juvenile idiopathic arthritis: horizon scanning technology briefing.	9	22
8	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation	24	7
9	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness	25	6
13	Adalimumab (humira) for moderate to severe chronic plaque psoriasis: horizon scanning review	8	23
15	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness	28	3
17	Adalimumab (Humira) for moderate to severely active Crohn's disease - horizon scanning review	6	25

Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.

Título del reporte			
Institución que lo realizó			
Año de realización			
Persona que diligencia este formato			
Correo electrónico			
<b>LISTA DE CHEQUEO</b>			
		Si	Parcialmente
		No	
Preliminares			
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?			
2. ¿Se identifican los autores del informe?			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?			
¿Por qué?			
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?			
¿Cómo?			
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?			
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática
			Datos primarios
			Otros tipos de fuentes de información
Lista completa de referencias de los estudios incluidos	Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?			
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?
¿Contexto?			
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).			
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?
			¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?
Valoración final		Si	Parcialmente
		No	
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?			

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

### Evidencia de eficacia

#### Artritis reumatoidea:

Según la guía NICE tres estudios reportaron para el alcance de respuesta en ACR 20, 50 y 70, unas tasas entre 46% y 75%, 27% y 50%, y entre 13% y 33%, respectivamente. Cuatro estudios reportaron mejoras significativas en DAS28 con resultados que van desde 1.30 hasta 1.90, con respecto a los valores obtenidos en los tratamientos previos. Sin embargo, ninguno de los estudios evaluó daño de articulaciones o calidad de vida. Adicionalmente, dos análisis de Adalimumab mostraron una mayor tasa de respuesta estadísticamente significativa para ACR20 (estimación de diferencia de riesgo combinada -0,20, IC 95%: -0,37 a -0,02) y ACR 50 (estimación de diferencia de riesgo combinada -

0,12, IC 95%: -0,20 a -0,04) cuando el primer inhibidor de TNF ha sido retirado por no-respuesta secundaria<sup>ii</sup>.

En la evaluación realizada por el instituto de Efectividad Clínica de Buenos Aires (IECS) se encontró que el Adalimumab demostró ser superior al placebo en un estudio que aleatorizó 644 pacientes que habían tenido una respuesta pobre a los DARMES. El grupo tratado con Adalimumab alcanzó una respuesta ACR20 entre el 35,8 y 53,4% de los casos, según la dosis utilizada. Mientras que en el grupo placebo esta respuesta se alcanzó sólo en el 19%. Cuando se evaluó la efectividad de la adición de Adalimumab al tratamiento con MTX, la terapia combinada resultó más efectiva que cualquiera de las dos drogas por separado con un aumento absoluto del beneficio (medido según el ACR50) entre el 16% y 21%. El NNT de Adalimumab para lograr una respuesta ACR50 fue 4<sup>v</sup>.

Por último, or Chen et al<sup>xi</sup>, reportó que los NNT para obtener respuesta en el ACR con Adalimumab (40mg cada 2 semanas) en comparación con placebo fueron: ACR20: 3.6 (95% IC: 3.1 a 4.2), ACR50: 4,2 (95% IC: 3,7 a 5,0), y ACR70: 7,7 (95% IC: 5,9 a 11,1). En pacientes que fueron inmunes al metotrexato, o quienes no habían fallado previamente con el tratamiento con metotrexato, el tratamiento con un inhibidor de TNF combinado con metotrexato fue significativamente más eficaz que el metotrexato solo.

### **Espondilitis Anquilosante**

Se encontró que el tratamiento con Adalimumab para esta indicación se asoció con un aumento de aproximadamente 2,4, 3.2 y 5.5 veces de la probabilidad mejoramiento de ASAS 20, 50 y 70, respectivamente a las 12 semanas de tratamiento y un aumento de 2.5, 2.8 a 2.9 veces la probabilidad de mejora en ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, respectivamente, a las 24 semanas, comparadas con los correspondientes a placebo<sup>vi</sup>.

### **Psoriasis**

Se encontraron dos HTA que evaluaban el Adalimumab en esta indicación. En la evaluación desarrollada por el National Horizon Scanning Centre de 2006 se reportan los datos suministrados por el fabricante, los cuales indicaban que después de 24 semanas de tratamiento continuo con Adalimumab, se logró una mejora en PASI de 75 por ciento o mayor del valor inicial (conocido como PASI 75) en el 67% de los pacientes que recibían tratamiento cada dos semanas y 77% en los pacientes que lo recibían cada semana. El PASI 90 (90% o mayor mejora) fue alcanzado en el 44% y 66% de los pacientes de tratamiento quincenal y semanal, respectivamente<sup>vii</sup>.

No obstante, en el HTA desarrollado por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en 2007, no se encontró evidencia que soporte el uso de Adalimumab en el tratamiento de la Psoriasis Vulgaris<sup>xii</sup>.

### **Artritis Idiopática Juvenil**

Según la evaluación publicada por el National Horizon Scanning Centre en 2007, los resultados de la terapia con Adalimumab en la AIJ evaluada como número de brotes de la enfermedad en comparación con el placebo fue de 43% y 71%, respectivamente ( $p = 0,031$ ) y comparado con placebo + metotrexato (MTX) el número de brotes fue de 37% para Adalimumab y 65% para placebo +MTX ( $p = 0,015$ ). Con relación a la respuesta en

ACR se ha encontrado que los resultados con Adalimumab en comparación con placebo en ACR 30 fue de 60% y 35% respectivamente ( $p < 0,01$ ), ACR 50 fue de 59% y 35%, respectivamente ( $< 0,01$ ) y ACR 70 56% y 28% respectivamente ( $p < 0,01$ ). En todos los casos el seguimiento se realizó durante 48 semanas.

### **Enfermedad de Crohn**

La información incorporada en la única HTA encontrada para esta indicación reporta los resultados de un ensayo clínico controlado de fase III que incluyó 299 pacientes con enfermedad de Crohn activa, asignados aleatoriamente a 3 brazos de tratamiento con Adalimumab (160mg luego 80mg; ó 80mg luego 40mg; ó 40mg luego 20mg, a la semana 0 y la semana 2 respectivamente) o placebo. El desenlace primario fue la remisión (puntaje CDAI menor a 150) a las 4 semanas. Los resultados mostraron que 36% de los pacientes que recibieron 160mg/80mg, y 24% de los pacientes que recibieron 80mg/40mg alcanzaron la remisión de la patología a las 4 semanas en comparación con solo 12% de los pacientes que recibieron placebo. Un incremento significativo de la respuesta clínica (definida como una disminución en el puntaje CDAI de al menos 70 o 100 puntos a la semana 4) solo fue observada en los grupos que recibieron Adalimumab. En el grupo de 160mg/80mg el 60% de los pacientes redujeron sus puntajes al menos 70 puntos y el 50% de ellos alcanzaron una disminución de al menos 100 puntos. De forma similar en el grupo que recibió 80mg/40mg el 59% redujo su puntaje en al menos 70 puntos y en el 40% la reducción fue de al menos 100 puntos. Solo el 37% de los pacientes que recibieron placebo alcanzaron una deducción del puntaje CDAI de 70 o más puntos y solo el 25% alcanzaron una reducción de 100 o más puntos<sup>ix</sup>.

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más comunes del Adalimumab reportados en los ensayos en artritis reumatoidea incluyeron la disminución de hemoglobina, hiperlipidemia, dolores de cabeza, mareos, infecciones en el tracto respiratorio superior, náuseas, diarrea, erupciones cutáneas, herpes simple e infecciones en el tracto urinario<sup>vii</sup>.

Las tasas de retiro reportadas a 12 meses de tratamiento de artritis reumatoidea con Adalimumab varían entre 16,7% y 26,8%, las tasas de retiro como consecuencia de eventos adversos varían entre 14,6% y 8,3% y por falta de eficacia entre 17,1% y 8,3%. A los 3 meses de tratamiento la tasa de retiro por efectos adversos o falta de eficacia fueron de 2,9% y 5,6% respectivamente. La frecuencia de eventos adversos graves como infecciones graves y tuberculosis son de 10,0/100 pacientes año y 0,4/100 pacientes año respectivamente<sup>h</sup>.

La combinación de Adalimumab y metotrexato se ha asociado a un mayor riesgo de infección seria en comparación con la monoterapia con metotrexato, aunque la diferencia no fue significativa probablemente, por la insuficiencia de poder estadístico de los ensayos<sup>xi</sup>.

En la HTA de Adalimumab para artritis idiopática juvenil se reportó que los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones, predominantemente infecciones respiratorias leves superiores<sup>viii</sup>. En realidad, debido a la interacción de estas drogas con el sistema inmune existe el temor que aumente el riesgo de infecciones severas, malignidades y fenómenos de autoinmunidad<sup>v</sup>.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las diferentes evaluaciones de tecnología en cada una de las indicaciones evaluadas.

Tabla 5. Conclusiones de las HTA

ID	Título HTA	Conclusión
<b>Artritis Reumatoidea</b>		
1	TA195 Rheumatoid arthritis - drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: guidance	<p>Adalimumab en combinación con metotrexato está recomendado como opción de tratamiento solamente para adultos con artritis reumatoidea severa, quienes hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a otros DMARDs, incluyendo al menos un inhibidor TNF, y quienes no hayan recibido terapia con Rituximab por tener contraindicado el uso de este o cuando el rituximab haya sido retirado debido a un evento adverso.</p> <p>El Adalimumab como monoterapia está recomendado como opción de tratamiento solo para adultos con artritis reumatoidea severa, quienes hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a otros DMARDs, incluyendo al menos un inhibidor TNF, y que no pueden recibir terapia con Rituximab por tener contraindicado el uso de este o cuando el rituximab fue retirado debido a un evento adverso o cuando el paciente presenta intolerancia al metotrexato.</p>
5	Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis	<p>El adalimumab ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea activa. La adición al tratamiento de metotrexato ha demostrado ser más beneficiosa que la administración de MTX como monoterapia.</p> <p>Se debe tener especial cuidado en la vigilancia de infecciones graves, autoinmunidad y neoplasias en los pacientes tratados con adalimumab, sobre todo el rastreo de TBC previo a iniciar la terapia.</p> <p>El adalimumab representa un alto costo potencial para los sistemas de salud. En los países en los que se realizaron estudios sobre su costo efectividad se observó que no resultaba costo efectivo o que su costo efectividad se encontraba en el límite de los valores aceptados internacionalmente. Por esta razón, en los países donde este medicamento es cubierto, su uso suele reservarse para aquellos subgrupos seleccionados de pacientes con AR activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional con MTX y/o algún otro DARME o no lo han tolerado.</p>
15	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness	<p>Cuando es usado como monoterapia, el adalimumab es marginalmente más efectivo que el metotrexato (MTX), en pacientes no tratados previamente con metotrexato. La combinación de adalimumab con MTX fue más efectiva que MTX solo en esta población, aunque la relevancia clínica de este beneficio adicional todavía no se ha establecido, particularmente en vista de la bien establecida eficacia del metotrexato solo. Además no se puede descartar el incremento del riesgo de una infección grave por la combinación de metotrexato con adalimumab.</p>
<b>ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL</b>		
6	Adalimumab (Humira) for juvenile idiopathic arthritis: horizon scanning technology briefing	<p>La HTA no ofrece una conclusión clara sobre la evidencia de eficacia y costo efectividad de adalimumab en esta indicación</p>
<b>ESPONDILITIS ANQUILOSANTE</b>		
8	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation	<p>La revisión de datos clínicos relacionados con adalimumab indican que en el corto plazo (12-24 semanas) este medicamento muestra efectividad clínica y estadística en relación a la evaluación de ASAS, BASDAI y BASFI. No obstante, considerando que actualmente no se conoce un tratamiento efectivo para esta condición los resultados deben tomar con cautela.</p>
<b>PSORIASIS</b>		
9	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept,	<p>No hay literatura publicada sobre la terapia de adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placa</p>

ID	Título HTA	Conclusión
	and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness	
13	Adalimumab (humira) for moderate to severe chronic plaque psoriasis: horizon scanning review	La HTA no ofrece una conclusión clara sobre la evidencia de eficacia y costo efectividad de adalimumab en esta indicación
<b>ENFERMEDAD DE CROHN</b>		
17	Adalimumab (Humira) for moderate to severely active Crohn's disease - horizon scanning review	La HTA no ofrece una conclusión clara sobre la evidencia de eficacia y costo efectividad de adalimumab en esta indicación

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las recomendaciones en base a efectividad y seguridad para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad.

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
Artritis Reumatoidea	<p>Podría considerarse el ingreso al listado POS de Adalimumab para uso restringido:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En combinación con metotrexato en adultos con artritis reumatoidea severa, quienes hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a otros DMARDs, incluyendo al menos un inhibidor TNF, y quienes no hayan recibido terapia con Rituximab por tener contraindicado el uso de este o cuando el rituximab haya sido retirado debido a un evento adverso.</li> <li>Como monoterapia para adultos con artritis reumatoidea severa, quienes hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a otros DMARDs, incluyendo al menos un inhibidor TNF, y que no pueden recibir terapia con Rituximab por tener contraindicado uso y / el de metotrexato.</li> </ul>	TA195 Rheumatoid arthritis - drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: guidance
Artritis idiopática Juvenil	Debido a la debilidad de la evidencia disponible no se recomienda el ingreso de adalimumab al POS para esta indicación	Adalimumab (Humira) for juvenile idiopathic arthritis: horizon scanning technology briefing
Espondilitis Anquilosante	Debido a la debilidad de la evidencia disponible no se recomienda el ingreso de adalimumab al POS para esta indicación	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation
Psoriasis	Debido a la debilidad de la evidencia disponible no se recomienda el ingreso de adalimumab al POS para esta indicación	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
		cost-effectiveness
Enfermedad de Crohn	Debido a la debilidad de la evidencia disponible no se recomienda el ingreso de adalimumab al POS para esta indicación.	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness.

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Adalimumab al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía.

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010.
2. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance 195 Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. United Kingdom, 2010.
3. Vinicio C, Chalem P, Londoño J. Guía para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Asociación Colombiana de Reumatología. Bogotá, 2002. Disponible en: <http://dnn.asoreuma.org/Portals/0/Descargas/GUIA%20PARA%20EL%20TRATAMIENTO%20DE%20LA%20AR%20Parte%202.pdf> Fecha de consulta: noviembre 2 de 2010.
4. Abello M. Epidemiología e impacto de la artritis reumatoide. Rev Col Reumatol. 2000;7(1). Disponible en: <http://www.encolombia.com/reuma722000-epidemiologia.htm> Fecha de consulta: noviembre 2 de 2010.
5. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria - IECS. Etanercept, Infliximab y Adalimumab en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 148. Buenos Aires, Argentina. Julio 2008.
6. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(28).
7. National Horizon Scanning Centre. Adalimumab (Humira) for moderate to severe chronic plaque psoriasis.. University of Birmingham. January 2006, England.
8. National Horizon Scanning Centre Adalimumab (Humira) for juvenile idiopathic arthritis. University of Birmingham. June 2007 England.
9. National Horizon Scanning Centre Adalimumab (Humira) for moderate to severely active Crohn's disease. University of Birmingham, July 2005, England
10. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
11. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Health Technol Assess 2006;10(42).

12. Boudreau R, Blackhouse G, Goeree R, Mierzwinski-Urban M. Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness [Technology report number 97]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- 

DOCUMENTO PARA DISCUSION

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA ALENDRONATO**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1.	Resumen .....	3
2.	Necesidad de la evaluación.....	3
3.	Descripción de la tecnología .....	4
4.	Evidencia e interpretación .....	4
5.	Conclusiones de efectividad y seguridad .....	10
6.	Costo efectividad .....	11
7.	Conclusiones del grupo de expertos .....	12
8.	Impacto sobre la UPC .....	12
9.	Recomendaciones.....	13
10.	Bibliografía .....	13

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para alendronato y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del alendronato en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron en total 15 reportes HTA, de los cuales 5 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban el alendronato en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones.** Se recomienda la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del alendronato, en pacientes post menopáusicas para prevención secundaria de fracturas.

## 2. Necesidad de la evaluación

Alendronato es un bisfosfonato indicado en Colombia como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, para administración una vez por semana<sup>i</sup>.

### Osteoporosis

La osteoporosis es una consecuencia natural de la edad. Esta condición llega a ser evidente clínicamente con mayor frecuencia en mujeres adultas cuando alcanzan la edad media o mayor; por esta razón se conoce como *osteoporosis postmenopáusica*<sup>ii</sup>. No obstante, aunque afecta con mayor frecuencia a las mujeres postmenopáusicas, también puede aparecer en hombres<sup>iii</sup>.

La osteoporosis se define como una enfermedad del sistema esquelético que se caracteriza por una disminución en la masa del hueso y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, llevando a un incremento de la fragilidad de los huesos, en consecuencia un aumento en el riesgo de fracturas. La tasa de formación del hueso es con frecuencia normal, pero el proceso de resorción está aumentado, comprometiendo la resistencia del hueso<sup>iii</sup>.

Las complicaciones más reconocidas de la osteoporosis son las fracturas de cadera, muñeca y columna. La pérdida de hueso relacionada con la edad es la principal causa de las fracturas de cadera y las fracturas vertebrales en la población adulta mayor<sup>ii</sup>. La evidencia sugiere que las fracturas de cadera a consecuencia de osteoporosis pueden estar asociadas con un aumento del 20% de la mortalidad de mujeres mayores<sup>iii</sup>.

Asimismo, algunos reportes han mostrado que el 25% de las mujeres de 80 años tienen al menos una fractura vertebral, y aunque algunas fracturas vertebrales son asintomáticas, se ha demostrado un aumento en la mortalidad en mujeres que han experimentado una fractura vertebral clínica<sup>ii</sup>.

El riesgo de fractura acumulada de una mujer de 50 años de edad con osteoporosis alcanza el 60%. En consecuencia, la prevención efectiva de fracturas puede tener un impacto sobre la morbilidad y la mortalidad en estas mujeres<sup>ii</sup>.

Por último, las fracturas de cadera también ponen en riesgo la independencia y el bienestar a largo plazo de la persona. La mitad de las mujeres que sufren de fractura de cadera no se recuperan completamente, y dependen de la ayuda de otra persona para el desarrollo de sus actividades diarias<sup>iii</sup>.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Alendronato	Medicamento	1. Coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, para administración una vez por semana.	Prevención de fracturas en pacientes post menopáusicas.	15

### 3. Descripción de la tecnología

El Alendronato o ácido alendrónico hace parte del grupo de los bisfosfonatos, que son análogos estables de los pirofosfatos naturales, en los cuales la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P; este doble grupo fosfónico confiere particular resistencia a la hidrólisis, que en el caso del pirofosfato es muy rápida. Estos fármacos inhiben la pérdida de masa ósea al actuar sobre los osteoclastos -las células asociadas con la absorción y eliminación de los huesos- dado que bloquean la activación o reclutamiento de osteoclastos provocado por la hormona paratiroidea, el calcitriol, las prostaglandinas y las citocinas (IL-1 y TNF)<sup>iii,iv</sup>.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews & Dissemination* (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave *alendronate* y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)<sup>v</sup>.

Se encontraron 15 documentos, 5 de ellos fueron excluidos debido a que presentaban fecha de publicación mayor a 5 años (publicadas antes de 2005), 3 documentos fueron excluidos debido a que evaluaban una tecnología o intervención diferente al fármaco de interés, y 2 documentos fueron excluidos por estar repetidos o haber sido actualizados.

Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron en la revisión 5 documentos. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención o tecnología	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No HTA excluidas por idioma	No reportes excluidos por no ser HTA	No. Final de HTA incluidos
15	5	3	0	2	0	0	5

Tabla 3. Resumen de evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	<i>Vitamin K to prevent fractures in older women: a systematic review and economic evaluation</i>	Health Technology Assessment	2009	Reino Unido	Inglés	NO	Otra intervención
2	<i>Hip protectors in long-term care: a clinical and cost-effectiveness review and primary economic evaluation</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2008	Canadá	Inglés	NO	Otra intervención
3	<i>Bisphosphonates and teriparatide for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2006	Canadá	Inglés	SI	
4	<i>Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2006	Canadá	Inglés	SI	
5	<i>Teriparatide and bisphosphonates for treatment of osteoporosis in women: a clinical and economic analysis</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2006	Canadá	Inglés	SI	
6	<i>Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in</i>	Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2005	Escocia	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
7	<i>A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2005	Reino Unido	Inglés	SI	
8	<i>Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>	2005	Reino Unido	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
9	<i>Raloxifene for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a systematic review of efficacy and safety evidence</i>	<i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)</i>	2005	Canadá	Inglés	NO	Otra tecnología
10	<i>Osteoporosis prevention, diagnosis and treatment</i>	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	2003	Suecia	Sueco	NO	Antes de 2005
11	<i>Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
12	<i>Alendronate for prevention of postmenopausal osteoporosis</i>	<i>ECRI</i>	1999	Estados Unidos	Inglés	NO	Antes de 2005
13	<i>Alendronate for prevention of postmenopausal osteoporosis</i>	<i>ECRI</i>	1999	Estados Unidos	Inglés	NO	Antes de 2005
14	<i>Bisphosphonates (alendronate and etidronate) in the management of osteoporosis</i>	<i>Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD)</i>	1998	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
15	<i>TA161 Osteoporosis - secondary prevention including strontium ranelate: guidance</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>	2008	Reino Unido	Inglés	SI	

## Resultados

De las 15 referencias obtenidas en la búsqueda solo 5 cumplieron con los criterios de inclusión. Estas referencias fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1). Los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

**Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.**

Título del reporte						
Institución que lo realizó						
Año de realización						
Persona que diligenció este formato						
Correo electrónico						
<b>LISTA DE CHEQUEO</b>						
				SI	Parcialmente	No
Preliminares						
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						
2. ¿Se identifican los autores del informe?						
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						
¿Por qué?						
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						
¿Cómo?						
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?						
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información	
Lista completa de referencias de los estudios incluidos	Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión			
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?						
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
¿Contexto?						
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).						
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
Valoración final				SI	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						

**Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
3	Bisphosphonates and teriparatide for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women	23	8
4	Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis	26	5
5	Teriparatide and bisphosphonates for treatment of osteoporosis in women: a clinical and economic analysis	26	5
7	A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis	26	5
15	TA161 Osteoporosis - secondary prevention including strontium ranelate: guidance	13	18

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación

#### Evidencia de eficacia

Según los resultados obtenidos por Boucher *et al.*<sup>iii</sup>, Coyle *et al.*<sup>vi</sup> y NICE<sup>vii</sup> el tratamiento con una dosis diaria de 10mg de alendronato, en comparación con el placebo, tiene un efecto benéfico en la prevención secundaria de fracturas osteoporóticas (Tabla 5). No obstante, dicho beneficio no se observó en el caso de la prevención primaria<sup>iii,vi</sup>.

**Tabla 5. Riesgos relativos reportados para la prevención secundaria de fracturas con alendronato**

Desenlace	Evaluación de tecnología (HTA)	
	Boucher <i>et al.</i> <sup>iii</sup>	NICE <sup>vii</sup>
Fracturas vertebrales	0,55 (95% IC 0,43; 0,69)	0,56 (95% IC:0,46 a 0,68)
Fracturas no vertebrales	0,77 (95% IC:0,64; 0,92)	0,81 (95% IC 0,68 a 0,97)
Fracturas de cadera	0,47 (95% IC: 0,26; 0,85)	0,62 (95%IC 0,40 a 0,98)
Fracturas de muñeca	0,52 (95% IC: 0,36; 0,75)	0,67 (95%IC 0,34 a 1,31)

Por su parte Wells *et al.* encontraron una reducción significativa de las fracturas vertebrales en los ensayos de prevención primaria y secundaria. Las estimaciones para la reducción del riesgo fueron similares para los ensayos de prevención primaria [RR 0,55 (IC 95%: 0,38; 0,80)] y secundaria [RR 0,55 (IC 95%: 0,43; 0,69)]. En el caso de las fracturas no vertebrales se encontró una reducción significativa (16%) en las fracturas no vertebrales [RR 0,84 (IC 95%: 0,74; 0,94)]<sup>ii</sup>.

La estimación combinada del RR de fractura de cadera a partir de los seis ensayos incluidos en el metanálisis resultó en una reducción significativa del 39% [RR 0,61 (95% CI: 0,40; 0,92)]. No obstante la reducción de este riesgo de éstas fracturas en prevención primaria no fue significativa [RR 0,79 (95%CI: 0,44; 1,44)] comparada con la reducción

demostrada por los cinco ensayos de prevención secundaria [RR 0,47 (95% CI: 0.26 ; 0.85 )]<sup>ii</sup>.

En el caso de las fracturas de muñeca (5 ensayos incluidos) su reducción no fue significativa con efectos aleatorios [RR 0,68 (95% CI: 0,34; 1,37)] o con el enfoque del efecto fijo [(RR 0.84, IC 95%: 0,66 a 1,06)]. La evidencia disponible sugiere que el alendronato no tiene efectos estadísticamente significativos en la prevención primaria de fracturas de muñeca (RR 1.19, 95% CI: 0,87; 1,62)<sup>ii</sup>.

En la HTA desarrollada por Stevenson, *et al.* para evaluar la eficacia de diferentes intervenciones en la prevención primaria de fracturas por osteoporosis encontraron que el RR de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis o con osteoporosis severa tratadas con alendronato fue de 0.53 (95% CI 0.42 a 0.67) en comparación con los controles (suplementos de vitamina D y placebo). En el caso de mujeres con osteoporosis que no habían presentado fracturas u osteopenia que recibieron alendronato en comparación con los controles fue de 0,60 (95% CI 0.46 a 0.80). La diferencia en los RR sugiere que el alendronato puede ser menos efectivo en mujeres con osteopenia que en aquellas que tienen osteoporosis. En el caso de fracturas no vertebrales se encontró un RR de 0,81 (95% CI 0.66 a 0.98) en mujeres con osteoporosis u osteoporosis severa tratadas con alendronato<sup>viii</sup>.

En la evaluación de los resultados de la terapia con alendronato en mujeres con osteoporosis u osteopenia se encontró un RR de 0.68 (95% CI 0.30 a 1.54) para fracturas de cadera y de 0.67 (95% CI 0.19 to 2.32) para fracturas de muñeca, mientras que en las mujeres con osteoporosis severa u osteoporosis se encontraron RR de 0.46 (95% CI 0.23 a 0.91) para fracturas de cadera y de 0.48 (95% CI 0.31 a 0.75) para fracturas de muñeca

### Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes del alendronato, y de los bisfosfonatos en general, son los gastrointestinales, como náuseas, dispepsia, esofagitis leve gastritis y dolor abdominal. En las diferentes evaluaciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias de eventos adversos de los pacientes tratados con alendronato en comparación con placebo. No obstante, estudios de farmacovigilancia han encontrado que cerca de la tercera parte de los pacientes tratados con bisfosfonatos puede desarrollar reacciones adversas al tratamiento, incluyendo esofagitis química y las ulceraciones severas que se resolvieron con la suspensión de la administración del medicamento<sup>ii,iii,vi,vii,viii</sup>.

En la tabla 6 se resumen las conclusiones de las evaluaciones de tecnología incluidas.

**Tabla 6. Conclusiones de las HTA**

ID	Título HTA	Conclusión
3	<i>Bisphosphonates and teriparatide for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women</i>	Los bisfosfonatos no han demostrado impacto directo sobre la prevención primaria de fracturas clínicamente importantes. Ninguno de estos fármacos mostró reducción de fracturas de cadera, muñeca y otras no vertebrales. El efecto observado para el alendronato se limita a una reducción del riesgo radiográfico de fracturas vertebrales en un ensayo clínico. Este desenlace subrogado se ha asociado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. El alendronato ha mostrado ser útil en la prevención secundaria de

ID	Título HTA	Conclusión
		fracturas osteoporóticas reduciendo el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera, siendo estas últimas la mayor fuente de morbilidad y mortalidad. Este medicamento también redujo el riesgo de fracturas de muñeca. Finalmente se considera que en prevención secundaria las mejores opciones son alendronato o la no intervención.
4	<i>Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis</i>	El alendronato ha mostrado tener un efecto benéfico en la prevención de todas las fracturas osteoporóticas. A una dosis de 10mg diarios se obtuvieron reducciones estadísticamente significativas de las fracturas vertebrales, no vertebrales, de cadera y muñeca. No se observó disminuciones significativas en la prevención primaria de fracturas, con excepción de las fracturas vertebrales.
5	<i>Teriparatide and bisphosphonates for treatment of osteoporosis in women: a clinical and economic analysis</i>	La evidencia disponible no soporta el uso de bisfosfonatos en la prevención primaria de fracturas clínicas. El alendronato, sin embargo, parece ser efectivo en la prevención primaria de fracturas vertebrales.
7	<i>A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis</i>	El alendronato ha demostrado que reduce el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres con osteoporosis sin fracturas. En el caso de las fracturas vertebrales el alendronato parece reducir el riesgo de éstas en mujeres con osteoporosis severa u osteoporosis sin fracturas. Sin embargo no es claro reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteopenia.
15	<i>TA161 Osteoporosis - secondary prevention including strontium ranelate: guidance</i>	Se recomienda el alendronato como opción de tratamiento para la prevención secundaria de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas con diagnóstico confirmado de osteoporosis.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 7.

**Tabla No 7. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad.**

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
Coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, para administración una vez por semana	La evidencia disponible soporta el uso de alendronato para la prevención secundaria de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas, pero no en la prevención primaria de las mismas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bisphosphonates and teriparatide for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women</li> <li>Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis</li> <li>Teriparatide and bisphosphonates for treatment of osteoporosis in</li> </ul>

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
		<p>women: a clinical and economic analysis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis</li> <li>• TA161 Osteoporosis - secondary prevention including strontium ranelate: guidance</li> </ul>

## 6. Costo efectividad

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países que soportan la decisión final.

1. *Boucher M, Murphy G, Coyle D, Cranney A, Husereau D, Perras C, Peterson J, Robinson V, Shea B, Skidmore B, Tahar AH, Tugwell P, Wells GA. Bisphosphonates and teriparatide for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women [Technology overview no 22]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.*

Comparado contra no dar medicamento, los costos de Alendronato por QALY adicional en una mujer de 65 años son C\$169 600 (dólares canadienses) En una paciente de 90 años la terapia de alendronato es menos costosa y más efectiva que la no terapia.

El análisis de costo efectividad encontró que el Alendronato fue menos costoso y más efectivo que el etidronato. La costo efectividad depende de la edad. El Alendronato es más costo efectivo para mujeres mayores de 80 años por un incremento en el riesgo basal de fractura. Tomar la decisión de incluir Alendronato en mayores de 65 años podría costar C\$34 millones y C\$40 millones en 2004 y 2011 respectivamente, mientras que la misma decisión para mujeres  $\geq 80$  años trasladaría un costo de C\$15 millones y C\$19 millones en el costo de medicamentos del 2004 y 2011 respectivamente.

El costo por QALY de dar alendronato vs no darlo, para toda la vida es de C\$13 000 en mayores de 80 años, C\$97 200 en mayores de 70 años y C\$169 600 en mayores de 65 años.

2. *Wells GA, Cranney A, Boucher M, Peterson J, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis [Technology report no 69]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.*

La osteoporosis es una carga importante de enfermedad en Canadá. Para 1993, se estimó que el costo del cuidado por osteoporosis (incluyendo hospitalización, cuidado ambulatorio y medicamentos) estuvo sobre los C\$1.3 billones. En los Estados Unidos estos costos pueden estar entre C\$17 billones y C\$20 billones por año.

3. *Coyle D, Hadj Tahar A, Murphy G, Perras C, Skidmore B, Boucher M, Husereau D. Teriparatide and bisphosphonates for treatment of osteoporosis in women: a clinical and*

*economic analysis [Technology report no 70]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.*

El costo de tratamiento de una mujer hospitalizada por una fractura vertebral a precios del 2004 en Canadá fue de C\$4 646. El costo del tratamiento ambulatorio fue de C\$128. El costo de dar Alendronato varia con la edad, siendo mayor si se administra en mujeres más jóvenes. La costo efectividad incremental de dar Alendronato contra no dar nada, es respectivamente para las mujeres de 65, 70 y 80 años con fractura previa, de C\$169 600, C\$97 200, C\$13 000. Es completamente dominante a los 90 años.

*4. NICE. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). London, 2010.*

Según los fabricantes, el Alendronato comparado con el no tratamiento, la ICER (Razón de costo efectividad incremental) fue de £3 135 por QALY ganado para mujeres de 70 años. Los resultados del fabricante son más favorables que los del Comité de Evaluación, probablemente porque no tiene correctos los datos de prevalencia.

NICE considera que los beneficios de uno de los bifosfonatos (alendronato) puede continuar por varios años luego que termine el tratamiento, el Comité recomienda que se dirija la investigación a definir la duración óptima del tratamiento individual con bifosfonatos.

*5. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005;9(22).*

A los 70 años, el costo por QALY de los tres bifosfonatos disminuyó significativamente, siendo £10000, £15000 y £28000 para alendronato, risedronato y etidronato, respectivamente.

En todos los casos el alendronato y el risendronato tuvieron costos por QALY menores de 30000 libras por QALY en todas las edades.

## **7. Conclusiones del grupo de expertos**

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del alendronato, en la siguiente indicación:

1. Pacientes post menopáusicas para prevención secundaria de fracturas.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## **8. Impacto sobre la UPC**

La inclusión del alendronato para prevención secundaria de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas tendría un impacto sobre la UPC del régimen

subsidiado de - 0,607% y sobre la UPC del contributivo del -0,544%. (Ver informe anexo).

## 9. Recomendaciones

Considerando la evidencia revisada el alendronato es el bifosfonato que presenta mejor perfil beneficio – riesgo en la prevención secundaria de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas en comparación con los demás bisfosfonatos para esta condición, por lo que se recomienda su inclusión en el listado POS. Para la utilización de este medicamento debe tenerse en cuenta que el paciente debe tener claras todas las instrucciones de administración de este medicamento para evitar la toxicidad gastrointestinal.

Las formas farmacéuticas que existen son tabletas de 10mg y 70mg para administración oral. Se sugiere que sean incluidas todas las formas de presentación y de dosis en el POS (para más detalles de la oferta de productos, ver ficha técnica).

## 10. Perfil epidemiológico utilizado para las estimaciones.

La OMS ha estimado que cerca del 30% de las mujeres postmenopáusicas tienen osteoporosis<sup>ix</sup>. los riesgos de fracturas por grupo etáreo se recopilan en la tabla 7. Tomando como base esta información y la recopilada en la Base de Datos Única de Afiliación (BDUA)<sup>x</sup>, se estimó que la población que requerirá este medicamento en 2011 en el régimen contributivo será de 170.614 pacientes y en el régimen subsidiado de 190.801 pacientes (Para detalles del cálculo, ver anexo).

**Tabla 7. Riesgo de Fractura (%)**

Edad	Vertebral		Cadera		Otras*		Fuente
	Primer	Posteriores	Primer	Posteriores	Primer	Posteriores	
50-54	0,2	0,5	0,0	0,0	1,6	2,6	Cochrane Musculoskeletal Group.
55-59	0,24	4,0	0,2	0,4	2,1	3,4	
60-64	1,0	9,7	0,2	0,2	3,1	6,2	
65-69	1,5	14,3	0,8	0,9	4,2	8,4	
70-74	1,8	17,2	1,6	2,2	6,5	11,2	
75-79	3,3	24,2	3,8	5,2	7,4	12,0	
80-84	2,3	19,1	7,1	9,2	10,3	15,9	
85-89	2,5	20,9	16,7	20,1	13,5	18,4	
90+	4,7	27,9	20,9	22,8	35,2	37,7	

\*Otras no vertebrales incluye muñeca, antebrazo, tibia/peroné, pelvis, costillas, fémur, pero excluye cadera.

## 10. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010.

2. Wells GA, Cranney A, Boucher M, Peterson J, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis [Technology report no 69]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
  3. Boucher M, Murphy G, Coyle D, Cranney A, Husereau D, Perras C, Peterson J, Robinson V, Shea B, Skidmore B, Tahar AH, Tugwell P, Wells GA. Bisphosphonates and teriparatide for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women [Technology overview no 22]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
  4. Flores J. Farmacología Humana, 3ra edición, Masson S.A., Barcelona, 1997.
  5. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  6. Coyle D, Hadj Tahar A, Murphy G, Perras C, Skidmore B, Boucher M, Husereau D. Teriparatide and bisphosphonates for treatment of osteoporosis in women: a clinical and economic analysis [Technology report no 70]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
  7. NICE technology appraisal guidance 161 (amended January 2010) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended), England, 2010.
  8. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005;9(22).
  9. Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. Osteoporos Int. 2007;18(1):77-84.
  10. Fuente: Ministerio de Protección Social, (2010).
-

---

DOCUMENTO PARA DISCUSION

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA LA ATORVASTATINA**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	5
4. Evidencia e interpretación .....	5
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	9
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	10
7. Bibliografía.....	10

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para la Atorvastatina y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios, como coadyuvante en el manejo de las dislipoproteinemias y en pacientes (mayores de 6 años) con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiaca coronaria.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso de la Atorvastatina en el manejo de las dislipoproteinemias y en pacientes (mayores de 6 años) con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiaca coronaria. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA. Los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron en total 5 reportes HTA., de los cuales 4 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban la Atorvastatina en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones.** Se considera que la atorvastatina, no debe ser incluida en el POS, pero se sugiere la realización de estudios posteriores más rigurosos, para el grupo de las estatinas, ya que al parecer existen otras moléculas con efectividades comprobadas.

## 2. Necesidad de la evaluación

### Dislipoproteinemias

Son trastornos que pueden ser ocasionados por defectos en el transporte de los lípidos. Mientras que las cualitativas se caracterizan por alteraciones estructurales o de la composición de las lipoproteínas, en las cuantitativas existe una disminución o un aumento de su concentración que rebasa los límites normales (produciéndose hipolipoproteinemias e hiperlipoproteinemias respectivamente).

Las dislipoproteinemias se clasifican en primarias y secundarias. Las dislipoproteinemias primarias son alteraciones innatas de carácter familiar o no familiar, dentro de las cuales se destacan la hipercolesterolemia común, hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia familiar, hipertrigliceridemia familiar, hiperlipidemia de remanentes de VLDL y la quilomicronemia primaria. Las dislipoproteinemias secundarias se producen como consecuencia de diversas enfermedades; entre las más comunes están el hipotiroidismo, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, obstrucción biliar crónica, insuficiencia renal.

### Enfermedad Coronaria

Las enfermedades del corazón representan actualmente uno de los principales problemas de salud, en virtud de la elevada carga de mortalidad y discapacidad que imponen a la mayoría de los países. Cada año se registran en el mundo varios millones de muertes por enfermedad coronaria aguda, la cual se considera de proporciones epidémicas, como

responsable de las defunciones de la tercera parte de los hombres entre 45 y 55 a, especialmente en los países desarrollados.

Varios factores de riesgo para enfermedad coronaria han sido identificados; éstos incluyen la hiperlipidemia. Algunos de estos factores de riesgo (por ejemplo, fumar, la obesidad y la hipertensión) se puede modificar, tratar o controlar, otros no (Por ejemplo, edad, género y etnia). El Riesgo de cardiopatía coronaria puede ser reducido por la reducción del colesterol, los cambios en estilo de vida, como para dejar de fumar, el ejercicio y el uso de las dietas para bajar el colesterol, junto a tratamientos farmacológicos.

En Colombia, de acuerdo con las estadísticas publicadas por el Ministerio de la Protección Social en el informe sobre la Situación de salud en Colombia -Indicadores de salud 2007-, la enfermedad isquémica del corazón es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres mayores de 45 años o más, e incluso supera las muertes violentas o los cánceres combinados. La tasa de mortalidad atribuible a esta enfermedad fue de 107,3 por 100.000 habitantes en personas de 45 a 64 años, y de 867,1 por 100.000 habitantes para personas de 65 años o más.

Los departamentos con mayores tasas de mortalidad por enfermedad coronaria fueron, en su orden: Caldas, Boyacá, Quindío y Tolima, y con menores Guainía y Vaupés.

En nuestro país se desconoce la magnitud actual de la carga de la enfermedad en términos de prevalencia de factores de riesgo, a excepción de la obesidad y el sedentarismo, que se evaluaron en 2005 a través de la Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia (ENSIN), por tanto, se necesitan estudios epidemiológicos globales sobre este aspecto.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Atorvastatina	Medicamento	(1) coadyuvante en el manejo de las dislipoproteinemias. (2) uso pediátrico, niños mayores de seis (6) años. (3) Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiaca coronaria sintomatica para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal""	Dislipoproteinemias	5

### 3. Descripción de la tecnología

**Atorvastatina** (Pfizer Ltd.) es una estatina sintética. Es registrado como complemento a la dieta para los pacientes con hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar heterocigota, la hipercolesterolemia familiar homocigótica o hiperlipidemia combinada (mixta), cuando la respuesta a las medidas de dieta y adecuada no es suficiente, y para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 y al menos un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular.

La Atorvastatina se presenta en comprimidos de 10mg, 20mg, 40mg y 80mg. La dosis inicial habitual es de 10 mg / día, lo que puede aumentar a intervalos de al menos cuatro semanas. La dosis máxima es de 80 mg / día.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave "Atorvastatin" y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)

Se encontraron 5 documentos, de los cuales 1 fue excluido debido a que presentaba fecha de publicación mayor a 5 años (publicadas antes de 2005), También se revisaron los siguientes criterios para posibles exclusiones: publicaciones en idiomas diferentes al inglés o el español, publicaciones que evaluaban tecnologías diferentes al fármaco de interés o indicaciones no aprobadas por INVIMA, las financiadas por la industria, las que estaban repetidos o habían sido actualizadas y finalmente los documentos que no correspondían a HTA. Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron en la revisión 4 documentos. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3  
Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención o tecnología	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No HTA excluidas por idioma	No reportes excluidos por no ser HTA	No. Final de HTA incluidos
5	1	0	0	0	0	0	4

**Tabla 3. Resumen de evidencia**

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2009	Reino Unido	Inglés	SI	
2	The clinical and cost-effectiveness of intensive versus standard lipid lowering with statins in the	West Midlands Health Technology	2008	Reino Unido	Inglés	SI	

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
	prevention of cardiovascular events amongst patients with acute coronary syndromes: a systematic review	Assessment Collaboration					
3	A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events	Health Technology Assessment	2007	Reino Unido	Inglés	Si	
4	Evaluation of the effects of statins (with particular consideration of atorvastatin)	Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2006	Alemania	Inglés	Si	
5	Atorvastatin. Briefing note.	Scottish Health Purchasing Information Centre (SHPIC)	1997	Reino Unido	Inglés	No	Antes de 2005

## Resultados

De las 5 referencias obtenidas en la búsqueda inicial, 4 referencias cumplieron con los criterios preestablecidos y fueron incluidas y evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1). Los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

**Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation	23	8
2	The clinical and cost-effectiveness of intensive versus standard lipid lowering with statins in the prevention of cardiovascular events amongst patients with acute coronary syndromes: a systematic review	20	11
3	A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events	20	11
4	Evaluation of the effects of statins (with particular consideration of atorvastatin)	13	18

**Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.**

Título del reporte			
Institución que lo realizó			
Año de realización			
Persona que diligencia este formato			
Correo electrónico			

  

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
Preliminares								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								
2. ¿Se identifican los autores del informe?								
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								
¿Por qué?								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?								
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?								
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?								
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?								
¿Cómo?								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos	Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión					
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?					
¿Contexto?								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?				
Valoración final						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?								
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?								
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?								

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

### Evidencia de eficacia

#### Dislipoproteinemias:

No se encontraron estudios que reportaran la utilización de la Atorvastatina para esta indicación específica.

#### Enfermedad Cardíaca Coronaria:

Una revisión Sistemática realizada sobre el inicio de altas dosis en terapias de disminución de lípidos para evitar eventos cardiovasculares, reporto porcentajes de reducción desde el inicio hasta el 58%, 53%, 42% y 37% de la rosuvastatina 40 mg/día, atorvastatina 80 mg /día, simvastatina 80 mg/día y simvastatina 40 mg / día, respectivamente. En la mayoría de los estudios no se obtuvo suficiente información del

cumplimiento de tratamiento del estudio, sin embargo, este parece ser mayor al 78% para la simvastatina 80 mg /día y superior al 86% con atorvastatina 80mg / día.

En otro estudio prospectivo con grupos paralelos se evaluó la eficacia de la adición de dosis altas de atorvastatina (80 mg/día) al tratamiento convencional, después de una recurrencia isquémica sin infarto de miocardio. La mediana de los niveles de LDL-C alcanzados durante el seguimiento del ensayo fueron 62mg/dl (1.6mmol/l) en el grupo de dosis alta (atorvastatina 80 mg/día) y de 95mg/dl (2.5mmol/l) en el grupo de dosis estándar (pravastatina 40 mg/día). Las tasas de evento (evento cardiovascular mayor a los dos años) es 22,4% en el grupo de atorvastatina y 26,3% en el grupo de pravastatina, lo que representa un 16% (IC 95%: 26.5%,  $p = 0,005$ ) de reducción de la tasa de riesgo de muerte o un evento cardiovascular mayor en el grupo de atorvastatina.

En una revisión sistemática de prevención de eventos coronarios con estatinas, los resultados sugieren que la reducción agresiva del colesterol LDL-C con atorvastatina es más eficaz que la reducción moderada del LDL-C con uso de pravastatina en la reducción del riesgo de hospitalización por angina inestable, y revascularización coronaria.

### **Efectos adversos**

Para evaluar la seguridad y la eficacia de lograr bajos niveles de LDL-C con terapia intensiva con estatinas los pacientes tratados con atorvastatina ( $n = 1.825$ ) fueron divididos por los valores de LDL-C de cuatro meses en grupos:  $>100$  mg /dl  $> 80$  a  $100$  mg /dl  $> 60$  a  $80$ mg/dl  $> 40$  a  $60$ mg/dl y  $<.40$ mg/dl. No hubo diferencias significativas en parámetros de seguridad, incluyendo el músculo, hígado, o anomalías de la retina, intracraneal hemorragia, o la muerte, en los grupos de LDL-C muy bajo. El  $< 40$ mg/dl y  $40$  a grupos de  $60$ mg/dl tuvieron menos eventos cardíacos mayores (muerte, accidente cerebrovascular MI, recurrente isquemia y revascularización).

En estudios realizados con la dosis más alta aprobada se reportó abandonos del tratamiento debido a eventos adversos, los cuales fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Atorvastatina que en los pacientes tratados con simvastatina (14% vs 6%, prueba exacta de Fisher, dos caras:  $p <0,001$ ) y de (6,9% vs 3,1%, prueba exacta de Fisher, dos caras:  $p = 0,025$ ). Un resumen de los meta-análisis de ambos estudios mostraron que las interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos ocurrieron con más frecuencia estadísticamente significativo con atorvastatina que con simvastatina. Además, es estadísticamente significativo las elevaciones de enzimas hepáticas fueron más frecuentes con atorvastatina que con simvastatina o pravastatina. Otro estudio reporta que existe suficiente evidencia de la superioridad de atorvastatina sobre la simvastatina con respecto a la ocurrencia de casos mortales de rhabdomiolisis. En resumen, no hay evidencia de la superioridad de atorvastatina sobre otras estatinas con respecto a la ocurrencia de efectos adversos.

Adicionalmente, en un metanálisis reportan que “las estatinas se consideran que en general son bien toleradas y tiene un buen perfil de seguridad. Esta opinión se apoya en general, tanto por la evidencia de los ensayos incluidos en esta revisión como por los datos de vigilancia post-comercialización. A pesar que aumenta la creatinina quinasa, y se ha reportado miopatía, rhabdomiolisis y hepatotoxicidad estos son raros. Sin embargo, algunos pacientes pueden recibir tratamiento hipolipemiante durante tanto tiempo como 50 años, y la seguridad a largo plazo en un lapso de tiempo ha sido demostrado”.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las diferentes evaluaciones de tecnología en cada una de las indicaciones evaluadas.

**Tabla 3. Conclusiones de las HTA**

ID	Título HTA	Conclusión
<b>Enfermedad Coronaria</b>		
1	Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation	La relación dosis-respuesta en términos de reducciones en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), con rosuvastatina 40 mg /día se logra un mayor porcentaje de reducción (56%) del valor inicial, seguido de la atorvastatina 80 mg /día (52%), simvastatina 80 mg /día (45%) y simvastatina 40 mg /día (37%). Si el costo de la atorvastatina disminuye al vencer la patente en 2011, la atorvastatina 80 mg /día será el tratamiento más rentable para todos los niveles, si el el costo se reduce a 25% del valor actual.
2	The clinical and cost-effectiveness of intensive versus standard lipid lowering with statins in the prevention of cardiovascular events amongst patients with acute coronary syndromes: a systematic review	La evidencia apoya fuertemente la efectividad de la reducción temprana intensiva de lípidos con atorvastatina en dosis altas para pacientes de alto riesgo de Síndrome Coronario Agudo (ACS).
3	A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events	No es posible, con los reportes disponibles de los ensayos controlados con placebo, diferenciar entre la eficacia clínica de la atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y simvastatina. Algunas pruebas de comparaciones directas entre las estatinas sugieren que la atorvastatina puede ser más eficaz que la pravastatina en pacientes con síntomas de Enfermedad Coronaria (CHD)
4	Evaluation of the effects of statins (with particular consideration of atorvastatin)	No hay evidencia que muestre que el inicio del tratamiento con cualquier estatina en pacientes con síndrome coronario agudo reduce la mortalidad total, mortalidad coronaria, o la tasa de infartos de miocardio no fatales en comparación con el placebo. No puede deducirse de los estudios disponibles de intervención a largo plazo con las distintas estatinas que el grado de reducción de colesterol LDL es apropiado para demostrar con carácter general o cuantificar los beneficios relevantes al paciente. En resumen, no hay evidencia de la superioridad de atorvastatina sobre otras estatinas que puedan deducirse de los datos disponibles. No hay evidencia estadísticamente significativa de un efecto de prolongación de la vida que se reporte en los estudios de intervención disponibles para la atorvastatina.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS
1	Dislipoproteinemias	No hay evidencia de la superioridad de atorvastatina sobre otras estatinas que puedan deducirse de los datos disponibles.
2	Enfermedad Coronaria	

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos considera que la atorvastatina, no debe ser incluida en el POS, pero se sugiere la realización de estudios posteriores más rigurosos, para el grupo de las estatinas, ya que al parecer existen otras moléculas con efectividades comprobadas.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010.
2. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technology Assessment 2007; 11(14): 1-184
3. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Evaluation of the effects of statins (with particular consideration of atorvastatin). Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2006: 147
4. Ara R, Pandor A, Stevens J, Rees A, Rafia R. Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2009; 13(34): 1-118
5. Greenheld W, Wilson J, Bayliss S, Hyde C. The clinical and cost-effectiveness of intensive versus standard lipid lowering with statins in the prevention of cardiovascular events amongst patients with acute coronary syndromes: a systematic review. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration 2008: 95
6. Carlos A. Cassiani M.1, Armando Cabrera G. Síndromes coronarios agudos: epidemiología y diagnóstico. [http://ciruelo.uninorte.edu.co/pdf/salud\\_uninorte/25-1/10\\_Sindromes%20coronarios%20agudos.pdf](http://ciruelo.uninorte.edu.co/pdf/salud_uninorte/25-1/10_Sindromes%20coronarios%20agudos.pdf)
7. Beltrán JR, Beltrán R, Caicedo VM, García. Guías colombianas de cardiología. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Rev Col Cardiol 2008;15 Supl 3:143-232.

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE IMPLANTE DE  
AUDÍFONO OSTEOINTEGRADO (BAHA)**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	6
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	7
7. Bibliografía.....	7

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo:** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria del implante de audífonos osteointegrados y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para el manejo de la hipoacusia ocasionada por otitis infecciosas o malformaciones congénitas, no susceptibles de ser tratadas con microcirugía.

**Metodología:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del implante de audífonos osteointegrados para el manejo de la hipoacusia ocasionada por otitis infecciosas o malformaciones congénitas, no susceptibles de ser tratadas con microcirugía. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA. Los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados:** Se encontraron en total 3 reportes HTA, de los cuales 1 cumplía con los criterios de inclusión establecidos. Los reportes sugieren alto porcentaje de éxito para esta intervención sin embargo la evidencia no proviene de estudios experimentales.

**Conclusión:** se considera que los audífonos BAHA, NO deben ser incluidos en el POS, ya que su efectividad no es comprobada.

## 2. Necesidad de la evaluación

El tratamiento de la hipoacusia ocasionada por otitis crónicas en las cuales no es efectiva la colocación de un audífono, o en individuos en los cuales hay afectación de uno de los oídos, se tiene como tratamiento disponible la inserción de un dispositivo de titanio que se integra a la cóclea y que permite la conducción del sonido a través del hueso y no por el oído medio. Es un tratamiento de elección en personas en las que no es posible realizar microcirugía.

Los resultados de esta intervención provienen de estudios observacionales que aportan bajo grado de evidencia y en los cuales el paciente ha sido su propio control. Sin embargo, se conoce de un beneficio audiométrico que no es atribuible totalmente a la intervención en usuarios de otro tipo de audífonos. Las encuestas de satisfacción muestran un cambio subjetivo en la calidad de vida en aspectos como menor irritación de la piel, escucha confortable, menos presión en el oído, mayor autoconfianza y mejor estética (1).

La siguiente Tabla describe la pregunta de investigación de acuerdo al tipo de evaluación que este documento presenta y las indicaciones que en la actualidad tiene el implante de audífono osteointegrado en nuestro medio.

Tabla 1. Pregunta de investigación – Tecnología a evaluar

ID	Intervención	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
----	--------------	----------------------	------------------------

27	Implantes de audifonos osteointegrados	Hipoacusia	3
----	--	------------	---

### 3. Descripción de la tecnología

El audífono osteointegrado es un tornillo de titanio que se implanta en el hueso mastoideo que se une a un procesador externo de sonido. La osteointegración consiste en la adhesión íntima del material al hueso mediante vínculos activos que minimiza la distancia entre ellos.

La intervención puede realizarse colocando inicialmente el tornillo de titanio y tres meses después se instala el audífono. Es necesario liberar de folículos pilosos el colgajo que rodea al pedestal además de ser lo suficientemente delgado para permitir la inserción posterior del audífono. Un factor fundamental para el éxito de la cirugía es la ausencia de infecciones en el oído por esta razón es indispensable que el tornillo sea de titanio. Este procedimiento se realiza de manera habitual con anestesia general aunque es posible realizarlo con local.

### 4. Evidencia e interpretación

Metodología:

Las búsquedas de evidencia fueron realizada en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR).y labase de datos DARE por medio del buscador de la Universidad de York.

El resultado de la búsqueda fue de 3 documentos, 2 de ellos fueron excluidos por considerar que no correspondían a evaluaciones tecnológicas. El documento incluido (2) corresponde al resumen de una evaluación tecnológica a la que no se tuvo acceso en texto completo. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Resultados búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. HTA excluidos por otra razón	No. Final de HTA incluidos
3	0	0	0	0	2	1

Tabla 3. Resumen de la evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Bone anchored hearing aid	Adelaide Health Technology Assessment (AHTA)	2005	Australia	Inglés	0	No es HTA

	(BAHAR)						
2	BAHA devices in hypoacusia	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2010	Argentina	Español	1	
3	Bone-anchored hearing aids	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS)	2006	Canadá	Francés	0	No es HTA

Resultados:

Una vez identificados los estudios que entraban a la revisión se precedía a valorar su calidad con la lista de chequeo INAHATA cuyo formato sin diligenciar (porque la evaluación incluida no se tuvo en texto completo), se presenta a continuación:

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								
2. ¿Se identifican los autores del informe?								
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?								
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?								
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?								
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?								
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos			Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?		
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?		¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones		¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes,

			sociales?	consumidores)?		
<b>Valoración final</b>				<b>Si</b>	<b>Parcialmente</b>	<b>No</b>
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						

Posteriormente se registraba el número de aciertos en la evaluación de calidad. La Tabla 4 muestra los aspectos que no pudieron ser valorados por la razón ya expuesta.

Tabla 4. Resultados de la evaluación de calidad según lista de chequeo INAHTA

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
2	BAHA devices in hipoacusia	No aplica	No aplica

Los resultados sobre la efectividad de la intervención se presentan en la Tabla 5. Son datos aportados por revisiones tecnológicas previas e incluidas en el estudio realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS).

Tabla 5. Resultados de efectividad y seguridad

ID	Título HTA	Indicación 1	
		Efectividad	Seguridad
2	BAHA devices in hipoacusia	Estudios observacionales con tasas de éxito de 90%.	Efectos adversos sobre el injerto de piel aproximadamente 10% en adultos y 25% en niños.

La indicación del implante audífonos osteointegrado en Colombia se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 6. Indicaciones de uso de audífonos BAHA

ID	Título HTA	Indicación 1
27	Implante de audífonos (BAHA) osteointegrados	Hipoacusia

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Los resultados concernientes a las tasas de éxito de estudios observacionales permitió evaluar una intervención benéfica con bajo grado de evidencia científica.

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 7.

Tabla No 7. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	Fuente
27	Implante de audífonos osteointegrados	No es posible evaluar la calidad de la evidencia de la efectividad y seguridad de la intervención. ¿Debe incluirse esta intervención en el POS ante la imposibilidad de realizar estudios experimentales?	BAHA devices in hypoacusia

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos considera que los audífonos BAHA, NO deben ser incluidos en el POS, ya que su efectividad no es comprobada.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía

1. Adelaide Health Technology Assessment (AHTA). Bone anchored hearing aid (BAHAR). Adelaida Australia. February 2005.
2. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Dispositivos BAHA en hipoacusia. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 171, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2009.
3. Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS). Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS). ETMIS 2006 Vol 2 No. 5. Québec Canada

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DEL BYPASS  
GÁSTRICO LAPAROSCÓPICO**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación .....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	18
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	19
7. Bibliografía .....	19

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo:** evaluar la tecnología de cirugía bariátrica por vía laparoscópica, a la luz de las evidencias actuales.

**Metodología:** búsqueda de Evaluaciones de Tecnología en la Salud, relacionadas con la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida, en las bases de datos HTA y DARE, de la Universidad de York. Se seleccionaron los reportes publicados entre 2005 y 2010, en español o inglés. A cada evaluación seleccionada se aplicó la lista de chequeo INAHTA y se extrajo la información de efectividad y seguridad.

**Resultados:**

Se encontraron 30 evaluaciones de tecnología, se seleccionaron seis. Todas coinciden en la efectividad de la cirugía bariátrica para la reducción de peso, comparada con tratamientos no quirúrgicos, a corto y mediano plazo. La mortalidad es baja y se describen complicaciones, pero las severas se presentan en baja proporción. Al evaluar la cirugía la laparoscópica, no hay muchos estudios comparativos con la técnica abierta. Los resultados en algunas evaluaciones muestran la misma efectividad, otros una ligera ventaja de la laparoscópica en la pérdida de peso al primer año, pero se igualan a los 3-5 años. La laparoscópica se asocia con menor riesgo de infección de la herida y de hernias. En algunos estudios mejora algunos dominios de la evaluación de calidad de vida. **Conclusión:** se recomienda una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión de la cirugía bariátrica laparoscópica al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación

La obesidad se ha convertido en una enfermedad crónica, de importancia creciente en salud pública, dado el aumento de su incidencia y la repercusión en la salud de las personas, en la calidad de vida y el impacto económico en el sistema de salud del manejo de sus complicaciones. Se considera de cómo multifactorial en cuanto a su etiología, y se relaciona con el aumento de la ingesta de alimentos fuente de energía, el bajo consumo de frutas y verduras y la disminución en la actividad física de la población, interactuando con la carga genética. En el mundo, su frecuencia ha ido aumentando en tal magnitud, que ha desencadenado la alerta en los sistemas de salud, con importantes frentes en su prevención y manejo temprano. En Colombia, la Encuesta Nacional de Situación Nutricional de 2005 encontró datos como que el 46% de la población entre 18 y 64 años tiene obesidad o sobrepeso. Operativamente, se realiza el diagnóstico de obesidad cuando el Índice de masa corporal ( $\text{peso}/\text{talla}^2$ ) es igual o mayor a  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Se considera leve cuando está entre 30 y 34.9, moderada entre 35 y 34.9 y severa mayor o igual a  $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

Sobre el efecto de la obesidad, se considera un factor de riesgo de causas importantes de mortalidad como las enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y diabetes y se ha asociado a una reducción marcada en la expectativa de vida. Otras patologías que causan importante morbilidad también se han asociado a la obesidad, como la osteoartritis, colelitiasis, apnea del sueño, además de la estigmatización social.

El tratamiento inicial de la obesidad está encaminado a la modificaciones en el estilo de vida para la reducción del peso. Sin embargo, pocos adultos lo logran de manera efectiva y sostenida. Los medicamentos han mostrado una efectividad limitada, con efectos adversos importantes en algunos casos. Por lo anterior la opción de cirugía emerge como una alternativa a considerar. Hasta el momento se ha mostrado que logra reducir el peso

en la mayoría de pacientes, pero hay áreas de incertidumbre importantes sobre su efectividad, sus efectos adversos y también benéficos menos conocidos y su efecto a largo plazo. Así mismo como sus variaciones técnicas, incluyendo la realización por laparoscopia.

Con lo anterior, los costos derivados de la atención de la obesidad han aumentado. En Estados Unidos se estima que los costos directos de la obesidad son el 5.7% del total de gastos en salud del país. Los costos esperados en la vida por enfermedad cardiovascular se incrementan en un 50% en pacientes con obesidad moderada y en casi un 200% en pacientes con obesidad severa. En el mundo ha habido un aumento importante en el número de cirugías bariátricas realizadas, en algunos casos con abuso de su indicación, por lo cual se hace necesario evaluar esta tecnología con base en las evidencias disponibles, tanto en efectividad como en seguridad.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones por HTA
22	Bypass gástrico laparoscópico	Intervención (Procedimiento quirúrgico)	1. Obesidad morbida

### 3. Descripción de la tecnología

La cirugía bariátrica es una intervención quirúrgica, que busca la reducción de peso del paciente. Hay diversos tipos de procedimientos, que se pueden dividir en dos tipos principales: en primer lugar malabsortivos, realizando puentes o derivaciones entre diferentes porciones del tracto gastrointestinal que limitan la absorción de alimentos; en segundo lugar, los procedimientos restrictivos, que buscan disminuir el tamaño del estómago, para que el paciente sienta saciedad con una pequeña cantidad de alimentos ingeridos. Los procedimientos más utilizados son: puente gástrico en “Y” de Roux (Roux-en-Y Gastric bypass), banda gástrica ajustable (Adjustable Gastric Banding), gastroplastia con banda vertical, gastrectomía en manga (sleeve gastrectomy), Diversión Biliopancreática (BilioPancreatic Diversión). Estos procedimientos pueden ser realizados por vía abierta o por vía laparoscópica. La cirugía laparoscópica implica la utilización de equipos diferentes a la vía abierta, como los trócares, el lente, la cámara, fuente de luz, neumoinsuflador e instrumental quirúrgico diferente a la cirugía abierta. La técnica laparoscópica busca evitar una incisión parietal de gran tamaño, al utilizar incisiones menores a 15mm de longitud.

### 4. Evidencia e interpretación

Metodología:

La búsqueda de evaluaciones de tecnologías en salud fue realizada en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR). También fue consultada la base de datos DARE por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue “Bariatric surgery”

Se encontraron treinta evaluaciones de tecnología. Se decidió revisar las evaluaciones desde 2005 hasta octubre de 2010. Se excluyeron algunas evaluaciones por las siguientes razones: por fecha de publicación previa a 2005 o por estar actualizadas en otra Evaluación posterior, 18. Por idioma, 3 (finlandés, alemán, portugués). Por diferente intervención, 1. Por diferente indicación, 2. Finalmente se incluyeron 6 Evaluaciones de Tecnología.

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervencion	No. HTA excluidos por diferente indicacion	No. Final de HTA incluidos
38	26	3	1	2	6

Resumen de evidencia:

No.	Título	Agencia realizadora	Año	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Bariatric Surgery for severe obesity: systematic review and economic evaluation	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2010	Canada	Inglés	Si	
2	Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis	Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS)	2009	Canada	Inglés	Si	
3	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2009	United Kingdom	Inglés	Si	
4	Venous thromboembolism prophylaxis for bariatric surgery	Center for Evidence-based Practice (CEP)	2009		Inglés	No	3
5	[Surgical treatment of morbid obesity]	Finnish Office for Health Care Technology Assessment (FinOHTA)	2008	Finland	Finlandés	No	2
6	Effectiveness of weight management programs in children and adolescents	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2008	United States	Inglés	No	4
7	Evaluation of medical and health economic effectiveness of bariatric surgery (obesity surgery) versus conservative strategies in adult patients with morbid obesity	German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA DIMDI)	2008	Alemania	Alemán	No	2
8	Laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)	2007	United States	Inglés	Si	
9	Laparoscopic bariatric surgery: Roux-en-Y gastric bypass, vertical banded gastroplasty and adjustable gastric banding	HAYES, Inc	2007	United States	Inglés	No	
10	Open malabsorptive bariatric Surgery: roux-en-y gastric bypass	HAYES, Inc	2007	United States	Inglés	No	
11	Evidence Note 19: Surgery for obesity	NHS Quality Improvement Scotland	2007	United Kingdom	Inglés	Si	

12	The safety, effectiveness and cost effectiveness of surgical and non-surgical interventions for patients morbid obesity	New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)	2007	New Zealand	Inglés	Si	
13	Laparoscopic adjustable gastric banding for weight loss in obese adults: clinical and economic review	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007	Canada	Inglés	No	
14	Roux-en-Y gastric bypass in the surgical treatment of morbid obesity	Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination	2006	Brasil	Portugués	No	2
15	Laparoscopic gastric bypass surgery for morbid obesity	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)	2006	United States	Inglés	No	1
16	Laparoscopic mini-gastric bypass for morbid obesity	HAYES, Inc	2006	United States	Inglés	No	
17	Gastric restrictive surgery for clinically severe obesity in adults	Institute for Clinical Systems Improvement	2005	United States	Inglés	No	
18	Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of clinically severe (morbid) obesity in adults: an update	Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR)	2005	Canada	Inglés	No	1
19	Newer techniques in bariatric surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding, biliopancreatic diversion, and long-limb gastric bypass	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)	2005	United States	Inglés	No	1
20	What is the evidence for the safety and effectiveness of surgical and non-surgical interventions for patients with morbid obesity?	New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)	2005	New Zealand	Inglés	No	1
21	Laparoscopic bariatric surgery for morbid obesity	ECRI	2005	United States	Inglés	No	1
22	Bariatric surgery: an evidence-based analysis	Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS)	2005	Canada	Inglés	No	1
23	Screening and interventions for childhood overweight: evidence synthesis	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2005	United States	Inglés	No	4
24	Surgical treatment of morbid obesity: an update	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS)	2005	Canada	Inglés	No	1
25	Usefulness of surgical treatments for obesity	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2004	Argentina	Español	No	1

26	The gastric banding procedure: an evaluation	Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC)	2004	Canada	Inglés	No	1
27	Laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity	Medical Services Advisory Committee (MSAC)	2004	Australia	Inglés	No	1
28	Newer techniques in bariatric surgery for morbid obesity	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)	2003	United States	Inglés	No	1
29	Special report: the relationship between weight loss and changes in morbidity following bariatric surgery for morbid obesity	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)	2003	United States	Inglés	No	1
30	Surgery for morbid obesity	The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)	2003	Noruega	Inglés	No	1
31	Use of palliative surgery in the treatment of cancer patients	The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)	2003	Noruega	Inglés	No	1
32	Bariatric surgery for the treatment of morbid obesity - Systematic review	Basque Office for Health Technology Assessment, Health Department Basque Government (OSTEBA)	2003	España	Español	No	1
33	Bariatric surgery: summary of INAHTA reviews	Technology Assessment Unit, Office of Patient Care Services, US Department of Veterans Affairs (VATAP)	2003	United States	Inglés	No	1
34	A systematic review of laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of obesity (update and re-appraisal)	Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S)	2002	Australia	Inglés	No	1
35	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of surgery for people with morbid obesity: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2002	United Kingdom	Inglés	No	1
36	Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2002	United Kingdom	Inglés	No	1
37	Surgery for morbid obesity in adults	L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante (ANAES)	2001	Francia	Francés	No	1
38	Gastric restrictive surgery for morbid obesity	Institute for Clinical Systems Improvement	2000	United States	Inglés	No	1

<b>Motivos de exclusión:</b>	1. Fecha de publicación: Previo a enero de 2005. Si o existe alguna evaluación posterior, se considera la inclusión del reporte.
	2. Idioma: diferente a Español o inglés.
	3. Diferente intervención: se evalúa una intervención diferente a la de

	interés.
	4. Diferente indicación: se evalúa la intervención en una indicación diferente a la aprobada para Colombia (INVIMA).
	5. Entidad financiadora: industria farmacéutica.

## Resultados

A las seis evaluaciones de tecnología seleccionadas para la revisión, se les aplicó el instrumento de lista de chequeo de INAHTA, encontrando un rango de cumplimiento de los ítems de 8 a 13 y de no cumplimiento entre 2 y 7. Se presentan los resultados de las listas de chequeo y el cuadro de resumen siguientes:

Título del reporte	<u>Bariatric Surgery for severe obesity: systematic review and economic evaluation</u>
Institución que lo realizó	<u>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</u>
Año de realización	2010
Persona que diligenció este formato	Oscar Guevara
Correo electrónico	oscarcir@hotmail.com

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X			
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								X	
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
Si	Si	Si	Si	Si	Si				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión			
Si		Si		Si		Si			
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
Si		Si		Si		Si			
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?		¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?		¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?	
No		Si		Si		Si		NO	
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X			

Título del reporte	<u>Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis.</u>
Institución que lo realizó	<u>Medical Advisory Secretariat, Ontario. Ministry of Health and Long-Term Care (MAS).</u>
Año de realización	2009
Persona que diligencia este formato	Oscar Guevara
Correo electrónico	oscarcir@hotmail.com

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X			
2. ¿Se identifican los autores del informe?								X	
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								X	
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X	
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								X	
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?								X	
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda		Bases de datos		Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información		
No		Si		Si	Si	Si	Si		
Lista completa de referencias de los estudios incluidos			Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
Si			No		Si		No		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
No		Si		Si		Si			
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?		¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
No		Si		No		No	No		
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?								X	

Título del reporte	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation
Institución que lo realizó	Health Technology Assessment
Año de realización	2009
Persona que diligencia este formato	Oscar Guevara
Correo electrónico	oscarcir@hotmail.com

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								X
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
SI	SI	SI	SI	SI	SI			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión			
SI		SI		SI	SI			
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?				
SI	SI		SI	SI				
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?			
NO	SI	NO		SI	SI			
<b>Valoración final</b>						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X		

Título del reporte	Laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity
Institución que lo realizó	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)
Año de realización	2007
Persona que diligencia este formato	Oscar Guevara
Correo electrónico	oscarcir@hotmail.com



LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								X
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								X
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								X
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?								X
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
SI	SI	SI	SI	SI	SI			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión			
SI		NO		SI	SI			
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?					
SI	SI	SI	SI					
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?				
NO	NO	NO	NO	SI				
<b>Valoración final</b>						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X		

Título del reporte	The safety, effectiveness and cost effectiveness of surgical and non-surgical interventions for patients morbid obesity
Institución que lo realizó	New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)
Año de realización	2007
Persona que diligencia este formato	Oscar Guevara
Correo electrónico	oscarcir@hotmail.com

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X			
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X	
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								X	
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
SI	SI	SI	SI	SI	SI				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
SI		SI		SI	SI				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?						
SI	SI	SI	SI						
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
No	SI	NO	SI	SI					
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X			

Resumen de instrumento INAHTA:

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Bariatric Surgery for severe obesity: systematic review and economic evaluation	13	2
2	Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis	8	7
3	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation	12	3
8	Laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity	9	6
12	The safety, effectiveness and cost effectiveness of surgical and non-surgical interventions for patients morbid obesity	12	3

En las diferentes evaluaciones, basadas en revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte, se encontró que la cirugía bariátrica es más efectiva clínicamente que el tratamiento no quirúrgico para la reducción de peso, tanto al año como a los 3 a 5 años de seguimiento. Los procedimientos malabsortivos producen mayor pérdida de peso que los procedimientos restrictivos, sin embargo, están asociados a mayores eventos adversos. Aunque en algunas evaluaciones concluyen que no hay diferencia en efectividad entre la cirugía abierta y la laparoscópica, otras evaluaciones indican que hubo una ligera mayor pérdida de peso con la laparoscópica al primer año, pero luego no hubo diferencias entre 3 y 5 años. Además de menos infecciones de la herida y menos hernias en la cirugía laparoscópica. La cirugía laparoscópica se asocia en la mayoría de los estudios con mayor tiempo de cirugía.

A continuación se presenta la extracción de información de efectividad y seguridad de cada uno de los reportes incluidos.

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA	
		Indicación 1	
		Efectividad	Seguridad
1	Bariatric Surgery for severe obesity: systematic review and economic evaluation	<p>BMI a 1 año: 15 estudios (1103 participantes) reportaron cambios en BMI a 1 año. Análisis en red (network mixed treatment) para ordenar por efectividad en reducir BMI mayor a menor: Puente Yeyuno Ileal (JB), puente en asa gástrica, mini puente gástrico, BPD, gastrectomía en manga, RYGB, HG, VBG, AGB y cuidado estandar. Las diferencias entre JB, puente gástrico en asa, mini puente gastrico, BPD y gastrectomía en manga fueron no significativas en el análisis de trabajo en red y las comparaciones directas entre ellas fueron no conclusivas o no disponibles. Resultados Network analysis: BPD significativamente reduce más BMI que: AGB (MD -9.0 (-14.7 a -2.9)) y el cuidado estandar (MD -11.0 (-16 a -6.5)). Sleeve gastrectomy significativamente reduce mas BMI que AGB (-7.8(-13.7 a -1.4) y cuidado estandar (-9.8(-18.9 a -1.3)). De esto no hay evidencia directa. Puente Gástrico en Y de Roux (RYGB) reduce BMI más que la Banda gástrica ajustable (AGB): -6.6 kg/m2 (-9.5 a -3.4) y el cuidado estandar: -8.6 (-16 a -6.5). Evidencia directa apoya estos hallazgos: RYGB vs AGB (-5.8(-9.7 a -1.9); 2 trials); aunque la heterogeneidad estadística es grande (I2 88%). Evidencia directa: BPD significativamente mejor que RYGB (-2.3(-3.7 a -0.9)un trial). Las comparaciones mixed no sugieren que sea significaaiva (-2.4(ICr95% -7.3 a 2.9). En comparaciones network, VBG reduce significativamente mas que AGB (MD -3.9(CrI95% -6.6 a -0.7)) y en evidencia directa (-4.8 (IC95% -5.6 a -4)2 trials I2 0%). Basado en evidencia directa y mixta PBD significativamente reduce BMI que cuidado estandar (-11.3(-17.3 a -5.4) un trial) y -11 (CrI 95% -16 a -6.5). Se presentan resultados a 2 años en el informe.</p> <p><b>BMI a 3-5 años:</b> 7 ensayos (416 participantes). En network ranking: JB, RYGB, VBG, AGB. RYGB mejor que AGB (MD -7.7(ICr95% -15.1 a -0.01). Evidencia directa RYGB mejor que AGB (-6.4(-7.9 a -4.9) 2 trials I2 0%). Evidencia directa: RYGB mejor que VBG (MD -8.2 (-9.6 a -6.9) 2 trials I2 0%) y VBG mejor que AGB (-4.5(-5.4 a -3.6) un trial). La evidencia mezclada para estas comparaciones fue no significativa.</p>	<p>Mortalidad por todas las causas: 23 trials (2042 participantes) reportan. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad (30 dias o menos y durante el seguimiento) entre cualquier par de itervenciones. Todos los ensayos tuvieron seguimiento menor a 5 años. Tres comparaciones agurpoadas en mortalidad temprana no mostraron resgo de mortalidad diferencial entre terapias: VBG vs RYGD, AGB vs RYGB. CONTROL DE COMORBILIDAD: 6 trials (3 de 100 participanes, dependiendo de la comorbilidad) reportaron resolución o mejoría en la comorbilidad. Tdoas las Diferencias de riesgo fueron no significativas y los analisis no fueron informativos por falta de poder. No trials reportaron la inciencia de remplazos de cadera o rodilla.</p> <p><b>Hospitalización:</b> 11 trial (1218 participantes). Significativamente menor hostpitalización con AGB respecto aRYGB y VBG (MD -1.7dias (-2 a -1.3) I2 0%, 2 trials) y (3.1 días (-5 a -1.2) 3 trials, I2 0%), respectivamente.</p>

		<p><b>Lap vs abierta:</b> 5 estudios 234 ptes. Con laparoscopia hubo una pequeña pero estadísticamente significativa mayor disminución del BMI en laparoscópica que en abierta (MD -1.2kg/m<sup>2</sup> (-2.2 a -0.2); 5 estudios I2 0%), a 1 año. 2 estudios con 220 ptes, reportan cambios entre 3-5años, sin diferencias estadísticamente significativas.</p>	<p><b>Reoperaciones y revisiones:</b> 20 trials, 1769 participantes. Comparado con RYGB, JB tuvo mas reoperaciones tardías (mas de 30 dias) (28% (6.5 a 50)). Cirugías fallidas (conversión o reversion): Comparada con RYGB, JB y AGB tuvieron mas cirugías fallidas tardías (RD 32% (9.9 a 53)) y (8.3% (2.8 a 14) 2 trials I2 0%). 7 trials (696 participantes) compararon cirugías de reversion. Comparada con RYGB, la VBG tuvo mas cirugías de reversion (9.3% (0.9 a 18)).</p>
		<p><b>Lap vs abierta: control comorbilidades:</b> un ensayo en RYGB. Hubo mayor resolución de DM en pacientes con cirugía abierta, comparada con laparoscópica (RD -50% (IC95% -89 a -11), un estudio 13 participantes. Hubo mayor resolución de dislipidemia en pacientes con laparoscópica comparada con abierta (-50% (IC 95% -84 a -16), 1 estudio 22 participantes.</p>	<p><b>Alteraciones Gastrointestinales:</b> 16 trials (1157 ptes). AGB significativamente menos disfagia que VBG (RD -50% (-72 a -29). Comparado con RYGB, AGB tuvo menos úlceras tardías (-9.9% (-16 a -4)). <b>Secuelas quirúrgicas:</b> 22 trials 3391 ptes. AGB menos riesgo de estenosis tardía que RYGB (RD -15% (-22 a -8.3). AGB menos riesgo de hernia tardía que RYGB (-4.5% (-8.4 a -0.5) 2 trials I2 0%) y VBG (-16% (-27 a -5.4). AGB tuvo mas riesgo de deslizamiento (slippage) tardío o dilatación que RYGB (6.1% (1.3 a 11) 2 trials I2 20%) y que VBG (20% (12 a 28) 2 trials I2 0%). AGB menor riesgo de infección de la herida temprana que RYGB (-6.3% (-11 a -1.4)).</p>
		<p><b>Lap vs abierta Calidad de vida relacionada con la salud:</b> Un estudio (96 ptes) usaron un instrumento generico SF-36. 3 de 8 dominios fueron significativos. Con laparoscopia tuvieron mior funcionamiento fisico, social y salud mental. Dos estudios utilizaron una medida específica para obesidad en QoL. Ninguno de los 5 dominios tuvo resultados significativos.</p>	<p><b>Lap vs abierta Mortalidad:</b> 7 estudios 574 ptes. No hubo diferencia en el riesgo de mortalidad.</p>
			<p><b>Lap vs abierta Secuelas quirúrgicas serias:</b> 8 trials, 694 ptes. Con laparoscopia menos infecciones tempranas de la herida (RD -7% (-11 a -3) I2 0%) y de hernia tardía (-17% (-27 a -7.6) I2 77%). Menos estenosis luminal tardía (-8.8% (-17 a -0.9)) con cirugía abierta.</p>

2	Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis	<p><b>Resolución DM:</b> suspensión de todas las medicaciones relacionadas con la DM y mantener las glicemias en el rango normal. Metanálisis en 1846 ptes logró resolución completa en 76.8% (IC95% 70.7-82.9). Si se incluyen tanto resolución como mejoramiento fue 86% (78.4-93.7). Según el tipo de porcedimiento, resolución: BPD o switch duodenal: 98.9% (96.8-100), Gastric bypass: 83.7% (77.3-90.1), Gastroplastia: 71.6% (55.1-88.2), Gastric banding: 47.9% (29.1-66.7)</p>	<p><b>Mortalidad operatoria:</b> por tipo de cirugía: 0.1% para procedimientos puramente restrictivos. 0.5% en bypass y 1.1% en BPD o switch duodenal.</p>
		<p><b>Cambios en HbA1c:</b> cambio medio ponderado fue -2.7% (rango -5 a -0.7%), combinado bypass y banda. En bypass -3.99% (rango -5 a -0.7) y en banda -1.34% (rango -1.6 a -0.94).</p>	
		<p>La evidencia fue calificada como moderada, basada en Metanálisis que incluyeron estudios no aleatorizados</p>	
3	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation	<p>5386 referencias, se seleccionaron 26 estudios</p>	<p><b>Complicaciones y cxs adicionales:</b> un RCT encontro mayor proporción de eventos adversos en tto NoQx (58%) que con LAGB (18%). En no Cx: intolerancia al Orlistat, colecistitis aguda. En LABG: intervenciones quirúrcias, revisión laparoscopica, infeccion.</p>
		<p><b>Cx vs No Cx:</b> 3 RCT y 3 cohortes. <b>Cambio de peso:</b> Pacientes con BMI 30-35 con comorbilidades: p&lt;0.001 en reducción de peso a los 12 y 24 meses comparando AGB con intervenciones no Qxs. A los dos años con LapAGB hubo 87% de pérdida del exceso de pso comparado con 21% en NoCx. Otro RCT: LAGB vs terapia convencional en BMI 30 - 40 con DM2, mayor perdida de peso con LAGB (20%) que con terapia convencional (1.4%) p&lt;0.001. Pérdida del exceso de peso: 62.5% vs 4.3% respectivamente. Otro RCT: BPD vs dieta, significativa p&lt;0.0001 reducción de peso, BMI, masa libre de grasa y masa grasa a los 12 meses mayor en BPD. Pérdida de peso: mujeres hombres: 35kg y 52Kg con BPD y 7kg y 9kg con dieta respectivamente. <b>Cohortes:</b> 3505 ptes 2 años, mayor perdida de peso con cirugía (23.4%) que convencional (0.1% ganancia). Diferencia 22.2 (21.6 a 22.8, p&lt;0.001). 1276 ptes a 10 años: reducción de BMI cirugía: -6.7 (sd 5.4) vs 0.7 (sd 4.9), p&lt;0.0001.</p>	<p><b>Mortalidad global acumulada:</b> Cohorte seguimiento medio de 10.9 años. HR de cirugía comparado con control fue 0.76 (IC95% 0.59 a 0.99, p 0.04).</p>
		<p><b>QoL:</b> un RCT mostro mejoramiento en 5 dominios del SF 36, con LAGB y en 3 dominios para el grupo de NoCx. Cohorte a los dos años mostró que los pacientes con Cx tuvieron significativa mejoría en todas las mediciones del HRQoL comparado con el tto convencional.</p>	

8	Laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity	<p><b>Pérdida de peso:</b> 8 trials LAGB vs GBY, 4191 ptes. Ocorre una importante pérdida de peso con LAGB, pero menor que con GBY. El %EWL (porcentaje de exceso de peso perdido) a 1 año fue del 40% comparado con 60% o más con GBY.</p>	<p><b>Complicaciones a corto plazo:</b> fueron muy bajas con LAGB y más bajas que GBY lap o abierta. La mortalidad es extremadamente rara y las complicaciones perioperatorias serias probablemente ocurren en menos del 1%.</p>
			<p><b>Complicaciones a largo plazo:</b> varían considerablemente. Repoeraciones en 25% de pacientes en estudios comparativos, mientras en estudios de un brazo fue del 11%. Varía el deslizamiento de la banda entre el 1 y 36% y el rango de problemas del puerto de acceso es del 2-20%.</p>
11	Evidence Note 19: Surgery for obesity		
12	The safety, effectiveness and cost effectiveness of surgical and non-surgical interventions for patients morbid obesity	<p><b>Efectividad</b> El consenso de las revisiones incluidas es que hay evidencia adecuada que las intervenciones quirúrgicas son más efectivas que las intervenciones no quirúrgicas en términos de pérdida de peso en pacientes con Obesidad mórbida, basados en evidencia de más baja calidad de varios estudios prospectivos o retrospectivos. La mejor evidencia viene de los ya descritos resultados de SOS.</p>	<p><b>Mortalidad:</b> relativamente baja, menor al 2%, aunque la calidad de los estudios es variable. Un meta-análisis sugiere Mortalidad a 30 días de 0 a 2.1% para RYGB, AGB y VBG basado en RCT y de 0 a 0.8% basado en series de casos. Mortalidad para BPD 0.5 a 1.3% basada en series de casos.</p>
		<p>Muchas revisiones sugieren que la pérdida de exceso de peso de al menos 50% es esperable con la Cx bariátrica</p>	
		<p>Parece que la mayoría de comorbilidades asociadas a la obesidad, especialmente DM, hiperuricemia, hiperlipidemia y apnea del sueño resuelven o mejoran con la pérdida de peso POP.</p>	

Las conclusiones finales de cada uno de los reportes son presentadas a continuación.

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA
		Indicación 1
1	Bariatric Surgery for severe obesity: systematic review and economic evaluation	La cirugía bariátrica luce más efectiva que el cuidado estandar.
		Los procedimientos de desviación (JB BPD) resultan en más pérdida de peso. Los híbridos (RYGB) son intermedios en efectividad y los restrictivos (VBG, HBG, AGB) resultan en menor pérdida de peso. No hubo diferencias en mortalidad ni morbilidad o calidad de vida, aunque la falta de poder o sesgos de selección pueden influenciar estas conclusiones.

		<p>Comparado con RYGB, las formas restrictivas (HG, VBG) y malabsortivas (JB) tempranas se asocian con mayor tasa de fallas o necesidad de revisión o reoperaciones. AGB se asocia con mayor riesgo de deslizamiento o dilatación y menor riesgo de estenosis, ulceración y hernia comparada con RYGB. AGB lleva a menor estancia hospitalaria, comparada con RYGB .</p> <p>La cirugía bariátrica está indicada en pacientes quienes ha fallado la modificación del estilo de vida (al menos 6 meses de dieta y ejercicio) y tienen un BMI de 40 kg/m<sup>2</sup> o más, o un BMI de 35 kg/m<sup>2</sup> o más con una comorbilidad relacionada con la obesidad como hipertensión, diabetes o apnea del sueño, entre otras.</p> <p>No se identificaron diferencias entre laparoscópica y abierta en pérdida de peso y mejoramiento de comorbilidades, aunque la QoL podría ser mejor (y la estancia hospitalaria más corta) con los procedimientos laparoscópicos.</p>
2	Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis	Moderada calidad de evidencia de las cirugías malabsortivas y mixtas para resolver o mejorar la DM en pacientes con BMI mayor a 35
3	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation	<p>La opción quirúrgica se ha mostrado como más efectiva para reducir peso en personas obesas en cada RCT y cohorte, comparada con intervenciones no quirúrgicas.</p> <p>Gbypass fue mas efectivo para perde peso que la VB y la AGB. Sleeve más efectiva que AGB. GBP vs sleeve equívocos resultados.</p> <p>La cx bariátrica aparece como clínicamente efectiva y costo efectiva para obesos moderados y severos comparada con intervenciones no quirúrgicas.</p>
8	Laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity	La LAGB reúne los criterios para ser recomendada cuando es realizada en pacientes apropiadamente seleccionados, por cirujanos entrenados y en instituciones que tengan un programa de cirugía bariátrica, incluyendo el monitoreo a largo plazo y seguimiento post-operatorio
11	Evidence Note 19: Surgery for obesity	<p>Adultos que llenen los siguientes criterios:</p> <p>BMI de 40 o más o entre 35 y 40 con otra enfermedad significativa que pueda mejorar con la pérdida de peso</p> <p>Se han intentado todas las medidas no quirúrgicas, pero han fallado para lograr o mantener un beneficio clínico de pérdida de peso por al menos 6 meses.</p> <p>Ha recibido manejo en un servicio especializado de obesidad</p> <p>Es apto para anestesia y cirugía</p> <p>La persona se compromete a un seguimiento a largo plazo</p>
12	The safety, effectiveness and cost effectiveness of surgical and non-surgical interventions for patients morbid obesity	Cx clínicamente efectiva y mas costo efectiva para pacientes con obesidad mórbida.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

La cirugía bariátrica aparece como una medida efectiva para pacientes con Índice de masa corporal de 40 kg/m<sup>2</sup> o más, o en pacientes entre 35 kg/m<sup>2</sup> y 39.9 kg/m<sup>2</sup> con una comorbilidad que se espere mejore con la reducción de peso. Estos pacientes deben

haber sido sometidos a tratamiento no quirúrgico, por al menos 6 meses y no haber respondido o no haber sostenido la pérdida de peso. Además deben ser aptos para la anestesia y la cirugía y comprometerse al seguimiento médico a largo plazo. La cirugía bariátrica debe tener una mortalidad entre el 0.5 y el 2% como máximo si es realizada por grupos expertos y los pacientes deben ser manejados en grupos interdisciplinarios.

En cuanto a la comparación entre cirugía abierta y laparoscópica, algunas revisiones no encontraron diferencias en efectividad, en otras hay una ligera mayor reducción de peso con la laparoscópica al primer año, aunque esta se iguala entre 3 y 5 años postquirúrgica.

Se requiere un estudio más amplio para decidir la indicación de la cirugía por vía laparoscópica.

## **6. Conclusiones del grupo de expertos**

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión de la cirugía bariátrica laparoscópica al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## **7. Bibliografía.**

1. Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-190, 215-357, iii-iv.
2. Klarenbach S PR, Wiebe N, Hazel M, Birch D, Manns B, Karmali S, Sharma A, Tonelli M. Bariatric surgery of severe obesity systematic review and economic evaluation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health = Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, 2010.
3. Blue Cross Blue Shield Association (BCBS). Laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity. 2007
4. NHS Quality Improvement Scotland. Evidence Note 19: Surgery for obesity. 2007
5. New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA). The safety, effectiveness and cost effectiveness of surgical and non-surgical interventions for patients morbid obesity. 2007
6. Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS). Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis. 2009

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA CLOPIDOGREL**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1.	Resumen .....	3
2.	Necesidad de la evaluación.....	3
4.	Evidencia e interpretación .....	6
5.	Conclusiones de efectividad y seguridad .....	13
6.	Costo efectividad .....	13
7.	Conclusiones del grupo de expertos .....	14
8.	Impacto sobre la UPC .....	14
9.	Recomendaciones.....	14
10.	Perfil epidemiológico usado para estimaciones.....	15
11.	Bibliografía. ....	15

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para Clopidogrel y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios en las indicaciones aprobadas por INVIMA.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del Clopidogrel. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron en total 25 reportes HTA, de los cuales 4 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban al Clopidogrel en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones:** se recomienda la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del clopidogrel, en pacientes con enfermedad coronaria, en terapia combinada con ASA.

## 2. Necesidad de la evaluación

Clopidogrel es un antiagregante plaquetario de administración oral indicado en Colombia para:

- La reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida<sup>i</sup>.
- Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-
- Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

### Aterosclerosis, aterotrombosis y enfermedad isquémica

La aterotrombosis se caracteriza por la ruptura de lesiones vasculares ateroscleróticas y la subsecuente formación de trombos y/o embolia arterio/arterial y/o cardioarterial. El desarrollo de lesiones ateroscleróticas es un proceso difuso que inicia en la niñez y progresa de maneja asintomática en la adultez. La fase crónica de la aterotrombosis se distingue de la fase aguda, que normalmente es provocada por la oclusión más o menos completa de la luz del vaso, y que va acompañada por un infarto del tejido dependiente<sup>ii</sup>.

La aterosclerosis y la aterotrombosis pueden afectar a todo el sistema vascular arterial, teniendo preferencias sobre determinados territorios vasculares. Las manifestaciones clínicas más comunes son: Enfermedad isquémica del corazón, Enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica<sup>ii</sup>.

Estas enfermedades presentan diferentes síntomas clínicos, pero puede ser vistas como una única entidad patogénica. Sin embargo, los eventos agudos de cardiopatía isquémica son en su mayoría provocados por trombos procedentes de las arterias coronarias en sí mismas, mientras que la principal causa de eventos de enfermedad cerebrovascular isquémica es la embolia cerebral procedente de una estenosis carotídea. Por lo tanto, no existe una relación entre las manifestaciones clínicas de estas enfermedades. Adicionalmente, diferentes factores de riesgo predominan en la progresión de las enfermedades en sus territorios vasculares particulares. Por estas razones, es concebible que a pesar de su entidad patogénica, puede haber diferencias en la capacidad terapéutica de influir en el curso de las tres enfermedades<sup>ii</sup>.

La enfermedad cerebrovascular isquémica (ECVI), se manifiesta principalmente como un derrame cerebral o un ataque isquémico transitorio (AIT). El derrame cerebral definido por la OMS como "un síndrome clínico de inicio rápido de déficit cerebral focal, que dura más de 24 horas o que causa la muerte, sin otra causa aparente que una de origen vascular". Alrededor del 80% de los casos son episodios isquémicos, los otros son hemorragias intracerebrales (15%) o subaracnoidales (5%). Los eventos isquémicos cuyos síntomas persisten menos de 24 horas se conocen como ataques isquémicos transitorios (AIT). Se estima que alrededor del 50% de episodios isquémicos y los AITs se deben a enfermedades aterotrombóticas de los vasos grandes ya sean extra o intracraneales. Los desencadenantes de esos eventos agudos son procesos trombóticos con oclusión súbita de la luz de los vasos o tromboembolia arterio-arterial, provenientes de la ruptura de placas y ulceraciones de las lesiones ateroscleróticas<sup>ii</sup>.

Alrededor del 20% de todos eventos isquémicos surgen de émbolos en el corazón (por ejemplo, de la fibrilación auricular) o de la ruptura de placas ateróticas de la aorta torácica ascendente, alrededor del 25% de ellos se dan por la oclusión de arterias cerebrales pequeñas perforadas (infartos lacunares). La aterotrombosis es la causa más común de enfermedad arterial periférica (EAP). La EAP puede ser también causada por arteriitis, aneurismas o embolias, pero esto es poco común. Entre el 70 y 80% de los pacientes afectados no presentan síntomas clínicos<sup>ii</sup>.

La enfermedad isquémica cardíaca (EIC) corresponde a un amplio rango de condiciones derivadas de un suministro reducido de sangre al corazón, por lo general éste es debido a aterosclerosis, placas y trombosis. El síndrome coronario agudo (SCA) es causado por fisuras o rupturas de estas placas ateromatosas lo que produce trombos oclusivos en las arterias. Los síntomas pueden incluir dolor en el pecho y presión, opresión, o pesadez que se irradia al cuello, mandíbula, hombros, espalda o brazos<sup>iii</sup>.

La angina inestable y el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSESST) son las mayores causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Los datos para el reino unido sugieren que por año aproximadamente 178.500 hombres y 159.500 mujeres son diagnosticados como nuevos casos de angina, y que 147.000 hombres y 121.000 mujeres experimentan un infarto de miocardio (IM). La revista The Health Survey for England (2003) reportó que aproximadamente el 7,5% de los hombres y el 5% de las mujeres han experimentado síntomas de un posible IM en algún punto de sus vidas. La prevalencia de

estos síntomas en los hombres se incrementa con la edad, siendo del 2,3% en hombres con un rango de edad entre 16-24 años, y del 16,4 % en hombres con más de 75 años. La asociación de la edad y los síntomas es menos evidente en mujeres, con una prevalencia del 2,7% en mujeres con un rango de edad entre 25-34 años, y del 8,5% en mujeres con más de 75 años. El riesgo parece variar con la condición socioeconómica, el grupo étnico y las áreas geográficas, algunos de los factores que incrementan el riesgo de enfermedad cardiaca incluyen fumar, consumo de alcohol, dietas no sanas, falta de ejercicio y factores sicosociales, como estrés y depresión asociadas al trabajo<sup>iii</sup>.

Es considerable el riesgo de muerte, infarto de miocardio o apoplejía para pacientes con síndrome coronario agudo. La prevención a largo plazo es importante, dado que después de un primer ataque de angina inestable o de IMSESST, los pacientes tienen un mayor riesgo de eventos subsecuentes de isquemia aguda. Más del 20% de la gente muere o sufre un nuevo infarto dentro del primer mes. A los 6 meses, el riesgo estimado de muerte es del 5 al 8 % después de un episodio de angina inestable y del 12-15% después de un IM agudo. En cuanto a la supervivencia a largo plazo, un estudio calculó que para 16 años de sobrevivida en hombres de 50-59 años la tasa es de sólo el 34% para aquellos con antecedentes de infarto de miocardio, y del 53% para aquellos con antecedentes de angina de pecho, lo cual contrasta con el 72% de los que no tienen historial de enfermedad coronaria. Los pacientes con SCA se clasifican como de riesgo alto, medio o bajo en cuanto a un evento adverso adicional, con base en los factores de riesgo: riesgos preexistentes (edad, historial de eventos coronarios), presentación clínica actual, los resultados del electrocardiograma y los marcadores bioquímicos<sup>iii</sup>.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Clopidrogel	Medicamento	Antiagregante plaquetario. (1) indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida. (2) tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no q, (3) Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto afudo de miocardio con elevación del segmento st."	Antiagregante plaquetario para enfermedad coronaria.	25

### 3. Descripción de la tecnología

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario que causa un bloqueo irreversible del receptor adenosina difosfato (P2Y12) de las membranas celulares de las plaquetas. El bloqueo de este receptor inhibe la agregación plaquetaria por la inhibición de la activación de la vía de la glicoproteína IIb/IIIa<sup>iv</sup>.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews & Dissemination* (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave *Clopidogrel* y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)<sup>v</sup>. Se excluyeron las HTA publicadas antes de 2005, publicadas en idiomas diferentes al inglés o el español, las que evaluaban tecnologías diferentes al fármaco de interés o indicaciones no aprobadas por INVIMA, las financiadas por la industria, las que estaban repetidos o habían sido actualizadas y finalmente documentos que no correspondían a HTA. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3.

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención o tecnología	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No HTA excluidas por idioma	No reportes excluidos por no ser HTA	No. Final de HTA incluidos
25	9	4	0	4	0	3	5

Tabla 3. Resumen de evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	<i>Clopidogrel (Plavix) for neonates and infants with cyanotic congenital heart disease who have undergone a palliative shunt procedure</i>	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2009	Reino Unido	Inglés	NO	Indicación no aprobada por INVIMA
2	<i>CYP2C19 Genotyping to determine response to clopidogrel</i>	HAYES, Inc	2009	Estados Unidos	Inglés	NO	Otra intervención
3	<i>The effect of different treatment durations of clopidogrel in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and value of information analysis</i>	Health Technology Assessment	2009	Reino Unido	Inglés	SI	
4	<i>Clopidogrel (Plavix) in combination with aspirin for prevention of vascular events in patients with atrial fibrillation</i>	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2008	Reino Unido	Inglés	SI	

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
5	<i>Clopidogrel plus acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome</i>	<i>Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2008	Alemania	Inglés	SI	
6	<i>Clopidogrel vs. acetylsalicylic acid in the secondary prophylaxis of vascular diseases</i>	<i>Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2006	Alemania	Inglés	SI	
7	<i>Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events</i>	<i>NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)</i>	2005	Escocia	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
8	<i>Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>	2005	Reino Unido	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
9	<i>Cost-effectiveness of alternative strategies for the initial medical management of non-ST elevation acute coronary syndrome: systematic review and decision-analytical modelling</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2005	Reino Unido	Inglés	NO	Otra intervención
10	<i>Economic evaluation of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting</i>	<i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)</i>	2005	Canadá	Inglés	NO	Otra intervención
11	<i>Effectiveness and cost-effectiveness of alternative strategies for the initial medical management of presumed unstable angina: a decision model and systematic literature review</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2005	Reino Unido	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
12	<i>Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome</i>	<i>NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)</i>	2004	Escocia	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
13	<i>Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2004	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
14	<i>Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>	2004	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
15	<i>Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2004	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
16	<i>Drug-eluting stents for the prevention of restenosis in native coronary arteries</i>	<i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</i>	2003	Estados Unidos	Inglés	NO	Antes de 2005
17	<i>Do cardiac surgical patients on Clopidogrel bleed more and require more blood transfusions than those not on Clopidogrel?</i>	<i>Centre for Clinical Effectiveness (CCE)</i>	2002	Australia	Inglés	NO	Antes de 2005
18	<i>Intracoronary brachytherapy to treat restenosis after stent placement (in-stent restenosis)</i>	<i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</i>	2002	Estados Unidos	Inglés	NO	Antes de 2005
19	<i>The role of clopidogrel in the secondary prevention of recurrent ischemic vascular events after acute myocardial ischemia: a critical appraisal of the CURE trial.</i>	<i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)</i>	2002	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
20	<i>Antiplatelet agents - clopidogrel (Plavix) - early assessment briefs (ALERT)</i>	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	2000	Suecia	Sueco	NO	Antes de 2005
21	<i>Clopidogrel: an alternative to acetylsalicylic acid and ticlopidine in antiplatelet therapy?</i>	<i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)</i>	1999	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
22	<i>Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events</i>	<i>Health Technology Assessment</i>		Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA
23	<i>Clopidogrel for the secondary prevention of atherothrombotic events</i>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>		Canadá	Inglés	NO	No es un HTA
24	<i>Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of technology appraisal guidance 90)</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>	2010	Reino Unido	Inglés	SI	

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
25	<i>Unstable angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>	2010	Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA

## Resultados

De las 15 referencias obtenidas en la búsqueda inicial, 5 referencias cumplieron con los criterios preestablecidos y fueron incluidas y evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1), En este paso de la revisión un documento fue excluido debido a que su puntuación en la lista de chequeo fue muy baja. Los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

### Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.

Título del reporte														
Institución que lo realizó														
Año de realización														
Persona que diligenció este formato														
Correo electrónico														
LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No						
Preliminares														
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?														
2. ¿Se identifican los autores del informe?														
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?														
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?														
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?														
¿Por qué?														
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?														
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?														
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?														
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?														
¿Cómo?														
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?														
Estrategia de búsqueda		Bases de datos		Período (año)		Restricción idiomática		Datos primarios		Otros tipos de fuentes de información				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos				Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión						
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?														
¿Describe el método de extracción de datos?			¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?			¿Describe el método de síntesis de datos?			¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?					
¿Contexto?														
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).														
¿Considera las implicaciones médico-legales?			¿Aporta un análisis económico?			¿Considera las implicaciones éticas?			¿Considera las implicaciones sociales?			¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
Valoración final												Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?														
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?														
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?														

**Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
3	<i>The effect of different treatment durations of clopidogrel in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and value of information analysis</i>	27	4
4	<i>Clopidogrel (Plavix) in combination with aspirin for prevention of vascular events in patients with atrial fibrillation</i>	8*	23
5	<i>Clopidogrel plus acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome</i>	10	21
6	<i>Clopidogrel vs. acetylsalicylic acid in the secondary prophylaxis of vascular diseases</i>	24	7
24	<i>Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of technology appraisal guidance 90)</i>	10	21

\*Referencia excluida por calidad

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

### **Evidencia de eficacia**

Existe evidencia de que el clopidogrel es efectivo en la reducción de los efectos adversos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST (NSTEMACS). Dichos beneficios son más evidentes en los tres primeros meses. Cuando se estratificó por el puntaje de riesgo de trombosis en infarto de miocardio, hubo una reducción significativa del riesgo del desenlace compuesto por muerte cardiovascular, Infarto de miocardio o apoplejía en pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo de síndrome coronario agudo. No hubo evidencia directa relacionada con la efectividad de tratamientos de diferentes duraciones con clopidogrel en pacientes con NSTEMACS<sup>iii</sup>.

Dos ensayos clínicos aleatorizados pequeños no proporcionaron ninguna evidencia de efecto rebote después del retiro de clopidogrel o ticlopidina en pacientes con NSTEMACS. Una cohorte retrospectiva sugiere un mayor riesgo de acontecimientos adversos en los primeros 90 días después del retiro de clopidogrel. Una pequeña serie de casos mostró un incremento significativo de algunos biomarcadores un mes después de la retirada de clopidogrel en pacientes con intervención coronaria percutánea, pero esto no evidencia rebote<sup>iii</sup>.

El ensayo CURE indicó que la proporción de pacientes que experimentaron muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o apoplejía fue inferior en el grupo de Clopidogrel a los 30 días en comparación con la aspirina [Riesgo relativo (RR) 0.79; 95% de intervalo de confianza (CI) 0.67–0.92] y de los 30 días a los doce meses (RR 0.82; 95% CI 0.70–0.95). El Clopidogrel parece ser efectivo para reducir los eventos adversos cardiovasculares en pacientes con NSTEMACS en niveles de riesgo alto e intermedio de eventos isquémicos, y parece incrementar el riesgo de sangrado cuando se compara con la aspirina en pacientes con riesgo de evento isquémico intermedio<sup>iii</sup>.

No obstante este estudio no provee evidencia de que la combinación de clopidogrel+ASA disminuya las tasas mortalidad cardiovascular o la mortalidad por cualquier causa en comparación con ASA como monoterapia. Sin embargo, los resultados del estudio indican que la terapia combinada en un periodo mayor a 12 meses reduce la tasa del desenlace compuesto por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y apoplejía (con o sin consideración de isquemia refractaria). Con relación a los componentes de los desenlaces primarios, solo hay evidencia de que la terapia combinada disminuye la tasa de Infarto de Miocardio, especialmente la tasa de Infarto de miocardio con elevación del ST<sup>vi</sup>.

La comparación de la reducción absoluta de las tasas de infarto de miocardio (1,5%) con la reducción absoluta de la tasa del desenlace compuesto primario del ensayo CURE (2.1% y 2.3%) muestra que el primero es el principal responsable del efecto de la terapia (reducción del riesgo de eventos vasculares). No hay evidencia de que la terapia combinada reduzca la tasa de apoplejía. El estudio CURE evidencia que la terapia combinada reduce la tasa de isquemia coronaria de cualquier severidad (incluyendo los síntomas de la angina de pecho) y de la insuficiencia cardiaca durante la hospitalización inicial, pero no posteriormente<sup>vi</sup>.

El ensayo CAPRIE comparó clopidogrel con aspirina. Para el desenlace primario, el ensayo reportó que el clopidogrel comparado con aspirina redujo el riesgo de un primer episodio de ictus isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular en dos grupos. Estos resultados se observaron en todos los pacientes del grupo (8,7% de reducción del riesgo relativo del 95% IC: 0,3 a 16,5) y en un subgrupo de personas con enfermedad arterial periférica (23,8% de reducción del riesgo relativo del 95% CI 8,9 a 36,2). No se observó reducción del riesgo entre los tratamientos en los subgrupos definidos por apoplejía previa (7,3% de reducción del riesgo relativo del 95% IC -5,7 a 18,7) o por una experiencia previa de un infarto de miocardio (-3,7% de reducción del riesgo relativo, IC del 95% -22,1 a 12). Para otros desenlaces, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos<sup>vii</sup>.

Un análisis post-hoc de los resultados indicó que el clopidogrel (comparado con aspirina) redujo el riesgo de primer episodio isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular (14.9% Reducción del riesgo relativo; 95% CI 0.3 a 27.3, p = 0.045)<sup>vii</sup>.

En comparación con los pacientes asignado al tratamiento con aspirina, hay evidencia de una reducción de riesgo para "cualquier episodio) en personas que toman clopidogrel (RR 0.75; 95% CI 0.60 a 0.93)<sup>vii</sup>.

### **Efectos adversos**

En términos de efectos adversos el clopidogrel incrementa el riesgo de hemorragia mayor (RR 1.38; 95% CI 1.13–1.67), pero no de hemorragias que pongan en riesgo a vida<sup>iii</sup>.

En el caso de los pacientes con antecedentes de úlcera gastroduoneal sintomática como consecuencia del tratamiento con ASA, se ha descrito que para prevenir las hemorragias gastrointestinales recurrentes es más efectivo utilizar una dosis baja de ASA combinada con un inhibidor de bomba de protones que el cambio de terapia a clopidogrel<sup>vi</sup>.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las evaluaciones de tecnología incluidas.

**Tabla 5. Conclusiones de las HTA**

ID	Título HTA	Conclusión
3	<i>The effect of different treatment durations of clopidogrel in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and value of information analysis</i>	El clopidogrel combinado con aspirina reduce los eventos adversos cardiovasculares en comparación con aspirina sola en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST pero puede aumentar el riesgo de hemorragias. No obstante, la duración óptima del tratamiento con clopidogrel en estos pacientes aún se desconoce y se requieren más estudios
5	<i>Clopidogrel plus acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome</i>	<p>La evidencia indica que la terapia combinada de clopidogrel + ASA vs. ASA en monoterapia tiene un beneficio adicional en el tratamiento de síndrome coronario agudo sin elevación ST en un periodo mayor a 12 años (periodos de observación 3-12 meses). Esto se infiere por la reducción de la tasa del desenlace compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y apoplejía, con o sin consideración de isquemia refractaria. Con relación a los componentes individuales del desenlace compuesto, solo se encontraron beneficios en la tasa de infarto de miocardio.</p> <p>Existe evidencia que indica que la terapia combinada de clopidogrel + ASA tiene beneficios en el contexto del tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, se ha encontrado una disminución de la tasa de ocurrencia de un segundo infarto de miocardio. También parecen haber beneficios de esta terapia sobre la tasa de apoplejías. Además, se ha encontrado que la revascularización coronaria urgente es necesaria con menor frecuencia con el tratamiento combinado, pero que la revascularización electiva se realiza con más frecuencia. No hay evidencia de que la terapia combinada dé lugar a una reducción de la tasa de revascularización coronaria en general.</p> <p>La terapia combinada también resulta en una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas; esto se aplica tanto para</p>
6	<i>Clopidogrel vs. acetylsalicylic acid in the secondary prophylaxis of vascular diseases</i>	<p>Comparado con ASA, la monoterapia antiagregante a largo plazo con clopidogrel en pacientes con enfermedad arterial periférica tiene un beneficio adicional en relación con la reducción del riesgo de eventos vasculares y tromboembólicos, mas no hay evidencia de reducción de la mortalidad general. Tampoco hay evidencia de que la terapia con clopidogrel tenga algún beneficio adicional, en comparación con la aspirina, en pacientes con enfermedad isquémica coronaria o Enfermedad isquémica cerebrovascular (en cada caso sin enfermedad arterial periférica sintomática co-existente).</p> <p>No hay datos disponibles, que las conclusiones anteriores son diferentes para grupos específicos de pacientes con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos (por ejemplo, pacientes con hipercolesterolemia, diabetes mellitus, o manifestaciones de la aterosclerosis en más de un territorio vascular). No hay datos disponibles de que en los pacientes que experimentaron una complicación gastrointestinal (úlceras sintomáticas / erosiones) en virtud de ASA, un interruptor de la terapia con clopidogrel resulta en un beneficio adicional al paciente pertinentes. En los pacientes con sangrado previo úlcera gastrointestinal en ASA, existen indicios de que la continuación del tratamiento con la terapia de combinación de dosis bajas AAS más un IBP (esomeprazol) se traduce en un mayor beneficio del paciente relevante que el cambio a clopidogrel. No hay datos disponibles, que en los pacientes que experimentaron un evento vascular en ASA, el cambio a clopidogrel resultados de la terapia en un beneficio adicional al paciente</p>
24	<i>Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the</i>	El clopidogrel se recomienda como una opción de tratamiento para prevenir eventos vasculares oclusivos para personas que han presentado un evento isquémico o para quienes presentan enfermedad arterial periférica o

ID	Título HTA	Conclusión
	<i>prevention of occlusive vascular events (review of technology appraisal guidance 90)</i>	enfermedad multivascular y para personas que han tenido un infarto de miocardio solo si la aspirina está contraindicada o no es tolerada

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las recomendaciones con base a efectividad y seguridad para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

**Tabla No 6. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad**

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS
La reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida.	Se sugiere la indicación en eventos coronarios, en terapia combinada con ASA.
Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-	Se sugiere la indicación en terapia combinada con ASA.
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.	Se sugiere la indicación en terapia combinada con ASA.

## 6. Costo efectividad

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países que soportan la decisión final.

1. Rogowski W, Burch J, Palmer S, Craigs C, Golder S, Woolacott N. *The effect of different treatment durations of clopidogrel in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and value of information analysis. Health Technol Assess 2009;13(31).*

Para los primeros 12 meses los costos y los efectos del clopidogrel se evaluaron con incrementos mensuales. Cada mes adicional de clopidogrel adicionó 0.005 QALYs y un costo adicional de US\$140 (ICER (razón de costo efectividad incremental)= US\$26 100 por QALY).

Más allá del primer año la ICER es de US\$31 600 por QALY y a US\$730 000 por QALY en el quinto año.

En el escenario de pacientes de alto riesgo, administrar clopidogrel durante el primer año muestra los siguientes ICER: U\$18 712 a 12 meses, U\$10 482 a 6 meses, U\$9 489 a tres meses y U\$4 790 a un mes, por QALY ganado.

Para pacientes en general, el administrar clopidogrel durante el primer año muestra los siguientes ICER: U\$20 661 a 12 meses, U\$11 917 a 6 meses, U\$4 095 a 3 meses y U\$3 632 a 1 mes, por QALY ganado.

2. *National Horizon Scanning Centre. Clopidogrel (Plavix) in combination with aspirin for prevention of vascular events in patients with atrial fibrillation. University of Birmingham, England. 2008.*

El costo anual de clopidogrel es de 75 mg una vez al día y el de la aspirina 75 mg una vez al día son £460 and £5.60 respectivamente.

Los autores mencionan que la estrategia combinada puede generar ahorros si previene eventos vasculares.

*3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Final appraisal determination Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of technology appraisal guidance 90)*

El tratamiento de aspirina seguido por clopidogrel tuvo una ICER de £2 000 por QALY ganado comparado con aspirina sola. Una estrategia de tratamiento de clopidogrel seguido de aspirina estuvo asociado con mayores costos y menores QALYs que al empezar solo con aspirina. En personas con intolerancia a la aspirina, el clopidogrel tuvo un ICER de ICER de £2 000 por QALY. En personas con infarto del miocardio, cuando el tratamiento combinado de clopidogrel y aspirina no está más indicado, el clopidogrel es costo efectivo para el NHS solo para personas con contraindicación para la aspirina o intolerancia a ella.

El NHS lo incluye.

## **7. Conclusiones del grupo de expertos**

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del clopidogrel, en la siguiente indicación:

- Pacientes con enfermedad coronaria, en terapia combinada con ASA.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## **8. Impacto sobre la UPC**

La inclusión del clopidogrel para pacientes con enfermedad coronaria en terapia combinada con ASA, tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,276% y sobre la UPC del contributivo del 0,240%. Ver informe anexo.

## **9. Recomendaciones**

Según la evidencia consultada el clopidogrel parece ser útil en combinación con ácido acetil salicílico en la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida, el tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q- y la Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, por lo que se sugiere la inclusión de este medicamento en el listado POS.

Debe tenerse en cuenta que en caso que los pacientes tengan problemas de úlcera gástrica, es más conveniente el uso de ácido acetil salicílico más omeprazol que la sustitución del ASA por clopidogrel.

Se recomienda la inclusión de los productos que contienen clopidogrel solo (para detalles de la oferta de productos consultar la ficha técnica).

## 10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones

Para efectos de las estimaciones, se presentan las incidencias de enfermedad coronaria (Tabla 7). Para la estimación de los casos se utilizó la población reportada en la Base de Datos Única de Afiliación (BDUA) clasificada por sexo, grupo etario y régimen de afiliación (subsidiado y contributivo). Del total de la población se estimó el número de casos esperados de personas con enfermedad coronaria a nivel nacional para el año 2011.

Tabla 7. Casos estimados de enfermedad coronaria

Grupo Etario	Mujeres		Hombres	
	Casos Esperados Subsidiado	Casos Esperados Contributivo	Casos Esperados Subsidiado	Casos Esperados Contributivo
<1	0,00	0,00	0,00	0,00
1-4	5,24	3,85	5,52	3,90
5-9	10,65	6,31	10,98	6,52
10-14	11,15	6,94	11,42	7,17
15-18	50,32	29,94	50,69	29,83
19-24	113,81	85,08	101,86	76,83
25-29	119,82	131,99	100,47	120,97
30-34	211,29	249,57	174,88	230,99
35-39	355,42	397,47	292,90	373,19
40-44	697,59	800,88	586,95	733,20
45-49	1341,06	1592,99	1178,65	1404,19
50-54	2159,35	2618,97	1976,76	2195,29
55-59	2910,69	3627,87	2830,00	2917,65
60-64	3822,56	4632,02	3667,11	3853,12
65-69	5572,22	6032,17	5268,86	5075,59
70-74	7914,53	7915,43	7149,27	6350,57
75-79	11032,19	9935,76	9519,02	7472,05
80 +	31958,30	24754,58	26213,82	16582,42

## 11. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010.
2. Wells GA, Cranney A, Boucher M, Peterson J, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures

- in postmenopausal women: a meta-analysis [Technology report no 69]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
3. Boucher M, Murphy G, Coyle D, Cranney A, Husereau D, Perras C, Peterson J, Robinson V, Shea B, Skidmore B, Tahar AH, Tugwell P, Wells GA. Bisphosphonates and teriparatide for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women [Technology overview no 22]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
  4. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  5. Coyle D, Hadj Tahar A, Murphy G, Perras C, Skidmore B, Boucher M, Husereau D. Teriparatide and bisphosphonates for treatment of osteoporosis in women: a clinical and economic analysis [Technology report no 70]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
  6. NICE technology appraisal guidance 161 (amended January 2010) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended), England, 2010.
  7. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005;9(22).
- 

DOCUMENTO PARA DISCUSIÓN

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE KIT DE  
OSTOMIA (BOLSA, BARRERA Y CEMENTO)**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Definición del problema .....	3
3. Tecnología.....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Recomendación.....	4
6. Impacto sobre UPC .....	4
7. Bibliografía.....	4

DOCUMENTO PARA DISCUSION

# KIT DE OSTOMIA (BARRERAS, BOLSAS Y CEMENTO)

## 1. Resumen

**Objetivo:** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el kit de ostomia

**Metodología:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) que aportaran evidencia acerca de la costo efectividad del uso de dispositivos para ostomias. Se aplico un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005. Se recurrió a la búsqueda de estudios secundarios en la base de datos de Cochrane con la palabra "ostomy", no encontrándose revisiones sistemáticas relacionadas. Se recurrió a búsqueda de artículos primarios en Medline (Pubed) y EMBASE con las palabras clave (ostomy & appliances & cost effectiveness) OR (ostomy & appliances & Randomized control trial (PT))

**Resultados:** Se encontró en total 1 reporte HTA que describe la dificultad para hacer un análisis de costo efectividad, y se limita en hacer un análisis de costos de los dispositivos usados en las ostomías. En Medline se encontró un ensayo cruzado aleatorizado en el que se comparan dos dispositivos para almacenamiento de las heces, en el que se midieron los costos y los niveles de satisfacción. No hubo un grupo control sin el uso de dispositivo, que es el escenario de evaluación para esta tecnología en Colombia, por lo que este estudio no fue pertinente. En EMBASE se encontraron dos artículos, el mismo que se encontró en Medline y que ya se describió y uno adicional en el que se compararon dos dispositivos de ostomia, sin que hubiera un grupo control en el que no se utilizaran este tipo de dispositivos o accesorios.

**Conclusión:** El Comité Técnico Científico evalúa la poca documentación que existe al respecto. No existe dentro del POS un dispositivo que permita cumplir las funciones que tiene el kit de ostomia (barrera, bolsa y cemento), en condiciones que garanticen la calidad de vida y la bioseguridad para los pacientes y su entorno. Se recomienda la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del Kit de ostomia.

## 2. Definición del problema

Muchos pacientes requieren la realización de estomas del intestino delgado, del colon o del uréter, para el tratamiento de sus enfermedades. Las causas son diversas, incluyendo enfermedades, trauma o defectos congénitos que pueden alterar la función gastrointestinal. Algunas ostomías pueden ser temporales, otras son definitivas. Esto implica para el paciente tener exteriorizada una porción del intestino a la piel y por tanto, el contenido que normalmente por ahí pasa, va a salir a la piel circundante. Dependiendo del segmento del intestino, este contenido puede ser más líquido o más sólido. Además siempre saldrán gases por el estoma.

Esto conlleva a incomodidad en el paciente, pues no tiene el control que fisiológicamente se tiene con los esfínteres. Las consecuencias de no utilizar ningún

dispositivo de recolección incluyen la irritación de la piel, la dermatitis, quemadura de la piel vecina, exposición a malos olores, no solo para el paciente sino para las personas a su alrededor, riesgo biológico por la exposición a materia fecal o intestinal de las personas con las cuales tiene contacto, con posibilidad de diseminar algunas enfermedades transmitidas por la materia fecal. Además del rechazo social que generan los malos olores.

### **3. Tecnología**

Para evitar el contacto directo de las heces o líquido intestinal u orina, con la piel, se han diseñado sistemas de barrera de la piel, los cuales permiten proteger la piel alrededor de la ostomía y a su vez, servir de fijación a la bolsa de la ostomía para recoger permanentemente el material que sale por la misma. Además se utilizan accesorios como el cemento para rellenar las superficies que queden entre la barrera y la piel y así evitar que salga el líquido por fuera y a su vez evitar que se desprenda la barrera. Estos materiales tiene variados diseños, pero en general, cumplen con el mismo propósito. Adicionalmente, este dispositivo facilita el manejo de los fluidos y heces en condiciones que aumentan la bioseguridad, tanto de los sujetos que los portan como de la comunidad que entra en contacto con ellos.

### **4. Evidencia e interpretación**

Se encuentra un HTA (5) que describe los costos de los dispositivos utilizados en las ostomías, y anotan que no es posible hacer estudios de costo efectividad.

En la búsqueda en Cochrane no se encuentran artículos relacionados.

En la búsqueda de artículos primarios se encuentra dos artículos: un experimento cruzado aleatorizado realizado en pacientes de la Clínica Mayo en la que se comparan dos tipos de dispositivos, evaluando los costos y la satisfacción de los usuarios con los mismos (6); y otro experimental en el que se comparan dos dispositivos para el manejo de las ostomías (7). En ninguno de los dos estudios se incluye un grupo de comparación en el que no se utilicen dispositivos o accesorios para la ostomía, que es el escenario requerido en Colombia, al considerar por primera vez la inclusión o no de los accesorios de ostomía en el POS.

### **5. Recomendación**

El Comité Técnico Científico evalúa la poca documentación que existe al respecto. No existe dentro del POS un dispositivo que permita cumplir las funciones que tiene el kit de ostomía (barrera, bolsa y cemento), en condiciones que garanticen la calidad de vida y la bioseguridad para los pacientes y su entorno, por lo que se recomienda la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del Kit de ostomía.

### **6. Impacto sobre UPC**

La inclusión del kit para el cuidado de colostomía para el cuidado de pacientes que lo requieran con cáncer de colon tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,043% y en el régimen contributivo de 0,041%, y para el cuidado de pacientes que lo requieran con cáncer de recto tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,277% y en el régimen contributivo de 0,260%.

### **7. Bibliografía**

1. Deitz D, Gates J. Basic ostomy management, part 1. Nursing 2010; 40: 61-2

2. Deitz D, Gates J. Basic ostomy management, part 2. *Nursing* 2010; 62-3
3. Prieto L, Thorsen H, Juul K. Development and validation of a quality of life questionnaire for patients with colostomy or ileostomy. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005; 3:62
4. Rudoni C, Dennis H. Accesories o necessities? Exploring consensus on usage of stoma accesories. *Br J Nursing* 2009;18: 1106-1
5. Van den Steen D, Simoens S, Veerle Vanleene, De Marw L, Moldenaers I, Debruyne H, et al.. Ostomy appliances in Belgium. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 21. 2005
6. Kelly AW, Nelson ML, Heppell J, Weaver A, Hentz J. Disposable plastic liners for a colostomy appliance: a controlled trial and follow-up survey of convenience, satisfaction, and costs. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2000 Sep;27(5):272-8.
7. Welser M., Riedlinger I. and Prause U. A comparative study of two-piece ostomy appliances. *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing) 2009 18:9 (530, 532, 534 passim)

DOCUMENTO PARA DISCUSIÓN

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS PARA USO  
DOMICILIARIO DE DISPOSITIVOS DE PRESION POSITIVA CONTINUA DE  
AIRE (CPAP)**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	10
6. Costo efectividad .....	10
7. Conclusiones del grupo de expertos .....	11
8. Impacto sobre la UPC .....	11
9. Recomendaciones.....	11
10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones.....	13
11. Bibliografía.....	13

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para los dispositivos de presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) para el tratamiento de Apnea Obstructiva del Sueño.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) previamente buscados y seleccionados. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Las búsquedas fueron realizadas en las bases de datos HTA y DARE; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontró un reporte HTA elaborado en el Reino Unido que comparaba los CPAP con soporte de cuidado, placebo o dispositivos dentales.

**Conclusiones.** Se sugiere la inclusión de los CPAP al Plan Obligatorio de Salud para el año 2011, en los casos de Apnea Obstructiva del Sueño clasificados con la escala ESS como severos y moderados.

## 2. Necesidad de la evaluación

La Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) se caracteriza por colapso intermitente, repetido y obstrucción de la vía aérea durante el sueño (1). Durante el sueño se presentan ronquidos intensos, con despertares transitorios o “*arousals*” continuos que desequilibran el sueño normal y su calidad (2).

Cuando la Apnea Obstructiva del Sueño no es tratada, esta se encuentra asociada con somnolencia diurna, disminución en la función cognitiva y reducción de la calidad de vida relacionada con la salud. Como resultado del incremento de la somnolencia diurna y la pérdida de la concentración, se afecta el rendimiento en el trabajo, el hogar y en las actividades diarias. La Apnea Obstructiva del Sueño se ha asociado con serias consecuencias tales como el incremento del riesgo de accidentes de tránsito (3), y al no ser tratada, a largo plazo puede ser un factor de riesgo para la hipertensión, enfermedades cardiovasculares, cambios neurocognitivos y accidentes cerebrovasculares(1;3). Otros factores (aunque no causales) que pueden agravar la Apnea Obstructiva del Sueño son la obesidad y el consumo de alcohol (2).

El principal tratamiento médico de la Apnea Obstructiva del Sueño es la administración de presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) durante el sueño(1). El CPAP es un compresor que genera una presión positiva que evita el colapso inspiratorio de la vía respiratoria superior. De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica del grupo SIGN publicada en el año 2003, los dispositivos CPAP, son la primera opción de tratamiento de los pacientes con Apnea Obstructiva del sueño severos o moderados sintomáticos (4).

La pregunta de investigación de la presente evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	CPAP (Presión Positiva Continua sobre la vía Aerea)	Intervención	Apnea Obstructiva del sueño	8
	<b>Tipo:</b>	Medicamento o Intervención		
	<b>Indicaciones INVIMA:</b>	Solo para medicamentos (suministrada por el grupo coordinador)		

### 3. Descripción de la tecnología

El **CPAP** es una modalidad de soporte respiratorio no invasivo, compuesto por un compresor que genera una presión positiva que evita el colapso inspiratorio de la vía respiratoria superior (4) .

Precisa aire ambiental (no oxígeno) que se aplica por medio de una mascarilla que en la mayoría de los casos es sólo nasal, lo que mejora la tolerancia y facilita su aplicación. Fisiológicamente produce aumento en la capacidad funcional residual, reduce el cortocircuito intrapulmonar al no permitir el cierre de los alveolos y reduce el trabajo respiratorio (5).

El INVIMA lo tiene registrado para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño y en aquellos casos en los que se requiera administrar oxígeno con presión positiva.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología:

Las búsquedas de evidencia fueron realizada en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR).y labase de datos DARE por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue “Continuous positive airways pressure” OR CPAP. El resultado de la búsqueda fue de 8 documentos que valoraban tecnologías sanitarias, 4 de ellos fueron excluidos debido a presentar fecha de publicación mayor a 5 años y 3 por analizar una intervención diferente (Tabla 2. Búsqueda de evidencia).

El documento HTA que cumplía con los criterios de búsqueda fue publicado en el año 2009 en el Reino Unido (Tabla 3. Resumen de la evidencia).

Tabla 2. Búsqueda de evidencia

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervencion	No. HTA excluidos por diferente indicacion	No. Final de HTA incluidos
8	4	0	3	0	1

**Tabla 3. Resumen de la evidencia.**

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndrome - primary research	Healthcare Insurance Board/College voor zorgverzekeringen	1999	Holanda	Finlandes	No	1
2	Continuous positive airways pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)	Health Technology Assessment	2009	United Kingdom	Inglés	Si	No aplica
3	Portable Monitoring Devices for Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea at Home: Review of Accuracy, Cost Effectiveness, Guidelines, and Coverage in Canada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2009	Canada	Inglés	No	3
4	Outpatient BiPAP (bi-level positive airway pressure) in obstructive sleep apnea	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2006	Argentina	Español	No	3
5	Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis	Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS)	2006	Canada	Inglés	No	3
6	Auto-titrating nasal continuous positive airway pressure systems in the management of obstructive sleep apnea	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2003	Canada	Inglés	No	1
7	Cost-effectiveness analysis of treatments of sleep apnea syndrome in the Basque Country	Basque Office for Health Technology Assessment, Health Department Basque Government (OSTEBA)	2000	España	Español	No	1
8	Long-term oxygen therapy and mechanical ventilation at home	Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias (AETS)	1995	España	Español	No	1
<p><b>Motivos de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fecha de publicación: Previo a enero de 2005. Si o existe alguna evaluación posterior, se considera la inclusión del reporte.</li> <li>2. Idioma: diferente a Español o inglés.</li> <li>3. Diferente intervención: se evalúa una intervención diferente a la de interés.</li> <li>4. Diferente indicación: se evalúa la intervención en una indicación diferente a la aprobada para Colombia (INVIMA).</li> <li>5. Entidad financiadora: industria farmaceutica.</li> </ol>							

Verificación de cumplimiento de estándares para reportes HTA con la lista de Chequeo:

En la tabla No 4 se presentan los resultados de la lista de chequeo de INAHTA para el reporte de evaluación de tecnología incluido en la revisión y posteriormente se presenta una tabla de resumen que describe el cumplimiento de las características del reporte valorado de acuerdo al número de aciertos en la lista de chequeo.

**Tabla 4. Lista de chequeo para informes de evaluación de tecnologías sanitarias**

Título del reporte	Continuous positive airways pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)
Institución que lo realizó	Health Technology Assessment
Año de realización	2009
Persona que diligencia este formato	Licet Villamizar Gómez
Correo electrónico	<a href="mailto:lvillamizarg@yahoo.com">lvillamizarg@yahoo.com</a>

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X			
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X			
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
Si	Si	Si	No hay restricción	Si	Si				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos			Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
Si			Si	Si	Si				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
Si		Si		Si		Si			
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?		¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?		¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?	
No		Si		No		Parcialmente		Parcialmente	
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X			

El HTA analizado (*Continuous positive airways pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)*), presenta de manera adecuada 14 de los 15 criterios descritos por la INAHTA. Ver tabla No 5.

**Tabla 5.** Descripción del cumplimiento de las características del reporte HTA incluido en la revisión.

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Continuous positive airways pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)	14	1

Resultados:

La descripción del reporte HTA incluido se describe a continuación:

El HTA *Continuous positive airways pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)* (1) tiene como objetivo determinar la efectividad clínica, seguridad y costo efectividad de los CPAP para el tratamiento de la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) comparada con soporte de cuidado, placebo y dispositivos dentales.

Realizaron una revisión sistemática en la que incluyeron 15 bases de datos electrónicas (Fecha límite de búsqueda: 2006) y revisaron el contenido de 9 revistas (Fecha de búsqueda: 2005 a mayo de 2007); búsqueda manual fue incluida.

Se incluyeron ensayos clínicos controlados que compararan los CPAP con soporte de cuidado denominado como: cambios en el estilo de vida, pérdida de peso, consumo de alcohol e higiene del sueño. Igualmente se comparó la efectividad de los CPAP con el placebo y los dispositivos dentales. La población objeto correspondía a adultos (desde los 16 años). No presentaron límites por idioma.

Los resultados clínicos primarios medido fue la presencia de somnolencia diurna evaluada por medio de 3 escalas: ESS (Epworth Sleepiness Scale), MWT (Maintenance of Wakefulness Test) y MSLT (Multiple Sleep Latency Test).

Como resultados clínicos secundarios se incluyeron presión sanguínea, eventos cardiovasculares, calidad de vida relacionada con la salud, función cognitiva y eventos adversos. En los casos de existencia de datos sobre efectividad clínica se realizó meta-análisis usando el modelo de efectos aleatorios.

De la búsqueda obtuvieron un total de 48 documentos relevantes de un total de 6325 identificados en la búsqueda inicial. 29 de los 48 documentos presentaban datos sobre somnolencia diurna. La mayoría de los ensayos fallaron en una adecuada aleatorización de los sujetos.

Dentro de los resultados principales se encuentra un beneficio estadísticamente significativo al comparar los CPAP con los tratamientos control (placebo y soporte de cuidado) medida con la escala ESS con una diferencia de promedios de -2,7 (Intervalo de confianza al 95% de -3,5 a -2,0). Sin embargo, se presenta inconsistencia en los efectos del tratamiento; esta disminuye al realizar análisis por subgrupos en términos de

severidad de la Apnea Obstructiva del Sueño. El mayor beneficio se refleja en el grupo con síntomas severos; le siguen los grupos con síntomas moderados y leves. La evidencia no es concluyente sobre el beneficio de los resultados secundarios sobre calidad de vida, presión arterial. No hay evidencia sobre eventos de accidente cerebrovascular y cardiacos. No hay diferencia estadísticamente significativa de los CPAP y los dispositivos dentales (6 estudios) en relación a la somnolencia diaria en el grupo con síntomas moderados; el número de estudios en esta comparación es limitado.

Los eventos adversos reportados con el CPAP estuvieron relacionados con la incomodidad con el dispositivo, boca seca o nariz congestionada y no hubo diferencia significativa con el uso de almohada de elevación de cuello y hombros.

Las tablas 6 y 7 describen la extracción de información del reporte y sus principales conclusiones

Tabla 6. Extracción de la información

ESS (Epworth Sleepiness Scale (CPAP placebo/ usual care) estratificado por severidad basal. Diferencia de promedios.

SEVERIDAD	ESTUDIOS	ESTIMADOR (IC 95%)
Leve	2	-1,07 (-1,82 a -0,31)
Moderada	16	2,33 (-3,04 a -1,62)
Severo	5	-4,99 (-6,51 a -3,47)

ESS (Epworth Sleepiness Scale (CPAP placebo/ soporte de cuidado), estratificado por severidad basal (Índice de Apnea-Hipoapnea o desaturación de oxígeno)

SEVERIDAD	ESTUDIOS	ESTIMADOR (IC 95%)
Total	23	-2.70 (-3.45, -1.96)
Leve	3	-1.50 (-3.43 a 0.42)
Moderada	7	-2.04 (-2.99 a -1.09)
Severo	13	-3.41 (-4.56 a -2.26)

ESS (Epworth Sleepiness Scale (CPAP versus dispositivos dentales), estratificado por severidad basal

SEVERIDAD	ESTUDIOS	ESTIMADOR (IC 95%)
Total	6	-0.85 (-2.11 a 0.41)
Leve	No estimado	
Moderada	6	-0.85 (-2.11 a 0.41)

MWT (Maintenance of wakefulness Test (CPAP versus placebo), estratificado por severidad basal (ESS)

SEVERIDAD	ESTUDIOS	ESTIMADOR (IC 95%)
Total	5	3.29 (1.32 a 5.25)
Leve	No estimada	
Moderada	4	2.33 (0.35 a 4.32)
Severo	1	6.50 (2.57 a 10.43)

MWT (Maintenance of wakefulness Test (CPAP versus dispositivo dental)

SEVERIDAD	ESTUDIOS	ESTIMADOR (IC 95%)
Total	1	0.69 (-1.56 a 2.94)

MSLT (Multiple Sleep Latency Test (CPAP versus placebo), estratificado por severidad basal.

SEVERIDAD	ESTUDIOS	ESTIMADOR (IC 95%)
Total	7	0.64 (-0.67 a 1.94)
Leve	1	2.00 (-0.77 a 4.77)
Moderado	4	0.20 (-1.82 a 2.22)
Severo	1	-6.10 (-27.26 a 15.06)
No reportado	1	1.10 (-0.84 a 3.04)

#### Resultados clínicos secundarios

ESS (Promedio diario de presión arterial usando monitores de presión sanguínea ambulatorio (CPAP versus placebo/ soporte de cuidado), estratificado por severidad basal.

SEVERIDAD	ESTUDIOS	ESTIMADOR (IC 95%)
Total	6	-2.13 (-4.25 a 0.00)
Leve	1	1.10 (-2.90 a 5.10)
Moderado	3	-3.35 (-7.86 a 1.16)
Severo	1	-4.20 (-6.40 a -2.00)
No reportado	1	-1.00 (-2.74 a 0.74)

ESS ( Presión sistólica promedio) usando monitores de presión sanguínea ambulatorio (CPAP versus placebo/ soporte de cuidado)

SEVERIDAD	ESTUDIOS	ESTIMADOR (IC 95%)
Total	7	-1.06 (-3.35 a 1.23)

Tabla 7. Matriz de indicaciones.

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA
		Indicación 1. Apnea Obstructiva del sueño
1	Continuous positive airways pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)	El CPAP es un tratamiento efectivo de la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) comparada con el soporte de cuidado y el placebo en poblaciones con síntomas moderados a severos. En poblaciones con síntomas moderados a severos hay evidencia robusta en la mejoría de los síntomas de somnolencia diurna.
2	Continuous positive airways pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)	Hay evidencia del beneficio en la presión sanguínea y calidad de vida con CPAP, aunque permanece alguna incertidumbre de estos resultados
3	Continuous positive airways pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)	Los dispositivos dentales puede ser una opción de tratamiento en la enfermedad moderada sin embargo aun hay incertidumbre.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

De acuerdo a los resultados de efectividad y seguridad, se sugieren las siguientes indicaciones de uso. (Tabla 8).

Tabla 8. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

No.	INDICACIÓN	CONCLUSIONES PARA COLOMBIA	Fuente
1	Apnea Obstructiva del sueño	Se sugiere la inclusión de los CPAP al Plan Obligatorio de Salud para el año 2011, en los casos de Apnea Obstructiva del Sueño clasificados con la escala ESS como severos y moderados.	Continuous positive airways pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)

## 6. Costo efectividad

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países:

1. Ndegwa S, Clark M, Argáez C. *Portable Monitoring Devices for Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea at Home: Review of Accuracy, Cost-Effectiveness, Guidelines, and Coverage in Canada*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Un análisis de costo utilidad indicó que la monitoria portátil seguida por el CPAP automedicado o la polisomnografía de parte de la noche (split-night PSG) puede ser una alternativa costo efectiva para el diagnóstico y tratamiento de inicio de la apnea obstructiva del sueño (OSA).

Un estudio de comparación de costos informal mostró que en Estado Unidos, España, Reino Unido y Francia, los estudios de sueño portátiles fueron 35% a 88% menos costosos que los estudios de laboratorio del sueño.

2. McDaid C, Griffin S, Weatherly H, Durée K, van der Burgt M, van Hout S, Akers J, et al. *Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea– hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis*. *Health Technol Assess* 2009;13(4).

El costo por QALY ganado es de £99 000 para el primer mes, £8 300 para el primer año, £5 200 para el segundo año y £3200 para el quinto año.

Se estimaron costos máximos por QALY ganado de CAN\$9 792 y bajos de CAN\$3 397 (canadienses)

Desde una perspectiva de tercer pagador, CPAP fue más costoso y más efectivo que el no CPAP con una ICER de \$3354 por QALY (IC95% \$1062 por QALY a \$9715 por QALY). Desde la perspectiva social, CPAP además resultó ser más costoso y más efectivo y tuvo una ICER de \$314 (IC 95% para ahorro de \$6 114). Luego de la simulación de Montecarlo, desde la perspectiva de la sociedad, en 42% de las simulaciones la ICER del CPAP fue dominante.

La ICER del CPAP es de 4335 libras por QALY, comparado con el manejo convencional, en mujeres de 50 años.

### Conclusión

En general el CPAP estuvo asociado a mayores costos y mayores beneficios que el manejo conservador. El costo incremental por QALY ganado estuvo por debajo de las 20 000 libras en los diferentes escenarios. Hay una alta probabilidad que el CPAP sea más costo efectivo que los dispositivos dentales y el manejo conservador con un umbral de 20000 libras por QALY ganado.

### **7. Conclusiones del grupo de expertos**

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del CPAP ambulatorio, exclusivamente en las siguientes indicaciones:

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad obstructiva del sueño moderada o severa.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

### **8. Impacto sobre la UPC**

La inclusión del CPAP para manejo de la Enfermedad obstructiva del sueño moderada a severa tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado fue del 0,046% y para el contributivo del 0,05%. Ver informe anexo.

### **9. Recomendaciones**

La Apnea Obstructiva del Sueño es una patología que al no ser tratada, se asocia con somnolencia diurna, disminución en la función cognitiva y reducción de la calidad de vida, como resultado del incremento de la somnolencia diurna y la pérdida de la concentración, se afecta el rendimiento en el trabajo, el hogar y en las actividades diarias. El dispositivo CPAP mostró su efectividad en la disminución de la somnolencia diurna en casos moderados a severos de la Apnea Obstructiva del Sueño, por lo tanto se sugiere su inclusión dentro del POS, para este tipo de pacientes.

Actualmente en Colombia se encuentran las siguientes presentaciones comerciales disponibles (6):

<b>MARCA</b>	<b>TITULAR DEL REGISTRO</b>	<b>NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO</b>
CPAP para terapia de sueño, accesorios y repuestos	DEVILBISS HEALTH CAARE	INVIMA 2007DM-0000911
Sistema CPAP nasal Viasys Health Care INC	INSTRUMENTACIÓN S.A.	INVIMA 2007DM-0000975
Remstar Plus CPAP System Respironics	GASES INDUSTRIALES DE COLOMBIA S.A. CRYOGAS	INVIMA 2008DM-0001468
Remstar Prom Series CPAP System Respironics	GASES INDUSTRIALES DE COLOMBIA S.A. CRYOGAS	INVIMA 2008DM-0001467
Sistema CPAP para oxigenoterapia "canula"	TELEFLEX MEDICAL	INVIMA 2008DM-0002711
EQUIPO CPAP (CONTINUOS POSITIVE AIRWAY PRESSURE) REMSTAR, LINDE, ACCESORIOS Y REPUESTOS)	LINDE COLOMBIA S.A.	INVIMA 2008DM-0002950
GENERADORES DE AIRE DE PRESIÓN POSITIVA CON SUS REFERENCIAS CPAP, APAP Y BPAP RESMED, ACCESORIOS Y REPUESTOS	OXIMERC EQUIPOS MEDICOS LTDA.	INVIMA 2008DM-0002955
GENERADORES DE AIRE DE PRESION POSITIVA CON SUS REFERENCIAS CPAP, APAP, BPAP- RESPIRONICS, ACCESORIOS Y REPUESTOS	OXIMERC EQUIPOS MEDICOS LTDA.	INVIMA 2009DM-0003240
SISTEMA CPAP SERIE M REMSTAR (REMSTAR M SERIES CPAP SYSTEM REMSTAR), PHILIPS/RESPIRONICS.	RESPIRONICS, INC	INVIMA 2009DM-0003412
EQUIPO PARA PRESION POSITIVA CPAP BOUSSIGNAC SET - VYGON	VYGON S.A.	INVIMA 2009DM-0003185
VENTILADOR CPAP Y/O BIPAP BREAS MEDICAL AB, ACCESORIOS Y REPUESTOS	BREAS MEDICAL AB	INVIMA 2009DM-0003680
HUMIDIFICADOR CPAP FISHER PAYKEL HEALTHCARE, ACCESORIOS Y REPUESTOS	FISHER & PAYKEL HEALTHCARE LIMITED	INVIMA 2009DM-0004143
MÁSCARA PARA VENTILACIÓN CPAP Y/O BIPAP- HANS RUDOLPH, INC.	HANS RUDOLPH INC.	INVIMA 2009DM-0004880
CPAP-SISTEMA DE PRESION	LAZCANO &	INVIMA 2010DM-

POSITIVA DE AIRE-EVO MEDICAL	ASSOCIATES LTDA	0005275
---------------------------------	-----------------	---------

## 10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones

Para efectos de las estimaciones, se presentan las incidencias de apnea obstructiva del sueño (Tabla 9). Para la estimación de los casos se utilizó la población reportada en la Base de Datos Única de Afiliación (BDUA) clasificada por sexo, grupo etario y régimen de afiliación (subsidiado y contributivo). La población que se estima será tributaria de esta tecnología para el 2011, para el régimen subsidiado son 11108 casos y para el contributivo se esperarían 12128 casos. (Para detalles del cálculo, ver anexo).

**Tabla 1 Estimaciones casos esperados de incidencia y prevalencia.**

Grupo etario	Hombres		Mujeres	
	Casos Esperados Subsidiado	Casos Esperados Contributivo	Casos Esperados Subsidiado	Casos Esperados Contributivo
<1	0,00	0,00	0,00	0,00
1-4	0,00	0,00	0,00	0,00
5-9	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00	0,00	0,00
15-18	0,00	0,00	0,00	0,00
19-24	0,00	0,00	0,00	0,00
25-29	0,00	0,00	0,00	0,00
30-34	0,00	0,00	0,00	0,00
35-39	0,00	0,00	0,00	0,00
40-44	965,11	1205,58	1147,03	1316,86
45-49	914,45	1089,44	1040,46	1235,92
50-54	772,53	857,93	843,89	1023,51
55-59	647,78	667,84	666,25	830,41
60-64	512,29	538,27	534,01	647,09
65-69	428,52	412,80	453,19	490,60
70-74	360,34	320,08	398,91	398,95
75-79	276,98	217,42	321,01	289,11
80 +	371,91	235,26	453,41	351,21

Fuente: Cálculos CID, 2010.

## 11. Bibliografía

- (1) McDald C, Griffin S, Weatherly.H., Durée K, van der Burgt M, van Hout S, et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. Health Technology Assessment 2009;13(4).

- (2) Trigo JM, Corbella XA, Barbeilla F, Biurum O, Fiz JA, Jimenez A, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). 2009.
- (3) Ndegma S, Clark M, Argáez C. Portable Monitoring Devices for Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea at Home: Review of Accuracy, Cost Effectiveness, Guidelines, and Coverage in Canada. Ottawa; 2009.
- (4) Management of Obstructive Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome in Adults. Scottish Intercollegiate Guideline Network 2003.
- (5) Lobelo RA. Ventilación mecánica no invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos. Universitas médica 2002;43(1).
- (6) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea – Consultas Públicas – Registros Sanitarios. En URL: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) (Nov 2010)

DOCUMENTO PARA DISCUSION

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE GABAPENTINA**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1.	Resumen.....	3
2.	Necesidad de la evaluación .....	3
3.	Descripción de la tecnología.....	4
4.	Evidencia e interpretación.....	5
5.	Conclusiones de efectividad y seguridad.....	10
6.	Conclusiones del grupo de expertos.....	10
7.	Bibliografía .....	11

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo:** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria acerca de la efectividad y seguridad de la Gabapentina y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios como medicamento antiepiléptico.

**Metodología:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso de Gabapentina como medicamento antiepiléptico. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados:** Se encontraron en total 4 reportes HTA que evaluaban la efectividad y/o seguridad de la Gabapentina, dos de ellos cumplieron con los criterios y fueron incluidos y evaluados. Los reportes sugieren que este medicamento no ha mostrado resultados consistentes en la efectividad para disminución de las crisis convulsivas y presenta una alta frecuencia de eventos adversos en comparación con el placebo.

**Conclusión:** se recomienda que la gabapentina NO sea incluida en el POS, ya que su efectividad no es comprobada.

## 2. Necesidad de la evaluación

La epilepsia es una enfermedad que aparece en la niñez. Su clasificación depende del tipo de crisis. Existen diversas causas pero usualmente no está claramente determinada (1).

Un buen número de medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia tienen poca efectividad, adicionalmente, la alta frecuencia de efectos adversos hace que se los utilice por muy corto tiempo. El abandono del tratamiento precipita la recaída y repercute en la calidad de vida de los pacientes (1;2).

Los nuevos medicamentos anticonvulsivantes han ampliado el espectro de fármacos utilizados para el control de la epilepsia. Estas sustancias han sido desarrolladas con el propósito de ocasionar menos efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes (1). La evaluación de un medicamento como la Gabapentina se considera pertinente por cuanto constituye un medicamento de elección para el tratamiento de la epilepsia.

### Epilepsia en niños

La mayoría de síndromes epilépticos hacen su aparición en la niñez y es una entidad que tiene alto impacto en el ámbito social. Con frecuencia un niño o adolescente con diagnóstico de epilepsia suele ser estigmatizado socialmente y sobreprotegido por su

familia. Cerca del 40% de los epilépticos jóvenes no tienen delimitado el síndrome epiléptico lo que dificulta una adecuada terapéutica.

### **Etiología**

Cerca del 70% de los niños con epilepsia no tienen identificada una causa clara para su enfermedad y con frecuencia el diagnóstico está relacionado con una causa genética (2).

Las altas tasas de abandono del tratamiento por medicamentos no eficaces y por efectos secundarios, el riesgo de accidentes en el curso de una crisis o de alteraciones metabólicas hace que el tema de nuevos medicamentos para el tratamiento de esta enfermedad sea motivo de permanente investigación.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación - Tecnología a evaluar

<b>ID</b>	<b>Intervención</b>	<b>Tipo</b>	<b>Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)</b>	<b>Indicaciones por HTA</b>	<b>No. de HTA encontrados</b>
12	Gabapentina	Medicamento	1 .Epilepsia 2. Dolor crónico	1. Dolor crónico. 2. Epilepsia.	4

### **3. Descripción de la tecnología**

En circunstancias normales la actividad neuronal depende de un balance entre la excitación e inhibición de la actividad eléctrica a través de la membrana celular. Es probable que la patología de la epilepsia involucre un desbalance entre estas dos actividades que lleva a la creación de un foco de inestabilidad neuronal. Los medicamentos usados para el tratamiento de la epilepsia tienen dos principales mecanismos de acción: por un lado la inhibición de la función de los canales de calcio para controlar la inestabilidad neuronal. De otro lado, mantener la acción inhibitoria del Ácido Gama Amino Butírico (GABA)(2).

A nivel internacional el uso de una nueva generación de anticonvulsivantes a finales de la década de los 80, comercializó un gran número de medicamentos promovidos por ser más efectivos y generar menos efectos adversos que los fármacos utilizados hasta ese momento. Dentro de esos medicamentos se incluyó la Gabapentina usado como monoterapia o terapia coadyuvante en epilepsia (1) y útil en el tratamiento del dolor crónico y manejo de síntomas posmenopáusicos (3).

La gabapentina es un derivado GABA. Al parecer, se une a unos receptores específicos que abundan en algunas zonas de la neocorteza y del hipocampo. Se ha identificado una proteína hacia la cual la gabapentina muestra una gran afinidad, proteína que es una subunidad auxiliar del canal de calcio activado por voltaje denominada alfa-2-delta. No

muestra ninguna afinidad hacia otros receptores comunes ni altera la captación de dopamina, norepinefrina o serotonina. El principio activo gabapentina es un ácido aminometil ciclohexano acético soluble en agua. El mecanismo de acción de la Gabapentina está relacionado con simular el mecanismo inhibitorio del GABA pero no ha sido completamente establecido.(4)

Los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, mareos, ataxia, astenia, nistagmus entre otros. En diciembre de 2008 la FDA presentó una alerta sobre comportamiento e ideación suicida en 11 medicamentosantiepilépticos, dentro de los cuales se encuentra la Gabapentina. La alerta hace referencia al uso de este medicamento en cualquier indicación (5)

#### 4. Evidencia e interpretación

##### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave Gabapentina y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus sigla en inglés)

La Tabla 2 muestra los resultados de la búsqueda de la literatura en la evaluación de la efectividad y seguridad de la Gabapentina. Esta búsqueda retribuyó 4 evaluaciones tecnológicas hechas al medicamento. Fueron incluidas dos evaluaciones tecnológicas de Gabapentina: una en niños y otra en adultos.

Tabla 2. Resultados búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. Final de HTA incluidos
4	1	0	1	0	2

Los Criterios de inclusión utilizados para seleccionar las referencias fueron: evaluaciones tecnológicas de efectividad y seguridad de la Gabapentina halladas en la búsqueda electrónica en bases de datos, publicadas en inglés o español cuya fecha de publicación fuese posterior a Enero de 2005

Tabla 3. Resumen de evidencia

N o.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy: a systematic	NIHR Health Technology Assessment	2006	United Kingdom	Inglés	1	

	review	programme					
2	Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation	NIHR Health Technology Assessment programme	2005	United Kingdom	Inglés	1	
3	Management of menopause-related symptoms	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2005	United States	Inglés	0	Diferente intervención
4	Pregabalin for peripheral neuropathic pain	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2004	Canadá	Inglés	0	Fecha de publicación

### Resultados:

De las 4 referencias obtenidas en la búsqueda , 2 cumplieron con los criterios de inclusión(1;2). Estas referencias fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA; tuvieron alto cumplimiento de los criterios de calidad.

Las listas de chequeo realizadas a los documentos incluidos se presentan abajo:

Reporte 1:

**“Clinical effectiveness, and cost-effectiveness of newer drugs for childrens with epilepsy”**

LISTA DE CHEQUEO	Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>			
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?	X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?	X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?	X		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?	X		
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?	X		
<b>¿Por qué?</b>			
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?	X		

7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?		X				
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?		X				
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?		X				
<b>¿Cómo?</b>						
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?						
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información	
SI	SI	SI	SI	SI	SI	
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	
SI		SI		SI	SI	
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?						
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej.: tablas de evidencia)?			
SI	SI	SI	SI			
<b>¿Contexto?</b>						
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).						
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
NO	SI	SI	SI	SI		
<b>Valoración final</b>				<b>Si</b>	<b>Parcialmente</b>	<b>No</b>
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?				X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?				X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?				X		

Reporte 2: **“Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation”**

LISTA DE CHEQUEO	Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>			
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?	X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?	X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?	X		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?	X		
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?	X		
<b>¿Por qué?</b>			

6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?		X				
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?		X				
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?		X				
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?		X				
<b>¿Cómo?</b>						
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?						
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información	
SI	SI	2006	SI	SI	SI	
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión		Criterios de exclusión	
SI		SI	SI		SI	
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?						
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej.: tablas de evidencia)?			
SI	SI	SI	SI			
<b>¿Contexto?</b>						
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).						
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
NO	SI	SI	SI	NO		
<b>Valoración final</b>				<b>Si</b>	<b>Parcialmente</b>	<b>No</b>
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?				X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?				X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?				X		

Los resultados presentados en la Tabla 4 muestran la alta calidad de los documentos incluidos en la presente revisión.

Tabla 4. Resultados de la evaluación de calidad según lista de chequeo INAHTA:

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
2	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children	30	1

	with epilepsy: a systematic review		
<b>3</b>	Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation	<b>29</b>	<b>2</b>

La Tabla 5 muestra en resumen el resultado de las evaluaciones, los cuales deberían ser contrastados con aspectos como el amplio rango de edad de los sujetos participantes en los estudios primarios, específicamente en el documento de uso de Gabapentina en niños.

Otros aspectos para resaltar son: la frecuencia de abandono del tratamiento por los efectos adversos y el amplio riesgo basal de las poblaciones incluidas (personas recientemente diagnosticadas, diferentes categorías de epilepsia, frecuencia de no respuesta y/o abandono del tratamiento y de eventos adversos, diferente evaluación del desenlace). De manera general, se muestra una disminución de las crisis convulsivas con el uso en niños y adultos frente al placebo que debería ser contrastada con los aspectos señalados.

Tabla 5. Resultados de efectividad y seguridad

Título HTA	Indicación 1	
	Efectividad	Seguridad
The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy: a systematic review	Tasa de Respondedores con Gabapentina: 14 % p = 0.1246 Placebo: 7.9 %	Reporte de Eventos Adversos mínimo:3,5% -Máximo 34 %
Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation	RR mínimo: 0.75 (95% CI: 0.162 - 3.353) RR máximo: 3.176 (95% CI: 1.453 - 6.964)	No hay datos

La evaluación tecnológica del uso de Gabapentina en niños incluyó estudios primarios que no fueron hechos en población infantil exclusivamente, los rangos de edad están entre 12 y 86 años. Lo que evidencia un riesgo basal diferente y los resultados muestran una pobre tendencia de efectividad. En la revisión se se utiliza una medida de desenlace final poco usual (response ratio), los resultados no muestran un beneficio real y si es evidente una alta frecuencia de abandono del tratamiento por efectos adversos.(2)

La evaluación incluida en esta revisión del uso de Gabapentina en adultos, muestra estudios en los cuales el estimativo puntual (Riesgo Relativo) favorece el tratamiento de Gabapentina sobre el placebo, sin embargo, los intervalos de confianza al 95% no son significativos en 5 de los 8 estudios incluidos. El desenlace más frecuentemente medido

es la proporción de respondedores en la disminución del 50% de las crisis, aunque otros señalan el tiempo libre de crisis epilépticas y la diferencia en calidad de vida. El documento muestra las medidas no resumidas de los estudios (1),

La Tabla 6 muestra que los documentos encontrados permitieron hacer evaluación de una de las indicaciones de la Gabapentina en Colombia. No fue evaluado su uso en dolor crónico (4) ni en síntomas posmenopáusicos (3).

Tabla 6. Indicaciones de uso de Gabapentina

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA
		Indicación 1
2	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy: a systematic review	Anticonvulsivante para niños
3	Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation	Anticonvulsivante para adultos

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 7.

Tabla No 7. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

NO.	INDICACIÓN SUGERIDA	BIBLIOGRAFÍA
Indicación 1	No hay suficiente evidencia sobre perfil de efectividad y seguridad de la Gabapentina. En niños y/o adultos. Por esta razón se sugiere no incluir en el POS.	1. Connock M, Frew E, Evans B-W, Bryan S, Cummins C, Fry-Smith A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. <i>Health Technol Assess</i> 2006;10(7). 2. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2005; 9(15).

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos considera que la gabapentina, NO debe ser incluida en el POS, ya que su efectividad no es comprobada.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía.

- (1) Wilby J KAHNEDMHMC. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*; 2005. Report No.: 9.
- (2) Connock M, Frew E, Evans B-W, Bryan S, Cummins C, Fry-Smith A, et al. The clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Newer Drugs for Children with Epilepsy. A systematic review. *Health Technol Assess*. 2006. Report No.: 10.
- (3) Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, et al. Management of Menopause-Related Symptoms. Evidence Report/Technology Assessment. Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. Report No.: 120.
- (4) Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Gabapentin for non-malignant chronic pain. 2004. Report No.: 24.
- (5) FDA, Medline Plus. FDA gov 2008 Available from: URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation>

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA INSULINA GLARGINA**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1.	Resumen.....	3
2.	Necesidad de la evaluación .....	3
3.	Descripción de la tecnología.....	5
4.	Evidencia e interpretación.....	5
5.	Conclusiones de efectividad y seguridad.....	10
6.	Conclusiones del grupo de expertos.....	10
7.	Bibliografía.....	11

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para la insulina glargina.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) previamente buscados y seleccionados, se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron 14 reportes HTA, 2 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban a la insulina glargina en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones.** La evidencia disponible muestra que la insulina glargina no representa una ventaja significativa sobre la insulina NPH, medicamento que se encuentra incluido en el POS. No se recomienda la inclusión de la insulina glargina dentro del plan de beneficios.

## 2. Necesidad de la evaluación

La insulina glargina, es un análogo de insulina de acción prolongada que está indicado actualmente en Colombia para el tratamiento de Diabetes mellitus en la cual se requiere tratamiento con insulina<sup>i</sup>.

### Diabetes Mellitus

La Diabetes mellitus comprende un grupo de desordenes crónicos caracterizados por niveles elevados de glucosa en la sangre (hiperglicemia). Es consecuencia de un control inadecuado de la glucosa en la sangre por parte de la hormona pancreática insulina y/o una resistencia anormal a la insulina. La OMS define la Diabetes mellitus como “un desorden metabólico de múltiple etiología caracterizado por hiperglicemia crónica con desordenes en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas resultado de defectos en la secreción de la insulina, la acción de la insulina o ambos”<sup>iii</sup>.

La glucosa es la principal fuente de energía para el metabolismo celular, un metabolismo eficiente depende de una concentración de glucosa óptima en la sangre. La insulina es secretada por las células del islote de Langerhans del páncreas. Normalmente, la concentración de insulina en la sangre aumenta como respuesta a una elevación de la concentración plasmática de glucosa, lo cual ocurre naturalmente después de comer. La acción de la insulina en las células, incluyendo células musculares y células grasas, da como resultado la absorción de glucosa de la sangre por parte de éstas, lo que permite mantener los niveles de sanguíneos de glucosa dentro del un rango normal<sup>ii</sup>.

La hiperglicemia es el resultado de una ausencia parcial o total de insulina disponible, o una ineffectividad de su función. Las consecuencias potenciales de la hiperglicemia incluyen daños en diferentes sistemas del cuerpo, en particular los vasos sanguíneos y los nervios. La pérdida del control de la glicemia está asociada con complicaciones a largo plazo, por lo que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de sufrir

enfermedades cardiovasculares, vasculares periféricas y cerebrovasculares. Hay dos tipos etiológicos principales de diabetes<sup>ii</sup>:

**Tipo 1 de diabetes mellitus** (previamente llamada diabetes mellitus insulino dependiente, DMID) es una condición en la cual el páncreas produce poca o ninguna insulina, dado que las células del islote de Langerhans han sido destruidas a través de mecanismos autoinmunes<sup>ii</sup>.

Los pacientes con diabetes tipo 1 son usualmente, totalmente dependientes de la administración diaria de insulina mediante inyecciones. La mayoría de las personas que sufre de diabetes tiene el tipo 2 (descrito más adelante en esta sección). Sin embargo, cerca del 30% de ellos puede usar inyecciones de insulina durante algún tiempo, o todo el tiempo, para controlar su condición. Hay varios tipos de insulina y de esquemas que pueden ser usados. Es importante que las personas que reciben tratamiento con insulina entiendan cómo funciona, qué factores afectan su acción y qué esquema es el mejor para su caso particular<sup>ii</sup>.

La preparación de la insulina y el esquema seleccionado para cada individuo depende de las necesidades totales de insulina, de las metas en el manejo de la glicemia, de la edad y del estilo de vida. Los cuatro tipos de insulina son clasificados por su velocidad de acción. La insulina de acción corta tiene una acción relativamente rápida, y puede ser suministrada vía intramuscular o intravenosa. La insulina de acción intermedia es usada para periodos de acción más largos. También son usadas a menudo combinaciones premezcladas de protamina Hagedorn neutra (NPH) e insulina regular. Dos regímenes de insulina son comúnmente usados hoy en día para pacientes con diabetes de tipo 1, aunque también se usan muchos regímenes híbridos en centros especializados, dichos regímenes son<sup>ii</sup>:

- Dos inyecciones diarias de una mezcla de insulina de acción intermedia o de acción prolongada con insulina regular (soluble); y
- Múltiples inyecciones diarias de insulina regular (soluble) antes de cada comida (bolus) e inyecciones de insulina intermedia o de acción prolongada para cubrir los requerimientos basales de insulina.

**Tipo 2 de diabetes mellitus** (previamente llamada diabetes no dependiente de insulina, DMNDI) es causada por dos factores: una reducción en la producción de insulina, y la resistencia a la insulina por parte de las células del músculo esquelético y el hígado. La diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva, en la cual hay una disminución en la producción de insulina a medida que la enfermedad avanza, resultando en una menor absorción de la glucosa. En los estadios iniciales de la diabetes tipo 2, la patología más significativa es la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina se desarrolla por defectos genéticos aún no conocidos junto con factores ambientales, predominantemente por obesidad e inactividad física. A medida que la enfermedad avanza la resistencia a la insulina se mantiene relativamente estable mientras la producción de la misma decrece progresivamente<sup>ii</sup>.

El tratamiento de la diabetes tipo 2, aunque como se mencionó antes puede llegar a requerir administración de insulina, se basa principalmente en los hipoglicemiantes orales, entre los que se encuentran<sup>ii</sup>:

- Las sulfonilureas: estimulan la producción de insulina en el páncreas e incrementan la sensibilidad a la insulina a nivel celular. Los efectos secundarios incluyen erupciones cutáneas, ictericia, sensibilidad a la luz solar e hipoglicemia
- La metformina: incrementa la sensibilidad a la insulina a nivel celular sin afectar el páncreas, por lo tanto no hay riesgo de hipoglicemia con ese medicamento. Los efectos secundarios incluyen problemas gastrointestinales, usualmente náuseas, vómito y diarrea en cerca del 30% de los pacientes.
- Los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa actúan en el intestino delgado, retrasando la absorción de glucosa. Los efectos colaterales incluyen náuseas, diarrea, y flatulencia.
- Las tiazolidinedionas son medicamentos hipoglicemiantes orales, específicamente diseñados para diabetes tipo 2. Ellos reducen la resistencia a la insulina a través de la activación del receptor PPAR.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Insulina Glargina	Medicamento	1. Diabetes mellitus en la cual se requiere tratamiento con insulina	Diabetes Mellitus.	14

### 3. Descripción de la tecnología

La insulina glargina es un análogo de insulina humana de acción prolongada. Esta insulina es producida por tecnología de ADN recombinante empleando una cepa no patogénica de *Escherichia coli* como organismo de producción<sup>ii</sup>. A diferencia de la insulina normal, la insulina glargina la asparagina está sustituida por glicina en la posición 21 y se han añadido 2 residuos de arginina en el extremo C terminal de la cadena<sup>iii</sup>.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave insulin glargine y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)<sup>iv</sup>.

Se encontraron 14 documentos, 6 de ellos fueron excluidos debido a que presentaban fecha de publicación mayor a 5 años (antes de 2005), 5 documentos fue excluidos debido a que evaluaba una tecnología o intervención diferente al fármaco de interés, y 1 documento fue excluido por estar repetido o haber sido actualizado. Tras la aplicación de

los anteriores criterios se incluyeron en la revisión 2 documentos. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención	No HTA excluidos por estar repetidos o haber sido actualizados	No. Final de HTA incluidos
14	6	5	1	2

Tabla 3. Resumen de evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2010	Reino Unido	Inglés	SI	
2	Evaluation of the therapeutic benefits and harms of exenatide	Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2007	Alemania	Inglés	NO	Otra Intervención
3	Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007	Canadá	Inglés	SI	
4	Comparison of the insulin pump and multiple daily insulin injections in intensive therapy for type 1 diabetes	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS)	2004	Canadá	Inglés	NO	Otra intervención
5	Insulin detemir for diabetes mellitus	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2004	Canadá	Inglés	NO	Otra intervención
6	Insulin glargine for type 2 diabetes	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2004	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
7	Management of diabetes and screening for micro-albuminuria in diabetics	Malaysian Health Technology Assessment Unit (MHTAU)	2004	Malasia	Inglés	NO	Otra intervención
8	Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine	Health Technology Assessment	2004	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
9	Glargine insulin for the treatment of type 1 and type2 diabetes	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2003	Argentina	Español	NO	Antes de 2005
10	Guidance on the use of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2003	Reino Unido	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
11	Insulin glargine: a long-acting insulin for diabetes mellitus	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2003	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
12	The use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes - insulin glargine	Health Technology Board for Scotland (HTBS) (merged into NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)) (HTBS)	2002	Escocia	Inglés	NO	Antes de 2005
13	Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes insulin glargine	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
14	TA151 Diabetes - insulin pump therapy: guidance	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2008	Reino Unido	Inglés	NO	Otra tecnología

## Resultados

De las 14 referencias obtenidas en la búsqueda solo 2 cumplieron con los criterios de inclusión. Estas referencias fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1), que incluye 31 ítems. Las dos evaluaciones de tecnologías incluidas cumplían con más de 20 de los requisitos evaluados. Los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

### Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.

Título del reporte						
Institución que lo realizó						
Año de realización						
Persona que diligenció este formato						
Correo electrónico						
LISTA DE CHEQUEO				Si	Parcialmente	No
Preliminares						
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						
2. ¿Se identifican los autores del informe?						
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						
¿Por qué?						
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						
¿Cómo?						
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?						
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Periodo (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información	
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?						
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
¿Contexto?						
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).						
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
Valoración final				Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						

**Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation	26	5
3	Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness	31	0

La descripción de las principales características y resultados de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

### **Evidencia de eficacia**

#### **Diabetes Mellitus Tipo 1**

De once ensayos clínicos controlados que comparaban insulina glargina con NPH en el control de niveles de HbA1c como desenlace, siete mostraron que se obtenían mejores resultados con glargina, dicha diferencia fue significativa en 5 ensayos. 4 ensayos mostraron el efecto opuesto, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Aunque Trank *et al* consideran que la diferencia hallada en los 11 ensayos clínicos no fue clínicamente importante porque una diferencia de 1.0 en los niveles de HbA1c se considera un cambio clínico mínimo<sup>v</sup>; debe tenerse en cuenta que según los resultados del estudio UKPDS esta disminución en los valores de la hemoglobina glicosilada representa una reducción del 25% de las muertes relacionadas con diabetes<sup>vi</sup>.

#### **Diabetes Mellitus Tipo 2**

Los estudios clínicos evaluados en la HTA desarrollada por Waugh *et al*<sup>vii</sup>, mostraron una reducción en los niveles iniciales de hemoglobina glicosilada (HbA1c), pero no diferencias entre la insulina glargina y la insulina NPH. Por ejemplo, en los metanálisis elaborados por Horvath *et al.* en 2007 no se encontró diferencia significativa entre los niveles de HbA1c producidos por la insulina glargina y la insulina NPH con una diferencia de promedios ponderados (WMD) entre los grupos de alrededor de 0 (para los 6 estudios incluidos WMD 0.0, 95% CI -0.01, 0.1). Resultados similares fueron reportados por Tran *et al* (WMD 0.05, 95% CI -0.07 a 0.16). En el caso de pacientes que habían recibido tratamiento previo con insulina, los niveles de HbA1c al final del estudio fueron similares entre los pacientes tratados con glargina y los tratados con NPH (reducción de los niveles iniciales entre - 0,35 y - 0,6%. En los ensayos con pacientes que no habían sido expuestos a insulina previamente y que estaban usando concomitantemente hipoglicemiantes orales, la mayoría no encontraron diferencias significativas entre la insulina glargina y NPH al final del tratamiento, excepto por un estudio donde, después de 24 semanas de tratamiento el nivel de HbA1c tuvo una reducción significativamente mayor en los pacientes que recibían glargina en la mañana en comparación que los que recibían glargina en la noche o insulina NPH (-1.24% versus -0.96% and -0.84%, respectivamente). Un estudio encontró un efecto significativo de HbA1c en favor de la glargina en un análisis de subgrupos de pacientes con un IMC de más de 28 kg / m 2

(cambio de HbA1c desde el inicio -0,42% con insulina glargina y NPH con -0,11%,  $p = 0,024$ ).

Resultados similares se obtuvieron en el HTA de Tran *et al*<sup>v</sup>. La estimación combinada de 7 ensayos clínicos que compararon los efectos de la insulina glargina y de NPH sobre los niveles de HbA1c [WMD (95% CI)=0.05 (-0.07, 0.16)] no reveló ninguna diferencia significativa ni clínica importante. Seis de los 7 ensayos incluían hipoglicemiantes orales en todos los brazos de tratamiento. El otro estudio incluyó insulina humana convencional en ambos brazos de tratamiento. El estimado combinado de los 6 estudios que incluían tratamiento con hipoglicemiantes orales [WMD (95% CI) =-0.01 (-0.09, 0.08)] tampoco evidenció diferencias significativas ni clínicas importantes en los niveles de HbA1c entre los tratamientos con glargina y NPH. El estudio clínico con insulina convencional mostró que los niveles de HbA1c fueron significativamente más altos con insulina glargina en comparación con la insulina NPH [WMD (95% CI)=0.28 (0.07, 0.49)]. Aunque esta diferencia fue estadísticamente significativa, su magnitud es insuficiente para tener relevancia clínica.

### Efectos adversos

En el caso de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 el estimado combinado de todos los ensayos clínicos evaluados por Tran *et al*, independientemente del tipo de insulina en bolo, no mostró diferencias significativas entre los tratamientos, insulina glargina y NPH, para hipoglicemia en general, severa o nocturna; los valores de riesgo relativo (RR) fueron 1.00 (0.95, 1.06), 0.78 (0.58, 1.05) y 0.92 (0.81, 1.04) respectivamente. Cuando se combinó el subgrupo de ensayos clínicos que usaba insulina humana convencional como bolo se encontró una reducción significativa del riesgo de hipoglicemia severa RR (95% CI)= 0.73, (0.55, 0.95)<sup>v</sup>.

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en cuanto a efectos adversos, Waugh *et al* no encontraron diferencias en la frecuencia de hipoglicemia severa entre la insulina glargina y la NPH, pero en general la hipoglicemia fue menos frecuente con glargina en comparación con NPH [odds ratio (OR) 0.74, 95% CI 0.63 a 0.89] Muchos de los episodios de hipoglicemia fueron nocturnos y el OR en este caso para glargina fue de 0.47 (95% CI 0.37 a 0.59); y el metanálisis mostró que los pacientes tratados con insulina glargina presentaban un aumento de peso levemente menor en comparación con los tratados con insulina NPH (0.28 kg; 95% CI -0.72 a 0.15), no obstante esta diferencia no fue estadística ni clínicamente relevante<sup>vii</sup>.

De otro lado Tran *et al* encontraron que el riesgo de hipoglicemia nocturna fue significativamente menor en los pacientes tratados con insulina glargina en comparación con los pacientes tratados con NPH [RR (95% CI)=0.57 (0.44, 0.74)], independientemente de si recibían además insulina humana convencional o hipoglicemiantes orales. Sin embargo, el riesgo de hipoglicemia severa fue mayor en los pacientes tratados con insulina glargina, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa [RR (95% CI)=1.09 (0.56, 2.12)]<sup>v</sup>.

En 2009 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su sigla en inglés) emitió una alerta sobre una posible relación entre el consumo de insulina glargina y la aparición de cáncer luego de la publicación de 4 ensayos observacionales. Aunque dichos estudios, presentaron algunas inconsistencias, aún no es posible descartar la posible relación entre el fármaco y la reacción adversa<sup>viii,ix</sup>.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las dos evaluaciones de tecnología incluidas.

**Tabla 5. Conclusiones de las HTA**

ID	Título HTA	Conclusión
<b>Artritis Reumatoidea</b>		
1	Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation	La insulina glargina es equivalente a la insulina NPH en términos del control de la glicemia, como lo refleja el nivel de HbA1c, aunque tiene una ventaja modesta en términos de la hipoglicemia, especialmente la nocturna
3	Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness	<p>La evidencia sugiere que el uso de análogos de insulina de acción prolongada no se traduce necesariamente en la consecución de resultados clínicamente importantes para todas las personas con DM.</p> <p>En los pacientes con DM tipo 1, la insulina glargina resultó en una reducción estadísticamente significativamente mayor en los niveles de HbA1c en comparación con NPH, en algunos ensayos. La magnitud de la reducción, sin embargo, no fue clínicamente importante.</p> <p>Entre los pacientes con DM tipo 2, los niveles de HbA1c fueron similares cuando son tratados con NPH o glargina, esta última redujo el riesgo de hipoglucemia grave en pacientes con DM tipo 1 en comparación con la administración en bolo de insulina humana convencional.</p> <p>Para los pacientes con DM tipo 2, los análisis combinados sugieren que la insulina glargina reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna y en general, pero no la hipoglicemia severa.</p> <p>Los estudios a largo plazo de buena calidad son necesarios para determinar el beneficio y el riesgo de los análogos de insulina de acción prolongada en comparación con las insulinas convencionales.</p>

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
Diabetes Mellitus que requieran tratamiento con Insulina	Con base en la información recopilada, la evidencia disponible no muestra que la insulina glargina represente ventajas significativas sobre la insulina NPH (que se encuentra incluida en el POS) en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 y 2, tanto en términos de eficacia como de seguridad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation.</li> <li>Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness</li> </ul>

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos considera que la Insulina Glargina, NO debe ser incluida en el POS, ya que aunque la insulina glargina parece tener algunas ventajas sobre otras insulinas en

el tratamiento de la DM 1, existe incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en lo relacionado con la posibilidad de aumento de riesgo de aparición de cáncer y en el caso del tratamiento de DM 2 no representa ventajas sobre la insulina NPH incluida en el listado.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010.
  2. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004;**8**(45).
  3. Fernández J, Toledo M, Vanni N, Hernández D. Glargina: La Nueva Insulina Ultralenta. *Rev Post Via Cat Med* 2005; 150. Disponible en: [http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista150/4\\_150.htm](http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista150/4_150.htm). Fecha de consulta 23 de noviembre de 2010.
  4. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  5. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. *Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness* [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
  6. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1): S28-S32.
  7. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, *et al*. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;**14**(36).
  8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AMEPS). Comunicación sobre Riesgos de Medicamentos para Profesionales Sanitarios, Seguridad de Insulina Glargina (Lantus®). Fecha de Publicación: 29 de junio de 2009. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2009-09\\_glargina.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-09_glargina.htm). Fecha de consulta: 24 de noviembre de 2010
  9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AMEPS). Comunicación sobre Riesgos de Medicamentos para Profesionales Sanitarios, Seguridad de Insulina Glargina (Lantus®). Actualización: 1 de septiembre de 2009. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2009-09\\_glargina.htm#1sep](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-09_glargina.htm#1sep). Fecha de consulta: 24 de noviembre de 2010.
-

---

DOCUMENTO PARA DISCUSION

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA GLUCOSAMINA Y GLUCOSAMINA + CONDROITINA**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen.....	3
2. Necesidad de la evaluación .....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación.....	5
5. Conclusiones de efectividad y seguridad.....	8
6. Conclusiones del grupo de expertos.....	9
7. Bibliografía. ....	9

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para la glucosamina y la combinación glucosamina + condroitina

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) previamente buscados y seleccionados, se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron 4 reportes HTA, 2 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban a la glucosamina y glucosamina + condroitina en las indicaciones aprobadas por INVIMA para estos medicamentos.

**Conclusiones.** Se recomienda una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión de la glucosamina al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación

La glucosamina y la condroitina son macromoléculas presentes en el tejido cartilaginoso, solos o en combinación están autorizados en Colombia como tratamiento alternativo en el manejo sintomático de osteoartrosis o enfermedad articular degenerativa) de rodilla en los pacientes en quienes no ha habido respuesta o ésta ha sido insuficiente con otros medicamentos y medidas no farmacológicas o cuando las mismas no han podido implementarse en ellos<sup>i</sup>.

### Osteoartritis

El término “osteoartritis” se refiere a un grupo heterogéneo de desordenes de las articulaciones, usualmente caracterizados por síntomas de dolor y rigidez. Estos involucran procesos metabólicos tanto destructivos como reparativos, con una variedad de desencadenantes bioquímicos, además del daño mecánico de la articulación. Se piensa que la inflamación no juega un papel primordial en la osteoartritis, aunque puede estar presente. Cuando la inflamación se produce, por lo general ésta es leve. La patogénesis de la OA no se entiende completamente, no obstante se sabe que algunos factores genéticos, ambientales, metabólicos y bioquímicos están presentes<sup>ii</sup>.

Aunque la osteoartritis eventualmente puede involucrar toda la articulación, ésta empieza con un daño y una degradación progresiva de la estructura y función del cartílago articular hialino (condropenia), típicamente de una manera no uniforme y focal. Con el avance de la condropenia en zonas localizadas, el estrés aumenta a través de toda la articulación, llevando a daños y erosión de los cartílagos. En las zonas con pérdida total del grosor del cartílago, comienza un remodelado y un desgaste anormal de los huesos subarticulares, usualmente acompañado por el crecimiento de los osteofitos. También pueden presentarse sinoviosis, laxitud ligamentosa, y debilidad muscular periarticular. Lo anterior puede llevar a la inclinación y mala alineación de la articulación. La mala alineación es un factor de riesgo que puede acelerar el deterioro estructural de la articulación por aumento de las fuerzas locales de carga.

Los síntomas de la OA son resultado de tensiones anormales sobre articulaciones que soportan peso o de tensiones normales sobre articulaciones debilitadas, estos síntomas empeoran progresivamente y se hacen más frecuentes con la edad. Las articulaciones típicamente involucradas en la osteoartritis son la cadera y la rodilla, aunque también se puede presentar en las manos, pies y columna vertebral.

La osteoartritis se puede clasificar de diferentes maneras, no obstante de manera amplia la OA puede ser separada en OA primaria y secundaria. La primaria, idiopática, es la más común. La OA secundaria es el resultado de un trauma previo, una infección o una anomalía congénita. Clínicamente, la OA conduce a una hinchazón asimétrica de las articulaciones, crepitación articular, disminución de la amplitud de movimiento y, ocasionalmente bloqueo articular. Sintomáticamente, los pacientes pueden quejarse de dolor en las articulaciones, el cual puede estar asociado a rigidez de corta duración en la mañana; sin embargo, el grado de severidad de los síntomas es muy variable, y no necesariamente representa un cambio radiológico.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	glucosamina y combinación glucosamina + condroitina	Medicamento	1. Alternativo en el manejo sintomático de osteoartritis o enfermedad articular degenerativa) de rodilla en los pacientes en quienes no ha habido respuesta o ésta ha sido insuficiente con otros medicamentos y medidas no farmacológicas o las mismas no han podido implementarse en ellos.	Enfermedad articular degenerativa	4

### 3. Descripción de la tecnología

La Glucosamina es un amino azúcar que constituye el bloque de construcción para proteínas complejas llamadas glicosaminoglicanos que forman parte de la estructura del cartílago. La glucosamina ( $C_6H_{13}NO_5$ ) es la hexosamina constituyente del keratán sulfato, el cual se encuentra en el cartílago hialino junto con los glicosaminoglicanos condroitina 4-sulfato y condroitina 6-sulfato (que son mucho más grandes que las moléculas de glucosamina)<sup>iii</sup>.

Existen dos formas de glucosamina para uso como suplementos orales: glucosamina sulfato y glucosamina clorhidrato. La glucosamina es usualmente derivada de mariscos (quitina); sin embargo, ésta también puede ser obtenida de la quitina presente en las paredes de muchos hongos (lo cual puede ser ventajoso para personas con alergia a mariscos)<sup>iii</sup>.

La Condroitina es una molécula grande formadora de gel, que forma parte del cartílago y le confiere resistencia a la compresión. A pesar de su gran tamaño, es parcialmente

absorbido de la dieta o los suplementos. La condroitina se usa por vía oral como condroitina 4-sulfato y 6-sulfato. Reobtiene de extractos de tejidos cartilagosos de vacas y cerdos (cartílago traqueal), o de cartílago de peces o aves<sup>iii</sup>.

En cuanto al posible mecanismo de acción por el cual la glucosamina y la condroitina podrían funcionar en la OA, existe la hipótesis de que los suplementos orales de estos compuestos solos o en combinación pueden ayudar a fortalecer o reparar cartílago, y por lo tanto podría tener un potencial modificador de la enfermedad en la OA<sup>iii</sup>.

#### 4. Evidencia e interpretación

##### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave glucosamine y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)<sup>iv</sup>.

Se encontraron 4 documentos de los cuales 2 fueron excluidos debido a que presentaban fecha de publicación mayor a 5 años (publicadas antes de 2005), También se revisaron los siguientes criterios para posibles exclusiones: publicaciones en idiomas diferentes al inglés o el español, evaluaciones de tecnologías diferentes al fármaco de interés o indicaciones no aprobadas por INVIMA, evaluaciones financiadas por la industria farmacéutica, evaluaciones repetidas o que habían sido actualizadas y finalmente documentos que no correspondían a HTA. Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron en la revisión 2 documentos. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No. Final de HTA incluidos
4	2	0	0	0	0	2

Tabla 3. Resumen de evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2009	Reino Unido	Inglés	SI	
2	Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2007	Estados Unidos	Inglés	SI	
3	Glucosamine: review of its effectiveness in treating knee osteoarthritis	Richmond, BC: WorkSafe BC	2004	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
4	Glucosamine sulphate for pain	National Horizon	2003	Reino	Inglés	NO	Antes de

No	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
.	relief and disease modification in osteoarthritis - horizon scanning review	Scanning Centre (NHSC)		Unido			2005

## Resultados

De las 4 referencias obtenidas en la búsqueda solo 2 cumplieron con los criterios de inclusión. Estas referencias fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1), que incluye 31 ítems. La mitad de las referencias cumplían con más de 20 de los requisitos evaluados, los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

### Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.

Título del reporte														
Institución que lo realizó														
Año de realización														
Persona que diligenció este formato														
Correo electrónico														
<b>LISTA DE CHEQUEO</b>							SI	Parcialmente	No					
Preliminares														
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?														
2. ¿Se identifican los autores del informe?														
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?														
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?														
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?														
¿Por qué?														
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?														
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?														
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?														
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?														
¿Cómo?														
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?														
Estrategia de búsqueda		Bases de datos		Período (año)		Restricción idiomática		Datos primarios		Otros tipos de fuentes de información				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos				Lista de estudios excluidos				Criterios de inclusión		Criterios de exclusión				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?														
¿Describe el método de extracción de datos?			¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?			¿Describe el método de síntesis de datos?			¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?					
¿Contexto?														
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).														
¿Considera las implicaciones médico-legales?			¿Aporta un análisis económico?			¿Considera las implicaciones éticas?			¿Considera las implicaciones sociales?			¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
Valoración final							SI	Parcialmente	No					
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?														
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?														
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?														

**Tabla 2. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation	26	5
2	Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee	25	6

La descripción de las principales características y resultados de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

### **Evidencia de eficacia**

La evidencia disponible es contradictoria. De acuerdo a los resultados obtenidos por Samson *et al.*<sup>ii</sup> no existe información que indique que la glucosamina, la condroitina o su combinación sean superiores a placebo, mientras que, según la HTA publicada por Black *et al.*<sup>iii</sup>, si parece existir algún beneficio como se muestra en seguida.

La evidencia indica que el efecto de la glucosamina sobre el espesor del espacio articular en comparación con placebo fue estadísticamente significativo, y tras 8 años de seguimiento la glucosamina sulfato puede disminuir la necesidad de artroplastias de rodilla (6.3% versus 14.5%; RR 0.43). También se han descrito diferencias significativas en casi todos los parámetros de evaluación del dolor y la función (excepto en la escala WOMAC) entre el grupo tratado con placebo y el tratado con glucosamina sulfato. No obstante, la relevancia clínica de estos resultados es desconocida. Con relación a la glucosamina clorhidrato no se han encontrado diferencias significativas entre ésta y el placebo en los desenlaces evaluados (estructura articular, dolor y funcionalidad)<sup>iii</sup>.

En cuanto a la condroitina, la evidencia mostró un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo sobre el espesor articular mínimo y el espesor articular promedio que favorece a la condroitina sulfato, sin embargo la significancia clínica de estos desenlaces subrogados con relación a la progresión de la enfermedad y la necesidad de artroplastia a largo plazo es incierta<sup>iii</sup>.

Finalmente, los estudios que evalúan la combinación de glucosamina + condroitina, son de baja calidad metodológica, y sus resultados son contradictorios, no existe evidencia concluyente sobre la eficacia del uso concomitante de estos fármacos en la progresión de la osteoartrosis<sup>iii</sup>,

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos reportados en la literatura incluyen náuseas, diarrea, dolor de cabeza y molestias musculares, entre otros. En la revisión no se encontraron diferencias significativas entre placebo y el tratamiento con glucosamina. Existen algunos reportes de estudios *in Vitro* y preclínicos que indican que el consumo de glucosamina podría tener efectos deletéreos sobre el metabolismo de la glucosa y el control de la glicemia. Sin

embargo, los estudios clínicos disponibles son a corto plazo, y en el caso de los largos (3 años) no incluyen pacientes con desórdenes metabólicos<sup>ii</sup>.

Existen reportes sobre una posible interacción entre warfarina y glucosamina, que sugieren que esta puede aumentar el riesgo de hemorragia en las personas que reciben tratamiento anticoagulante. Hasta ahora se desconoce si hay relación entre glucosamina y toxicidad hepática<sup>iii</sup>, no obstante existen reportes de sospechas relacionadas con ésta reacción adversa<sup>v</sup>.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las dos evaluaciones de tecnología incluidas.

**Tabla 5. Conclusiones de las HTA**

ID	Título HTA	Conclusión
<b>Artritis Reumatoidea</b>		
1	The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation	Existe evidencia que las preparaciones de glucosamina sulfato (Rotta) reducen la pérdida de espacio articular y pueden mejorar el espesor del espacio articular después de 3 años de tratamiento en comparación con el placebo, y que es más efectiva que la glucosamina clorhidrato, sin embargo el impacto clínico de estos resultados es poco conocido. Existe evidencia que la glucosamina puede tener un efecto benéfico sobre la necesidad de artroplastia a largo plazo, no obstante, dado que el mecanismo de acción de éstos fármacos es desconocido, es necesario estudiar si la molécula activa es el sulfato. Hay evidencia que soporta la conclusión de que la condroitina tiene un pequeño efecto sobre cambios estructurales, pero no existen datos sobre el impacto de dicho efecto a largo plazo en la progresión de la enfermedad.  Con respecto a la combinación los estudios comparativos han sido realizados en comparación con placebo, no con monoterapia con alguno de estos medicamentos, por tanto no es posible determinar si
2	Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee	De acuerdo a la evidencia disponible la glucosamina sulfato es más eficaz que la glucosamina clorhidrato. No se han encontrado diferencias significativas entre glucosamina/codroitina en y placebo. Los estudios de seguridad son a corto plazo y no suelen incluir personas con alteraciones metabólicas.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad.

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
Tratamiento alternativo en el manejo sintomático de osteoartritis o enfermedad articular degenerativa) de rodilla en los pacientes en quienes no ha habido respuesta o ésta ha sido insuficiente con otros medicamentos y medidas no farmacológicas o las mismas no han podido implementarse en ellos	Con base en la información recopilada, la evidencia disponible sobre eficacia es controversial y se desconoce la seguridad de estos medicamentos a largo plazo y en pacientes con desórdenes metabólicos. Por lo tanto no se recomienda el ingreso de este producto al listado POS.	<ul style="list-style-type: none"> <li>The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation.</li> <li>Treatment of primary and secondary osteoarthritis of</li> </ul>

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
		the knee

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión de la glucosamina al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía.

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010.
2. Samson DJ, Grant MD, Ratko TA, Bonnell CJ, Ziegler KM, Aronson N. Treatment of Primary and Secondary Osteoarthritis of the Knee. Evidence Report/Technology Assessment No. 157 (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidencebased Practice Center under Contract No. 290-02-0026). AHRQ Publication No. 07-E012. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2007.
3. Black C, Clar C, Henderson R, MacEachern C, McNamee P, Quayyum Z, *et al*. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;**13**(52).
4. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
5. Servicio Andaluz de Salud, Alerta de Farmacovigilancia. 2005; 33: 9. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/farmacovigilancia/up/Alerta%2033.pdf>. Fecha de consulta: Noviembre 22 de 2010

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA IMATINIB**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen:.....	3
2. Necesidad de la evaluación. ....	3
3. Descripción de la tecnología.....	5
4. Evidencia e interpretación.....	6
5. Conclusiones de efectividad y seguridad.....	14
6. Conclusiones del grupo de expertos.....	14
7. Bibliografía.....	15

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para imatinib y evaluar la pertinencia de inclusión al Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 de acuerdo a resultados de seguridad y efectividad.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del imatinib. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron 27 reportes HTA, 4 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban al alendronato en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones.** El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Imatinib al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación.

Imatinib es un agente antineoplásico indicado en Colombia en el tratamiento de leucemia mieloide crónica, tumores estromales gastrointestinales, leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positiva, dermatofibrosarcoma protuberans, síndrome mielodisplásico - trastornos mieloproliferativos (smd/tmp) asociados con reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (pdgfr) mastocitosis sistémica (ms) sin mutación d8116v de c-kit o con estado mutacional desconocido de c-kit, pacientes adultos con síndrome de hipereosinofílico (she) o leucemia eosinofílica crónica (lec)<sup>i</sup>.

A continuación se describen las patologías para las cuales se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria.

### Leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden clonal maligno de las células de la sangre, resultado de la transformación cancerosa de una célula madre hematopoyética primitiva. El marcador de la LMC es la translocación de los cromosomas 9 y 22 que produce el gen BCR-ABL, que está presente en más de 95 por ciento de todos los casos de LMC. Existen tres fases clínicas de LMC, la crónica-(FC), la fase acelerada (FA), y fase blástica/crisis blástica (FB), se distinguen por su pronóstico y la presentación clínica. Las opciones terapéuticas incluyen imatinib, el interferón-alfa, con o sin citarabina, hidroxiurea, busulfán, otras quimioterapias convencionales y el trasplante de células madre (trasplante de médula ósea, SCT). El SCT alogénico es el único tratamiento curativo para la LMC; sin

embargo, sólo está disponible para 20-25 por ciento de los pacientes, sobre todo debido a la falta de un donante adecuado. La mortalidad esperada para pacientes sometidos a SCT varía entre el 15 y el 30 por ciento<sup>ii</sup>.

### **Los tumores estromales gastrointestinales**

Los tumores estromales gastrointestinales (TEGIs) son tumores gastrointestinales mesenquimales que expresan una proteína prot-oncogénica llamada CD117 (también conocida como c-KIT). Aunque los TEGIs pueden aparecer a lo largo del tracto gastrointestinal, la mayoría aparece en el estómago (60-70%), intestino delgado (15-35%), colon y recto (5%), y con menos frecuencia en el esófago<sup>iii</sup>.

Muchas de las personas con TEGIs son asintomáticos durante los primeros estadios de la enfermedad hasta que los tumores alcanzan tamaños grandes, momento en el cual los tumores pueden romperse y sangrar u obstruir el tracto gastrointestinal; por esta razón se estima que aproximadamente una cuarta parte de los casos nuevos de GIST tienen la probabilidad de ser metastásicos y/o inextirpables en su primera manifestación clínica. Los tumores de más de 3 cm pueden ser categorizados como de "alto riesgo" o "riesgo intermedio" y la mitad de todos los tumores extirpables pueden ser incluidos dentro de esta categoría<sup>iii</sup>.

Aunque los TEGIs pueden aparecer a cualquier edad, la edad promedio de ocurrencia varía entre los 50 y los 70 años, siendo más comunes en hombres que mujeres. La tasa de supervivencia específica de la enfermedad es amplia del 69% - 97% a 1 año y 35% - 76% a 5 años. La recurrencia se produce en el 40% de los pacientes y las tasas de supervivencia de estos pacientes después de la extirpación completa es del 88% para 1 año y del 54% para 5 años<sup>iii</sup>.

### **Leucemia linfoblástica aguda filadenfia positivo**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna hematológica caracterizada por la replicación de linfocitos inmaduros que destruyen y reemplazan las células normales en la médula ósea. La leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positiva (LLA Ph +) tiene un mal pronóstico y es causada por la formación de la proteína de fusión Bcr-Abl, debido a una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22. Las proteínas Bcr-Abl activan la actividad tirosina quinasa lo cual causa la expresión de la leucemio genesis<sup>iv</sup>.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

**Tabla 1. Pregunta de investigación.**

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Imatinib	Medicamento	<p>(1) adultos y pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (lmc) recién diagnosticada.</p> <p>(2) adultos y pacientes pediátricos con (lmc) en crisis blástica, en fase acelerada, o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón alfa.</p> <p>(3) pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada con positividad del cromosoma filadelfia (lla ph+), integrado a la quimioterapia</p> <p>(4) pacientes adultos con lla ph+ recidivante al tratamiento, en monoterapia</p> <p>(5) pacientes adultos con síndrome mielodisplásico - trastornos mieloproliferativos (smd/tmp) asociados con reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (pdgfr)</p> <p>(6) pacientes adultos con mastocitosis sistémica (ms) sin mutación d8116v de c-kit o con estado mutacional desconocido de c-kit.</p> <p>(7) pacientes adultos con síndrome de hipereosinofílico (she) o leucemia eosinofílica crónica (lec).</p> <p>(8) pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (tegi) de carácter irreseccable o metastásico.</p> <p>(9) pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (dfsp) de carácter irreseccable, recidivante o metastásico.</p>	<p>1. Leucemia mieloide crónica.</p> <p>2. Tumores estromales gastrointestinales.</p> <p>3. Leucemia linfoblástica aguda.</p>	27

### 3. Descripción de la tecnología

El imatinib es un fármaco de administración oral que inhibe competitivamente la tirosina quinasa BCR-ABL, una enzima celular que está codificada en el Gen BCR-ABL. El Imatinib actúa bloqueando, o interrumpiendo (turning off), la señal de la proteína tirosinquinasa, por lo que las células cancerosas dejan de crecer. Este medicamento es útil en el tratamiento de tumores estromales gastrointestinales, leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica aguda<sup>ii</sup>.

#### 4. Evidencia e interpretación

##### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave *imatinib* y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)<sup>v</sup>. Se excluyeron las HTA publicadas antes de 2005, publicadas en idiomas diferentes al inglés o el español, las que evaluaban tecnologías diferentes al fármaco de interés o indicaciones no aprobadas por INVIMA, las financiadas por la industria, las que estaban repetidos o habían sido actualizadas y finalmente documentos que no correspondían a HTA.

Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3.

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No HTA excluidas por idioma	No reportes excluidos por no ser HTA	No. Final de HTA incluidos
27	13	6	0	0	0	0	3	5

Tabla 3. Resumen de evidencia

N o.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Imatinib (Glivec) for adjuvant therapy in gastrointestinal stromal tumours	National Horizon Scanning Centre	2008	Reino Unido	Inglés	SI	
2	Off-label uses of Sorafenib and Sunitinib	BlueCross BlueShield Association	2007	Estados Unidos	Inglés	NO	Otra tecnología
3	Dasatinib (BMS 354825) for imatinib-resistant chronic myeloid and acute lymphoblastic leukaemia: horizon scanning technology ultra-orphan note	National Horizon Scanning Centre	2006	Reino Unido	Inglés	NO	Otra tecnología
4	Nilotinib (AMN-107) for imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: horizon scanning technology ultra-orphan note	National Horizon Scanning Centre	2006	Reino Unido	Inglés	NO	Otra tecnología
5	Imatinib for chronic myeloid leukemia	Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination (DECIT-CGATS)	2005	Brasil	Portugués	NO	No es un HTA

N o.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
6	Imatinib for gastro-intestinal tract tumors	Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination (DECIT-CGATS)	2005	Brasil	Portugués	NO	No es un HTA
7	Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 2, imatinib for gastrointestinal stromal tumors (GIST)	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2005	Estados Unidos	Inglés	SI	
8	Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 3, imatinib for chronic myeloid leukemia (CML)	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2005	Estados Unidos	Inglés	SI	
9	Imatinib (Glivec) for Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre	2005	Reino Unido	Inglés	SI	
10	Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2005	Reino Unido	Inglés	SI	
11	SU11248 for 2nd-line treatment of gastrointestinal stromal tumour (GIST) in patients refractory or intolerant of imatinib mesylate - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre	2005	Reino Unido	Inglés	NO	Otra tecnología
12	Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2004	Escocia	Inglés	NO	Antes de 2005
13	Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic	Health Technology Assessment	2004	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005

<b>N o.</b>	<b>Título</b>	<b>Agencia realizadora</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>País</b>	<b>Idioma</b>	<b>Incluido</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
	analysis						
14	Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours	National Institute for Clinical Excellence	2004	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
15	The use of imatinib for chronic myeloid leukaemia	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2003	Escocia	Inglés	NO	Antes de 2005
16	Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia	National Institute for Clinical Excellence	2003	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
17	Imatinib mesylate (Gleevec)	University Healthsystem Consortium	2002	Estados Unidos	Inglés	NO	Antes de 2005
18	The use of imatinib for chronic myeloid leukaemia	Health Technology Board for Scotland (HTBS) (merged into NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)) (HTBS)	2002	Escocia	Inglés	NO	Antes de 2005
19	Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia	National Institute for Clinical Excellence	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
20	Imatinib for gastrointestinal stromal tumours	Bazian Ltd (Editors), Wessex Institute for Health Research and Development, University of Southampton	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
21	Imatinib for gastrointestinal stromal tumours - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
22	Imatinib mesylate for chronic myeloid leukemia: what do we really know?	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2002	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005

N o.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
23	The effectiveness and cost-effectiveness of imatinib in chronic myeloid leukaemia: a systematic review	Health Technology Assessment	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
24	Imatinib mesylate	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2001	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
25	Dasatinib and nilotinib for imatinib intolerant chronic myeloid leukaemia	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	Otra tecnología
26	Homoharringtonine (Cefaltonin) for chronic myeloid leukaemia - refractory to imatinib: horizon scanning technology briefing	National Horizon Scanning Centre		Reino Unido	Inglés	NO	Otra tecnología
27	Imatinib for gastrointestinal stromal tumours	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA

## Resultados

De las 27 referencias obtenidas en la búsqueda solo 5 cumplieron con los criterios de inclusión. Estas referencias fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1), en este punto de la revisión se excluyó otra referencia debido al bajo puntaje de valoración en la lista de chequeo. Los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.

Título del reporte			
Institución que lo realizó			
Año de realización			
Persona que diligencia este formato			
Correo electrónico			
<b>LISTA DE CHEQUEO</b>			
		Si	Parcialmente
Preliminares			
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?			
2. ¿Se identifican los autores del informe?			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?			
¿Por qué?			
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?			
¿Cómo?			
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?			
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática
			Datos primarios
			Otros tipos de fuentes de información
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión
			Criterios de exclusión
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?			
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?
¿Contexto?			
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).			
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?
			¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?
Valoración final		Si	Parcialmente
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?			

Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Imatinib (Glivec) for adjuvant therapy in gastrointestinal stromal tumours	8*	23
7	Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 2, imatinib for gastrointestinal stromal tumors (GIST)	22	9
8	Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 3, imatinib for chronic myeloid leukemia (CML)	22	9
9	Imatinib (Glivec) for Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia - horizon scanning review	8**	23

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
10	Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation	24	7

\*Referencia excluida por calidad. \*\* Esta referencia no se excluye a pesar del bajo puntaje dado que es la única en su indicación.

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

## Evidencia de eficacia

### Tumores estromales gastrointestinales.

Se cuenta actualmente con evidencia consistente de alta calidad de ensayos clínicos de fase II y III de que el imatinib en el tratamiento de TEGIs irresecable o metastásico alcanza tasas de respuesta completa (RC) de 0% a 6%, una tasa de respuesta parcial (RP) de 45% a 67% por ciento, y una tasa de enfermedad estable (EE) de 19% a 47%, con una tasa de respuesta general (RC + RP) de 49% a 71%<sup>ii</sup>.

Estos resultados son sustancialmente mejores que las tasas de respuesta históricas de 15% a 34% (media 26%) para la doxorubicina y de 7% a 38% (media 26%) para la ifosfamida (estudios en general de Sarcomas de Tejidos Blandos(STB)). Los expertos argumentan que estas tasas de eficacias relativas son altas, teniendo en cuenta que el subgrupo TEGI en los estudios de todos los STB tenían una tasa de respuesta entre 0% a 5%. Estimaciones exactas no son fáciles de hacer por la dificultad histórica de distinguir un TEGI de un STB antes del hallazgo del CD117<sup>ii</sup>.

La sobrevida global (SG) a un año con imatinib se puede estimar en un 85% y a dos años en un 72%; la sobrevida libre de progresión a 2 años (SLP) con imatinib puede estimarse en 44% a 50% dependiendo de la dosis de imatinib. Las estimaciones de supervivencia más ampliamente reportadas de los primeros estudios de STB son de un ensayo de fase III de una combinación de quimioterapia de doxorubicina, dacarbazina, ifosfamida y mesna (MAID) frente a doxorubicina y decarbazina en SLP avanzado. En ese estudio, la SG a un año fue de 45 a 50% en ambos grupos y a dos años de aproximadamente 25 a 30%; la SLP a dos años fue menor al 5%<sup>ii</sup>.

En la evaluación de tecnología realizada por Wilson et al.<sup>vi</sup> se identificaron dos ensayos y ocho estudios de casos a partir de la literatura publicada, así mismo este reporte identifico cuatro ensayos en curso y una serie de casos, los cuales habían presentado datos en forma de resumen. La evidencia de estudios no controlados publicados incluyó 187 pacientes, y de los resúmenes de reportes de ensayos similares no controlados incluían a 1700 pacientes, estos indican que aproximadamente el 50% de los individuos con TEGI avanzado tratados con imatinib experimentaron una respuesta clínica espectacular en términos de una reducción de al menos el 50% de la masa tumoral. En la actualidad, aunque los datos útiles se están acumulando, no es posible predecir qué pacientes pueden responder de esta manera. Una revisión sistemática de los estudios de pronóstico confirmó que un gran número de pacientes con TEGI avanzado muere pocos años después del diagnóstico, pero algunos pacientes pueden sobrevivir por muchos

años. Las pruebas de los modelos sugieren que los pacientes en el ensayo de imatinib fueron relativamente comparable a todos los pacientes con TEGI recurrente o metastásico en un estudio no publicado.

### **Leucemia Mieloide Crónica**

La evidencia más robusta de la eficacia de imatinib es el ensayo IRIS, un ensayo clínico Internacional multicéntrico fase III de imatinib vs interferón más citarabina como terapia inicial para el diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. En el estudio IRIS, el imatinib fue claramente superior al interferón más citarabina en términos de respuesta citogenética (RC, 74 por ciento contra 9 por ciento), la respuesta molecular (42 por ciento vs 13 por ciento de los pacientes con CR completo a los 6 meses), supervivencia libre de progresión (SLP, el 92 por ciento vs 74 por ciento a 18 meses), y la calidad de vida (TOI 84.4 vs 67.7)<sup>ii</sup>.

Las estimaciones de supervivencia global (SG) no fueron significativamente diferentes entre imatinib y el interferón más citarabina en la publicación original de IRIS. Dado que el 58 por ciento de los participantes en el brazo interferón más citarabina pasaron a imatinib en este ensayo, las estimaciones de la sobrevida global para los grupos individuales fueron difíciles. En un informe de seguimiento sobre el proceso de IRIS, la sobrevida global a 30 meses para imatinib fue del 95 por ciento. Esto se compara favorablemente con las tasas previamente reportadas de SG a 36 meses para el interferón más citarabina del 86 por ciento en el estudio Guilhot. Se estudió la calidad de vida como parte del proceso de IRIS, los pacientes que recibieron imatinib tuvieron una mejor calidad de vida total, bienestar social/familiar y bienestar emocional<sup>ii</sup>.

La eficacia del tratamiento es claramente diferente según la fase de la enfermedad y el tiempo con el algoritmo de tratamiento. En las fases iniciales y en pacientes tratados con lo establecido como primera línea tienen tasas de respuesta más altas. Los pacientes en fase crónica tratados tempranamente (es decir, menos de 1 año desde el diagnóstico) tuvieron mejores tasas de respuesta con imatinib que los tratados posteriormente en el período de la fase crónica. En la etapa de tratamiento post-interferón, la razón por la cual se suspendió el interferón influye en las tasas de respuesta. En cualquier caso, tasas de RC completa se ven con imatinib en todos los ámbitos de tratamiento, incluyendo pacientes que han sido tratados previamente con quimioterapia agresiva con mielotóxicos con o sin SCT. Las tasas de respuesta para los pacientes en fase crónica pre-tratados agresivamente fueron similares a aquellos pacientes en fase crónica que fueron refractarios o intolerantes al interferón<sup>ii</sup>.

Estudios de la fase aguda y blástica no reportan grupos comparadores, sin embargo estudios anteriores sugieren que menos del 5 por ciento de los pacientes en fase aguda alcanzan una mayor RC con interferón. La tasa de RC completa para fase aguda tratada con interferón por lo tanto puede esperarse que sea inferior al 5 por ciento, y en la fase blástica más bajo aún. Los estudios identificados en esta revisión reportaron las tasas de RC Completa con imatinib de 19.11 por ciento para la fase aguda y de 00 a 10 por ciento en la fase blástica. La tasa de sobrevida a un año del 74 por ciento (IC95 por ciento 68-81 por ciento) en los pacientes en fase aguda tratados con imatinib se compara favorablemente con la histórica de 6-18 meses de esperanza de vida media. Del mismo modo, la SG media de 6,5 a 7 meses para los pacientes en fase blástica tratados con imatinib es mayor que el pronóstico histórico de 3-6 meses<sup>ii</sup>.

## Leucemia linfocítica aguda Philadelphia positivo

Un ensayo abierto, no aleatorizado, fase II, estudió la eficacia clínica y seguridad de imatinib en 56 pacientes con recaída o refractario LLA Ph + (n = 48) tratados con 400 mg o 600 mg de imatinib una vez al día durante 24 semanas. Para el imatinib se encontró que las tasas de respuesta hematológica completa y la respuesta completa de la médula fueron del 19% en pacientes con LLA en recaída y 10% en LLA refractaria. Dichas tasas se mantuvieron durante al menos 4 semanas en sólo 6% de los pacientes. A los 6 meses los pacientes tenían una tasa estimada de libre de progresión de 12%. La mediana estimada para el tiempo hasta progresión de la enfermedad fue de 2,2 meses. La supervivencia global fue de 4,9 meses<sup>iv</sup>.

Los resultados parciales de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico de fase II que compara imatinib (imatinib 600mg/ día por 4 semana) con quimioterapia (multiagente de inducción) en pacientes mayores de 55 años con diagnóstico reciente de LLA Ph + indican que el 92% de los pacientes que recibieron imatinib alcanzaron respuesta completa y el 8% respuesta parcial, frente al 53% y el 7% de las personas que recibieron quimioterapia multiagente. De los 6 pacientes que falló la quimioterapia multiagente, cuatro fueron trasladados al grupo de imatinib y 3 alcanzaron respuesta completa<sup>iv</sup>.

Los resultados parciales de un ensayo fase II que investiga el uso de imatinib en 27 pacientes con enfermedad residual mínima (MRD) después del trasplante de células madre (SCT) indican que 14 pacientes lograron negatividad de MRD y un tiempo para progresión medio de 1,5 meses. De este grupo sólo 2 pacientes tuvieron recaída los 15,6 meses de seguimiento, ambos después de la interrupción de imatinib. En los 13 pacientes que no lograron negatividad MRD 12 tuvieron recaída. La mediana de tiempo para recaída en el grupo de MRD negativo fue de 28,6 meses frente a 3 meses en el grupo MRD (p <0,0001)<sup>iv</sup>.

### Efectos adversos

En general el imatinib es bien tolerado, los efectos adversos comunes son retención de líquidos, edema, náuseas y diarrea. El edema es predominantemente superficial y el más frecuentemente descrito para este fármaco es el periorbital. En los ensayos disponibles todos los pacientes han presentado al menos un evento adverso al imatinib, pero en general son pocos los pacientes ( $\leq 36\%$ ) que experimentan toxicidad grado 3 o 4 a bajas dosis, cuando las presentan las más frecuentes son hematológicas o hemorrágicas. Otro evento adverso serio es la neutropenia. La toxicidad del imatinib en comparación con agentes citotóxicos tradicionales es favorable<sup>ii,iv,iii</sup>.

En 2006 la Food and Drug Administration (FDA) publicó una alerta sanitaria informando sobre la posible aparición ocasional de falla cardíaca congestiva severa y disfunción ventricular izquierda en pacientes tratados con imatinib. La mayoría de los pacientes que presentaron este efecto adverso presentaban factores de riesgo cardiovascular como edad avanzada y antecedentes de enfermedad cardíaca<sup>vii</sup>.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las evaluaciones de tecnología incluidas.

**Tabla 5. Conclusiones de las HTA**

ID	Título HTA	Conclusión
7	Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 2, imatinib for gastrointestinal stromal tumors (GIST)	No hay una conclusión clara
8	Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 3, imatinib for chronic myeloid leukemia (CML)	El imatinib ha demostrado para tener actividad en todas las fases de la LMC, incluyendo LMC refractaria a interferon LMC que ha recaído después de un trasplante de células madre. Sin embargo, no hay datos a largo plazo aún sobre la durabilidad de la respuesta, y solo se cuenta con algunos datos sobre la eficacia de las estrategias de rescate con interferón alfa o el trasplante alogénico de células madre
9	Imatinib (Glivec) for Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia - horizon scanning review	No hay una conclusión clara
10	Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation	La evidencia de estudios no controlados indica que el tratamiento con imatinib produce una reducción clínicamente importante de la masa tumoral en la mitad de los pacientes con GIST no resecable y / o metastásico, KIT-positivo. Los resultados de los modelos basados en datos de estudios no controlados sugieren que el tratamiento con

### 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones para el uso del medicamento por efectividad y seguridad se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
Tumores estromales gastrointestinales	La evidencia disponible indica que el imatinib tiene un impacto positivo sobre el control de esta patología.	Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation
Leucemia mieloide crónica	La evidencia disponible indica que el imatinib es efectivo en todas las fases de esta patología, no obstante se desconocen sus efectos a largo plazo.	Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 3, imatinib for chronic myeloid leukemia (CML)
Leucemia linfocítica aguda Philadelphia positivo	La evidencia encontrada no es concluyente, aunque parece haber un beneficio en el tratamiento de esta patología, particularmente en lo relacionado con el desenlace de "respuesta completa". En este caso se sugiere realizar un estudio más profundo de la costo-efectividad de este medicamento para esta indicación.	

### 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Imatinib al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010.
  2. Abernethy A, Macrory D. Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for medicare beneficiaries versus currently covered therapy: Part 3, imatinib for chronic myeloid leukemia (CML) Agency for Healthcare Research and Quality, Estados Unidos, 2005.
  3. National Horizon Scanning Centre. Imatinib (Glivec) for adjuvant therapy in gastrointestinal stromal tumours. University of Birmingham, Reino Unido, 2008.
  4. National Horizon Scanning Centre. Imatinib (Glivec) for Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia. University of Birmingham. Reino Unido, 2005.
  5. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  6. Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-Smith A, Raftery J, *et al.* Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9(25).
  7. Food and Drug Administration, Medwatch. Gleevec (imatinib mesylate). Fecha publicación: 19 de octubre de 2006. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150567.htm>. Fecha de consulta: 22 de noviembre de 2010.
- 

DOCUMENTO PARAMEDICINA

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DEL  
IMPLANTE COCLEAR**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	5
4. Evidencia e interpretación .....	5
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	20
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	21
7. Impacto sobre la UPC .....	21
9. Perfil epidemiológico usado para estimaciones .....	22
10. Bibliografía.....	22

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Introducción:** Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de la hipoacusia severa o profunda en el neonato es del 1 por mil y cuando incluimos todos los grados de hipoacusia esta prevalencia llega al 5 por mil[1]. En nuestro país, se estima que existen aproximadamente una fracción de personas en condición de discapacidad con limitaciones permanentes para oír de 17.4% por cada 100 individuos con limitaciones.

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el implante coclear y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para el tratamiento de la hipoacusia.

**Materiales y Métodos:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) que aportaran evidencia acerca de la efectividad clínica y económica de los implantes cocleares. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos.

**Resultados:** Se encontraron un total de 17 reportes de evaluación de tecnologías a nivel mundial que evaluaban la efectividad y/o seguridad del implante coclear. Tres de ellos cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados mediante la aplicación del instrumento INAHTA para generar las indicaciones de esta nueva tecnología. La información fue consolidada en tablas de evidencia.

**Conclusiones:** Con base en el análisis de la evidencia científica, el implante coclear es una intervención costo efectiva y segura para ser aplicada a los pacientes con hipoacusia y sordera de diferentes etiologías, brindando mayor capacidad para la comunicación, mejorando el rendimiento escolar en los niños y mejorando la calidad de vida de los usuarios tanto adultos como infantes. De igual manera los estudios recomiendan que la implantación temprana, genera un beneficio adicional para los pacientes.

## 2. Necesidad de la evaluación

La mayoría de las hipoacusias infantiles están presentes en el primer año de vida y, de éstas, entre el 35 y el 50% son congénitas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de la hipoacusia severa o profunda en el neonato es del 1 por mil y cuando se incluyen todos los grados de hipoacusia esta prevalencia llega al 5 por mil[1].

Según datos basados en tamizajes neonatales, se identifica que la sordera bilateral mayor de 35 dB es de 1 a 4:1.000 NV. Estos datos no incluyen las sorderas progresivas tempranas, que no se detectan en tamizajes neonatales. Se sabe que el 15-20% de las sorderas en niños se detectan en edad preescolar y en definitiva, se afirma que 1 de cada 650 a 2000 niños, tendrá algún tipo de sordera[2].

Se cree que alrededor del 35 a 50% de los casos son sorderas genéticas y puede suceder que hasta el 80-90% no reporten familiares afectados. Las sorderas se dividen en Síndrómicas (30%) y no síndrómicas (70%). Dentro de las sorderas genéticas, se conocen

en general estas frecuencias: El 75-80% son recesivas, el 20% dominantes, el 2 a 5% ligadas a X y alrededor del 1% mitocondriales[3].

La frecuencia de la sordera, de igual manera varía de acuerdo a las poblaciones estudiadas. En Estados Unidos uno de cada 1000 a 2000 niños nace con algún problema auditivo y la mitad de éstos sufren un desorden genético[4]. En cuanto a la distribución por sexo y raza, parece existir una leve preponderancia de varones en todas las poblaciones estudiadas, al igual que una más baja incidencia de sordera en la raza negra[4].

En el estudio realizado en Colombia sobre la etiología de la sordera en 16 institutos de once ciudades del país, se encontró evidencia de causa ambiental en el 33.8% de los casos (579/1715) y causa genética en el 35.4% de los casos (608/1715). De los individuos con sordera genética se encontró que 211 (12.3% del total de los sordos) corresponden a sorderas no sindrómicas, porcentaje similar al reportado en la literatura mundial[5, 6].

La frecuencia total de sordera en Colombia no ha sido claramente definida, pero se estima que en un país de 42 millones de habitantes, existe aproximadamente una proporción de personas en condición de discapacidad con limitaciones permanentes para oír de 17.4% por cada 100 individuos con limitaciones, según datos del último censo de población realizado en el 2005[7]. De ser esto así, la frecuencia de sordera en Colombia sería de 0.54 de cada 1.000 habitantes. Este dato es sólo válido para el territorio continental, pues la frecuencia de sordera es significativamente superior en la isla de Providencia, donde 5 de cada 1.000 individuos son sordos[8].

Según la Ley 324 de 1996 “Por la cual se crean algunas normas a favor de la población sorda” del Congreso Nacional de Colombia, en su artículo 9 dice que El Estado subsidiara a las personas sordas con el propósito de facilitarles la adquisición de dispositivos de apoyo, auxiliares electroacústicas y toda clase de elementos y equipos necesarios para el mejoramiento de su calidad de vida.

Dados estos antecedentes, en el marco del convenio celebrado entre la Universidad Nacional de Colombia y la Comisión de Regulación en Salud (CRES), el objetivo de este reporte es evaluar la mejor evidencia disponible acerca de la efectividad clínica y seguridad para la inclusión de los implantes cocleares en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011, con el fin de generar un beneficio en la calidad de vida de la población infantil y adulta de nuestro país que padece de sordera profunda severa.

Se formuló la siguiente pregunta de la tecnología sanitaria a evaluar: cuál es la efectividad clínica y la seguridad del implante coclear en pacientes con hipoacusia severa?

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación de la tecnología sanitaria a evaluar:

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
26	Implante Coclear	Intervención	Hipoacusia	Hipoacusia	17

### 3. Descripción de la tecnología

El implante coclear (IC) es una técnica quirúrgica indicada para reducir las incapacidades auditivas en individuos con hipoacusia neurosensorial profunda bilateral congénita o adquirida, mediante la inserción de un aparato que transforma los sonidos y ruidos del medio ambiente en energía eléctrica capaz de actuar sobre las aferencias del nervio coclear, desencadenando una sensación auditiva, pero sin restablecer la audición normal en un individuo sordo. Por lo tanto, un requisito imprescindible para insertar un IC es que los individuos tengan íntegro, desde un punto de vista funcional, el nervio coclear[9].

Inicialmente, el IC sólo estaba disponible para adultos con sordera postlingual o postlocutiva, pero a mediados de los años ochenta las indicaciones se extendieron a niños con sordera postlocutiva y a principios de los noventa se empezó a utilizar en niños con sordera congénita y prelingual o prelocutiva[9].

Los IC disponibles actualmente constan de dos componentes, uno externo formado por un micrófono, un procesador de la voz y un transmisor, y otro interno que consta de un receptor/estimulador y unos electrodos. Hay diferentes tipos de IC, en función de la ubicación de los electrodos, número de canales, forma de tratar la señal sonora, tipo de electrodos, etc. Hoy en día, los IC habituales son intracocleares, multicanales y transcutáneos.

Los dispositivos o prótesis convencionales para la audición (audífonos) amplifican la señal acústica y la transmiten al oído externo. De aquí, los sonidos amplificados se transmiten a través del oído medio mediante la vibración de la membrana del tímpano y de los tres huesecillos del oído. Estas vibraciones viajan por el fluido de la cóclea, donde miles de células ciliadas las convierten en impulsos nerviosos eléctricos. En algunos individuos con hipoacusia neurosensorial profunda, las células ciliadas están destruidas o lesionadas y no pueden funcionar. Por eso, en estos casos, los audífonos no son efectivos[9].

El registro INVIMA establece su uso para el restablecimiento de la sensación auditiva con sordera profunda neurosensorial.

### 4. Evidencia e interpretación

Metodología:

Se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos bibliográficas de la evidencia científica (evaluaciones de tecnología) que reportaran la efectividad clínica y económica, así como la seguridad del uso del implante coclear en los pacientes con sordera profunda.

Los criterios de inclusión de la búsqueda sistemática fueron:

1. Fecha de publicación: Posterior a enero de 2005.
2. Idioma: Español o inglés.
3. Intervención: evaluación implante coclear.
4. Indicación: se evalúa la intervención fue realizada bajo la indicación aprobada para Colombia (INVIMA) para la tecnología (hipoacusia o sordera).
5. Entidad financiadora: independencia de la industria farmacéutica.

Se encontraron 17 evaluaciones de la tecnología del implante coclear, de los cuales 12 fueron excluidos por fecha de realización y 2 por evaluar una tecnología diferente a la objeto de este reporte. Se seleccionaron 3 evaluaciones de tecnología que cumplieran con los criterios de selección.

A continuación se presentan en las tablas 2 y 3, los resultados de la búsqueda y los estudios seleccionados de la misma para una revisión detallada.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda sistemática y exclusiones.

Intervención	No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. Final de HTA incluidos
Implantes cocleares	17	12	0	2	0	3

Tabla 3. Resumen de la evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	<i>The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model</i> [10]	Health Technology Assessment	2009	Reino Unido	Inglés	Si	
2	<i>The effectiveness of early cochlear implantation for infants and young children with hearing loss</i> [11]	New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)	2007	Nueva Zelanda	Inglés	Si	
3	<i>Cochlear implants in adults and children: indications, effectiveness, safety and cost</i> [9]	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA)	2006	España	Español	Si	

4	<i>Tactile devices in audiology</i>	<i>Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)</i>	2006	Argentina	Español	No	3
5	<i>Otoacoustic emissions. Clinical applications</i>	<i>Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)</i>	2005	Argentina	Español	No	3
6	<i>Auditory brain stem implants</i>	<i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)</i>	2004	Canadá	Inglés	No	1
7	<i>Cochlear implants: indications and costs</i>	<i>Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Agencia Lain Entralgo</i>	2004	España	Español	No	1
8	<i>Safety and efficacy of cochlear implants</i>	<i>Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)</i>	2003	Argentina	Español	No	1
9	<i>Cochlear implants in adults</i>	<i>Bazian Ltd (Editors), Wessex Institute for Health Research and Development, University of Southampton</i>	2003	Reino Unido	Inglés	No	1
10	<i>Cochlear implants: update and review of cost-utility studies. IPE-03/37 (Public report)</i>	<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)</i>	2003	España	Español	No	1
11	<i>Middle ear implants - systematic review, expert panel</i>	<i>Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT)</i>	2002	Francia	Francés	No	1,2
12	<i>Cochlear implants in children - systematic review, expert panel</i>	<i>Health Council of the</i>	2001	Alemania	Alemán	No	1,2

		Netherlands Gezondheids raad					
13	Interactive technology assessment in cochlear implants in children - primary research	Healthcare Insurance Board/Colleg e voor zorgverzekeri ngen	2001	Alemania	Alemá n	No	1,2
14	The cochlear implant in adults, adolescents and children - systematic review	Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante du Quebec (CETS)	1997	Canada	Inglés	No	1
15	Cochlear implants in postlingual deaf adults - primary research	Healthcare Insurance Board/Colleg e voor zorgverzekeri ngen (CVZ)	1995	Alemania	Alemá n	No	1,2
16	Cochlear implants. IPE- 95/d (Public report)	Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias (AETS)	1995	España	Españ ol	No	1
17	Cochlear implant in prelingually deaf children	L'Agence Nationale d'Accreditatio n d'Evaluation en Sante (ANAES)	1994	Francia	Francé s	No	1,2

## Resultados

Los reportes de evaluación de tecnologías que cumplieron los criterios de inclusión, fueron sometidos a una lista de chequeo de calidad metodológica creada por la INAHTA y adaptada por el grupo de Investigación Clínica de la Universidad Nacional de Colombia.

1. *Cochlear implants in adults and children: indications, effectiveness, safety and cost. CAHTA[9].*

Tabla 4. Lista de chequeo Evaluación de Tecnología de Cataluña.

LISTA DE CHEQUEO		Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>				
1.	¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?			X
2.	¿Se identifican los autores del informe?	X		
3.	¿Se expresa algún conflicto de interés?			X

4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Si	Si	2003	Si	Si	Si			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
Si		No		Si		No		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?		
No		No		No		No		
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
No		Si	Si		Si	No		
<b>Valoración final</b>						<b>Si</b>	<b>Parcialmente</b>	<b>No</b>
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?								X

Al aplicar la lista de chequeo de la INAHTA, esta evaluación de tecnología presentó el menor número de aciertos (18/30) de los tres reportes evaluados, presentando mayores limitaciones en el desarrollo metodológico: falta de criterios de exclusión y listado de artículos que no se incluyeron. Así mismo no se describe el método de extracción de los datos, ni de evaluación crítica de los mismos ni se presentan tablas de evidencia de los resultados de la evaluación.

Finalmente, aunque se presenta de manera clara las conclusiones de la evaluación, esta evaluación de tecnología no sugiere ninguna acción a realizar.

2. *The effectiveness of early cochlear implantation for infants and young children with hearing loss*[11]

Tabla 5. Lista de chequeo Evaluación de Tecnología de Nueva Zelanda.

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Si	Si	1996-2003	Si	Si	Si			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
Si		Si		Si		Si		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?		
Si		Si		Si		Si		
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?		¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?		¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?
No		No		No		No		No
<b>Valoración final</b>						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X		

Al aplicar la lista de chequeo de la INAHTA, esta evaluación de tecnología presento un buen número de aciertos (24/30), presentando limitaciones en el dominio de análisis de contexto, específicamente en no apor to un análisis económico ni considero las implicaciones sociales, ni éticas, sin incluir otras perspectivas. Se destaca la descripción completa de los métodos de extracción de los datos y evaluación crítica de los mismos.

3. *The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. HTA[10].*

Tabla 6. Lista de chequeo Evaluación de Tecnología del Reino Unido.

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Si	Si	1996-2007	Si	Si	Si			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
Si		Si		Si		Si		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?		
Si		Si		Si		Si		
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?		¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?		¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?
No		Si		No		Si		Si
<b>Valoración final</b>						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X		

Esta evaluación de tecnología presento el mayor número de aciertos (28/30) al aplicar la lista de chequeo de la INAHTA, presentando deficiencias en el dominio de análisis de contexto, ya que no considero las implicaciones medico legales ni se describió el proceso

de evaluación externa del reporte. Se destaca la descripción completa de las indicaciones para la población adulta e infantil así como para la implantación unilateral y bilateral.

Tabla 7. Resumen número de aciertos lista de chequeo INAHTA de cada reporte de evaluación de tecnología.

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model	28	2
3	Cochlear implants in adults and children: indications, effectiveness, safety and cost.	18	12
2	The effectiveness of early cochlear implantation for infants and young children with hearing loss	24	6

La descripción de las principales características y conclusiones de efectividad y seguridad de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

#### **Resultados de efectividad y seguridad del implante coclear.**

1. *Cochlear implants in adults and children: indications, effectiveness, safety and cost. CAHTA[9].*

#### **Uso de IC multicanales intracocleares según tipo sordera**

##### **Sordera postlingual**

En los pacientes con sordera postlingual (adultos y niños), se presentó rápida y favorable evolución en los seis primeros meses postimplantación, con diferencias estadísticamente significativas en relación con la situación inicial, estabilizándose esta tendencia a los dos años después de la colocación del IC.

Los implantados son capaces de comprender en la prueba de elección abierta de frases sin apoyo en promedio un 80% de palabras en un entorno abierto sin ningún tipo de ayuda visual, y de utilizar el teléfono en aproximadamente el 60% de los casos. Los pacientes son capaces de reconocer un gran número de sonidos ambientales, controlar la utilización de la voz, mejorar la comprensión de la palabra hablada, llegando incluso sin usar la lectura labial a mantener una conversación interactiva. Eso permite que los pacientes se encuentren más seguros e independientes, mejorando su integración en el entorno familiar, social y escolar/laboral, lo cual se traduce en mejora de la calidad de vida.

##### **Sordera prelingual**

En la población infantil (niños prelinguales), específicamente de 6 años o menores, los estudios indican que son capaces de reconocer la palabra hablada en un entorno abierto

sin la ayuda visual de la lectura labial o la gestualidad posterior al IC. También sugieren que los niños implantados de manera temprana (< 3 años), tienen mayores probabilidades de alcanzar estas capacidades y obtener un mayor desarrollo del lenguaje hablado.

En los casos de hipoacusias profundas bilaterales y bajo las mismas condiciones de escolarización y rehabilitación, los resultados alcanzados por niños implantados son significativamente superiores a los observados por niños que utilizan audífonos o aparatos vibrotáctiles.

### **Seguridad de la intervención**

La cirugía de revisión no implica cambiar el IC. La cirugía de reimplantación requiere un IC nuevo del mismo u otro modelo. La cirugía de revisión se debe de manera más frecuente a una complicación médica o quirúrgica. En las reimplantaciones, el origen más habitual es un fallo del IC y en este tipo de cirugía no son habituales los problemas quirúrgicos y los resultados son como mínimo tan buenos con el nuevo equipo como lo fueron con el original.

Las complicaciones de un IC implican riesgos habituales de cualquier intervención quirúrgica como son los asociados a la anestesia general y los relacionados con la colocación de un elemento extraño dentro del cuerpo. Entre las complicaciones derivadas menores derivadas del IC están: paresia facial transitoria, alteraciones gustativas, inestabilidad, perforación timpánica, acúfenos, seromas, vértigos, etc. Su incidencia oscila entre 6-25%, siendo todas transitorias y de manejo tópico o reprogramando el procesador de la palabra. La incidencia de las complicaciones mayores oscila entre el 2.5-15%, siendo las más frecuentes las infecciones y erosiones de la pared posterior del conducto auditivo externo al estabilizar el implante. La frecuencia de complicaciones tiende a disminuir en el tiempo al aumentar el número de inserciones de IC (curva de aprendizaje de la técnica). Se reporta que en los centros de gran experiencia las complicaciones mayores son inferiores al 2%.

La FDA reportó una posible asociación entre los IC y la meningitis bacteriana neumocócica, por ello el CDC recomendó en el 2003 que las personas con IC independientemente de la edad fueran vacunadas con el calendario para personas de alto riesgo. Adicionalmente se recomienda: diagnóstico y tratamiento correcto de las otitis antes de la cirugía de inserción del IC, profilaxis antibiótica adecuada a la cirugía, diagnóstica y tratamiento precoz con antibióticos de todos los episodios de otitis en estos pacientes y vacunación antihaemophilus influenzae (Hib) y antimeningocócica.

En cuanto al producto, es importante que el dispositivo implantado tenga una alta fiabilidad. El porcentaje de supervivencia acumulada (SA) es la media estándar de fiabilidad posterior a su inserción. Dicho %SA se calcula para el año, 3 y 4 años posterior inserción. Los resultados de fiabilidad varían según el tipo de modelo.

### **Análisis costoeffectividad**

Según los informes de evaluación sobre los IC realizados por la AETS (2003) y la UETS (2004) donde se actualiza y revisa los estudios coste-utilidad publicados, los costes totales estimados para el primer año en un centro privado concertado son de unos 30.000 euros (2003) correspondientes el 72% a la prótesis, el 2,7% a la consulta médica, el 15,8% a la intervención quirúrgica y el 9,5% a la rehabilitación.

Según un estudio español realizado por el AICE (2002), los costes 4 años de la implantación se aproximan a los 50.000 euros en pacientes postlocutivos y a los 62.000 euros en los prelinguales, a expensas de los costes de rehabilitación que son mayores en los pacientes prelinguales dada su dificultad para alcanzar niveles de comprensión del habla aceptables en que hay que invertir un mayor número de horas de rehabilitación. En este mismo estudio, se observa que el ahorro educativo de los niños implantados (estimado en el segundo año del IC) proporciona una cifra de 6.500 euros que se duplica a partir del tercer año postimplantación, y que es más rentable en niños que en adultos por utilizarse más años. Este concepto de durabilidad aplicado al estudio coste-efectividad se traduce en un menor coste por año de vida ajustado por calidad (AVAQ).

Según las revisiones anteriores, en los niños, el análisis de sensibilidad muestra que el coste por AVAQ está, en el caso básico, en 8.410 euros, con un rango que oscila entre 7.645 y 9.174. En adultos, se estima un costo por AVAQ de 8.774 euros (rango: 5.917-18.082) en un estudio publicado en el año 1996; 11.629 euros (rango: 7.843-15.686) en otro publicado en el año 1999 y de 12.104 euros en el más reciente (2002) con un rango entre 8.163 y 16.327 euros. Estos resultados confirman que la implantación coclear es aceptable a nivel de costo-efectividad, ya que se acepta cuando la tecnología presenta un coste por AVAQ inferior a 17.000-25.000 dólares (14.105-20.743 euros actuales).

#### **Indicaciones sugeridas:**

- La experiencia alcanzada con esta tecnología (implante coclear) muestra unos resultados altamente satisfactorios en pacientes con sordera prelocutivos y postlocutivos tanto en adultos como en niños, mejores a los observados en los portadores de audífonos o aparatos vibrotáctiles, a pesar de las limitaciones reconocidas del IC, que no permiten una comprensión auditiva como la del oyente normal.
- Los IC están indicados en pacientes con hipoacusia neurosensorial bilateral profunda coclear en que el beneficio del audífono sea insuficiente o nulo y que, además, haya una motivación hacia el IC. No obstante, es posible que en un futuro se amplíen los criterios audiométricos a hipoacusias neurosensoriales graves con mínimos beneficios con los audífonos.
- Se recomienda la vacunación contra neumococo de forma preventiva a todos los pacientes implantados y a los potenciales candidatos, ya que se reduce considerablemente el riesgo de desarrollar una meningitis.
- La proporción de complicaciones tiende a disminuir al aumentar el número de implantaciones y, con ellas, la práctica adquirida. Por lo tanto, es previsible que el número de complicaciones en un futuro se reduzcan en la medida que los centros se especialicen en la atención de estos pacientes.
- Los datos observados en los diferentes estudios sobre costos y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con IC muestran su costo-utilidad y la colocan entre las tecnologías costo-efectivas a pesar de su elevado costo inicial.

#### **2. *The effectiveness of early cochlear implantation for infants and young children with hearing loss*[11]**

En general, la postura del implante coclear en edades tempranas (< 2 años) mejora la efectividad de este dispositivo en términos de desempeño audiológico y resultados de comunicación. Particularmente esto es evidente cuando la implantación coclear ocurre antes de los 24 meses de edad, la cual es más efectiva que después de los 24 meses.

No es claro que la implantación previa a los 12 años de edad mejora la efectividad cuando es comparada con la implantación después de dicha edad.

Debido a la corta duración de tiempo que la implantación se ha utilizado en un gran número de lactantes y niños pequeños menores de 2 años de edad, la evidencia de un aumento de la eficacia sólo está disponible para los resultados inmediatos, tales como habilidades de comunicación, y sólo se ha observado hasta a unos 5-8 años después de la implantación.

No está claro qué efecto a largo plazo tiene la implantación coclear a una edad más joven en aspectos tales como: los logros educativos y la calidad de vida.

Es posible que los implantados a una edad mayor (más de 24 meses) se desarrolle a un ritmo más lento pero con el tiempo alcancen logros importantes en el desarrollo.

Mientras que el mejor diseño posible para determinar la efectividad de la implantación coclear a una edad temprana en comparación con una edad más avanzada sería un ensayo controlado aleatorio, este diseño es inaceptable para los padres y los médicos ya que hay pruebas de que la implantación a edades tempranas es más efectiva que una a edad más avanzada, aunque sin lograr determinarse el límite de edad de este efecto. Además, teóricamente a edades más tempranas es más probable que sea eficaz, ya que reduce el período de privación sensorial.

#### **Indicación sugerida:**

Se recomienda la inclusión de los IC para los pacientes pediátricos en edades tempranas (<18 meses) dados los mejores resultados obtenidos en estos grupos respecto a los infantes de mayor edad que se someten a la intervención.

Finalizar con las indicaciones sugeridas por cada uno de los reportes de HTA.

3. *The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. HTA[10].*

A continuación se presenta el reporte de la Agencia de Evaluación de Tecnologías del Reino Unido. Se discriminan los resultados para la población pediátrica y para los adultos así:

#### **NIÑOS**

##### **Efectividad del implante coclear unilateral versus soporte no tecnológico.**

El implante coclear unilateral mejora la audición, la percepción del lenguaje y la producción del mismo en los niños con sordera severa profunda y sordera sensorineural. Se puede obtener beneficio adicional por la implantación temprana.

##### **El implante coclear unilateral versus ayudas acústicas de audición en niños.**

A pesar de la heterogeneidad y reporte limitado de estudios para el metaanálisis, los resultados de una variedad de estudios en 535 niños con sordera profunda neurosensorial (rango >98 a > 110 cB HL) indican para este grupo, una mayor ganancia en sensibilidad del sonido, percepción del lenguaje y en la conversación mediante el implante coclear comparado con las ayudas auditivas acústicas.

La evidencia sugiere que el implante coclear mejora la sensibilidad al sonido y al lenguaje en los niños con sordera neurosensorial profunda cuando se compara con las ayudas acústicas de audición. Sin embargo, variaciones metodológicas y otras limitaciones de los estudios afectan la certeza de esta conclusión.

### **Implante coclear unilateral versus implante coclear bilateral en niños.**

La evidencia de los estudios aunque con importantes limitaciones, sugiere que hay una ventaja de la implantación bilateral sobre la unilateral en los niños. Sin embargo, en nuestra opinión, se necesitan mayores y mejores estudios para establecer con certeza una conclusión al respecto.

### **Implante coclear bilateral versus implante coclear unilateral más ayudas acústicas de audición en niños.**

De nuevo, debido a los pequeños tamaños muestrales, deficiencias en el reporte, en el diseño, y la presencia de factores de confusión, no se puede definir con claridad sobre el beneficio de los implantes bilaterales comparado con el implante unilateral con ayudas acústicas de audición.

Los resultados Sicoacústicos dan una mayor evidencia, con un pequeño número de participantes, hacia una mejora significativamente en la habilidad para detectar la dirección del sonido.

Existe un limitado número de estudios que muestran un beneficio adicional para los niños con implantes cocleares bilaterales comparados con un implante más ayudas auditivas, aunque la calidad metodológica de esos estudios es limitada.

### **Calidad de vida en los niños y sus cuidadores**

Los resultados de los estudios muestran que en comparación con la pre implantación, los IC mejoran la calidad de vida y que los niños con sordera profunda con IC tienen una mayor calidad de vida en conjunto con su familia, respecto a los niños que no los tienen. Sin embargo, su nivel de audición permanece aún por debajo de lo normal. En conclusión los IC mejoran la calidad de vida de los niños usuarios.

### **Aptitud educacional**

Los niños con IC tienen mayor probabilidad de estar en educación normal, incluyendo una unidad especial dentro de la escuela (75-95%) que en una escuela para sordos (5-21%). Los niños con IC son menos propensos a estar en escuelas para sordos (5-21%) respecto a los niños con sordera profunda sin IC.

En conclusión, el IC puede tener beneficios educativos en términos de resultados académicos. Los niños que son implantados antes de ir a la escuela tienen mayor probabilidad de tener mejores resultados académicos y de asistir a educación convencional, respecto a los que son implantados después que inician la escuela. Los niños con sordera neurosensorial profunda con implantes se desempeñan en niveles similares a niños con sordera profunda severa o moderada sin implantes.

### **Resumen clínico:**

- Todos los estudios estuvieron a favor de un implante coclear sobre las ayudas acústicas de audición o sin soporte no tecnológico. A su vez, los estudios estuvieron de igual forma a favor del IC bilateral sobre los unilaterales con y sin ayudas acústicas de audición.
- Un pequeño número de estudios muestran que el IC mejora la calidad de vida comparado con la pre implantación y los niños no implantados con sordera profunda.
- Educacionalmente, los IC pueden beneficiar a los niños con sordera profunda sensorineural en términos de logros académicos.
- Los niños con sordera profunda con IC tienen mayor probabilidad de asistir a una escuela convencional.
- Se han asociado desenlaces positivos con la implantación temprana y la corta duración entre la sordera y la implantación.
- No fueron reportados eventos adversos. Los eventos adversos en niños fueron similares a los adultos.

## **ADULTOS**

### **Implante coclear unilateral con respecto soporte no tecnológico**

Todos los estudios encontraron beneficio del IC. Las mediciones fueron tomadas antes de la implantación y posterior a ellas a diferentes intervalos de tiempo. El tiempo promedio de cambio entre la pre y la post implantación fue de 34.5 meses en el test de CUNY.

La evidencia sugiere que los IC mejoran la habilidad para entender la conversación así como mejoran la calidad de vida en los adultos con sordera neurosensorial en adultos. Hay una débil correlación entre la edad de implantación y un ligero incremento en la correlación con la duración de la sordera antes de la implantación.

En conclusión los estudios indican que hay un beneficio adicional entre los adultos con IC sobre las ayudas acústicas de audición. Esos beneficios llegan a obtenerse en una mayor capacidad de discriminar en condiciones de ruido en los adultos sordos postlinguales respecto a los prelinguales. Las personas con IC pueden llegar a tener mejora en su capacidad auditiva y su calidad de vida.

### **Implantes bilaterales versus unilateral**

Los IC bilaterales incrementan la habilidad para escuchar claramente, detectar la dirección del sonido en condiciones de ruido y entender la conversación. Adicionalmente mejoran la calidad de vida en ausencia de tinnitus.

### **Calidad de vida**

El grado de mejora en calidad de vida reportado por los estudios en promedio es de 7.2

con el instrumento SF-36. En conclusión, los IC mejoran la calidad de vida.

### **Resumen general de la efectividad del IC en los adultos.**

En los adultos, cuando los IC son comparados con las personas que usan soporte no tecnológico, la evidencia indica que los IC guían a mejorar la habilidad para entender la conversación y la calidad de vida. Esto está moderadamente asociado con la edad de implantación y más fuertemente asociado con la duración de la sordera antes de la implantación.

Existen beneficios adicionales al tener IC comparado con las ayudas auditivas acústicas para los adultos con hipoacusia menos severa. Esa ganancia puede ser mayor en condiciones de ruido, especialmente entre las personas con sordera pos lingual, aunque la mayor ganancia en ruido puede ser debido a los efectos umbrales de la prueba usada para medir el desempeño en condiciones de silencio. Adicionalmente, la función auditiva y la calidad de vida pueden ser mejoradas.

La implantación coclear bilateral incrementa la habilidad de escuchar, detectar la dirección del sonido en condiciones de ruido y entender la conversación, y pueden mejorar la calidad de vida cuando se compara con IC unilateral.

La ampliación del espectro de la revisión de la calidad de vida confirma los hallazgos que los IC la mejoran en los adultos con sordera neurosensorial profunda y de severa a profunda.

### **Seguridad**

- Los IC son seguros y confiables. La tasa de abandono es baja (0.12%).
- La incidencia de complicaciones mayores es de 6.8 por 100 pacientes-año en niños y 1.4 a 1.7 por 100 pacientes-año en adultos.
- La incidencia de complicaciones menores es de 35.3 por 100 pacientes-año en adultos y 34.7 por 100 pacientes-año en niños.
- El IC es confiable en un 92% de los dispositivos implantados en los últimos 11 años.

### **Análisis económico**

La revisión de la efectividad clínica de los estudios ha demostrado que el IC conlleva a mejorar el desempeño académico y mayor oportunidad de estudiar en una institución educativa convencional.

Los estudios también concluyen que el IC está asociado con una reducción en los costos de la educación. Los autores asumen que 2359 libras por año se ahorran en costos de educación del grupo de edad de 5 a 16 años.

En los niños con sordera profunda se modeló una cohorte mixta de 1000 niños de un año de edad hasta la muerte, que no estaban listos para usar IC.

En comparación el uso de un implante no coclear respecto a un implante unilateral, incrementa en 4.48 AVAC por un adicional de 60070 libras, dando una ICER (razón de costo efectividad incremental) de 13413 por QALY.

Asumiendo que el promedio incremental de utilidad asociada al IC bilateral es igual en los niños como en los adultos, se obtienen los siguientes resultados estimados: IC bilateral versus uno unilateral confiere 0,67 AVAC adicional por cada 27105 libras por persona, generando una ICER de 40410 libras por AVAC. La implantación secuencial bilateral versus implantación unilateral confiere un 0.6 AVAC adicional por cada 32657 libras por persona, generando una ICER de 540998 por AVAC.

El análisis mediante el modelo base de Markov estimó, que para los niños con sordera profunda prelingual, la proporción incremental de costoefectividad (ICER, por sus siglas en inglés) para la implantación unilateral comparada con la no implantación fue de 13.413 libras por año de calidad de vida ajustado (QALY). Asumiendo la ganancia para la implantación bilateral es la misma en adultos y niños, la ICERs para implantación bilateral secuencial y simultánea fue de 40.410 y 54.098 libras por QALY. Para adultos con sordera profunda neurosensorial postlingual, las ICERs correspondientes fueron 1413, 49559 y 60301 libras por QALY respectivamente. El análisis probabilístico umbral sugiere que los implantes unilaterales son altamente adecuados y costoefectivos para los adultos y niños en la disposición a pagar los umbrales de 20.000 y £ 50000 por AVAC.

#### **Indicación sugerida:**

De acuerdo a la evidencia evaluada se concluye que el implante coclear unilateral es seguro y efectivo para adultos y niños, esta mejora la calidad de vida, ya que mejora la habilidad para entender y conversar con respecto a las ayudas acústicas de audición o soporte no tecnológico.

En los niños se observó que el IC unilateral incrementa la probabilidad de educación convencional. Mayores beneficios son hallados con la implantación temprana y una corta evolución de la sordera antes de la implantación.

Para la sordera profunda en adultos y sordera profunda y prelingual en niños, el implante coclear unilateral presenta una respuesta costoefectiva. El análisis umbral probabilístico, cuando la medición en el horizonte de la expectativa de vida es comparada con el soporte no tecnológico y ayudas acústicas de escucha, los implantes cocleares son altamente adecuados para ser considerados costo efectivos en adultos y niños.

Cuando el ahorro potencial en costos de educación en los niños se introducen en el modelo, la línea de base de ICER para el implante coclear unilateral en los niños de 1 año de edad disminuye de £13413 por AVAC a £9915 por AVAC.

En la implantación bilateral, la evidencia sugiere que hay ganancia adicional por los dos dispositivos; eso les permite a las personas mantener conversaciones en situaciones sociales separando las voces del ruido de fondo y decir la dirección de la cual proviene.

Cualquier conclusión acerca de la costoefectividad de los IC bilaterales debe ser tomada en cuenta con alto grado de incertidumbre, particularmente en la comparación del implante bilateral con el unilateral y en la extrapolación a nuestro medio.

Estas estimaciones del análisis económico asumieron que no hay descuentos en los precios por lo que la ICERs tanto para los adultos como para los niños son claramente mayores que las que se obtendría en el caso de incluir tales descuentos factorizados. La

combinación de estas dos áreas de incertidumbre tienen un impacto importante en las decisiones sobre la adopción de la implantación bilateral en el SNS.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

A partir de la evidencia evaluada se generan las siguientes recomendaciones:

Tabla 8. Resumen de indicaciones de la tecnología basadas en la evidencia.

No.	INDICACIÓN	CONCLUSIONES PARA COLOMBIA	Fuente
	Indicación 1	Se recomienda la inclusión de los IC para los pacientes adultos y pediátricos con sordera prelocutoria y postlocutoria dada su efectividad clínica y su seguridad.	<i>Cochlear implants in adults and children: indications, effectiveness, safety and cost. CAHTA</i>
	Indicación 2	Los IC están indicados en pacientes con hipoacusia neurosensorial bilateral profunda coclear en que el beneficio del audífono sea insuficiente o nulo y que, además, haya una motivación hacia el IC. No obstante, es posible que en un futuro se amplíen los criterios audiométricos a hipoacusias neurosensoriales graves con mínimos beneficios con los audífonos.	<i>Cochlear implants in adults and children: indications, effectiveness, safety and cost. CAHTA</i>
	Indicación 3	La proporción de complicaciones tiende a disminuir al aumentar el número de implantaciones y, con ellas, la práctica adquirida. Por lo tanto, es previsible que el número de complicaciones en un futuro se reduzcan en la medida que los centros se especialicen en la atención de estos pacientes	<i>Cochlear implants in adults and children: indications, effectiveness, safety and cost. CAHTA</i>
	Indicación 4	Los datos observados en los diferentes estudios sobre costes y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con IC muestran su coste-utilidad y la colocan entre las tecnologías coste-efectivas a pesar de su elevado coste inicial	<i>Cochlear implants in adults and children: indications, effectiveness, safety and cost. CAHTA</i>
	Indicación 5	Se recomienda la inclusión de los IC para los pacientes pediátricos en edades tempranas (>18 meses) dados los mejores resultados obtenidos en estos grupos respecto a los infantes de mayor edad que se someten a la intervención.	<i>The effectiveness of early cochlear implantation for infants and young children with hearing loss. NZHT</i>
	Indicación 6	El implante coclear unilateral es seguro y efectivo para adultos y niños con sordera profunda, ya que mejora la habilidad para entender y conversar, mejorando la calidad de vida comparado con las personas que emplean ayudas acústicas de audición o sin soporte tecnológico. Los mayores beneficios se encontraron en la implantación temprana y cuando en la evolución de la sordera es corta respecto a la implantación.	<i>The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. HTA UK.</i>

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 de los implantes coleares en la siguiente indicación:

1. Pacientes adultos o niños con sordera prelocutoria y postlocutoria profunda bilateral.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Impacto sobre la UPC

La inclusión del implante coclear para pacientes con sordera prelocutoria y postlocutoria profunda bilateral tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,762% y sobre la UPC del contributivo del 0,703%. Ver informe anexo

## 8. Recomendaciones

Con el fin de generar un beneficio en la calidad de vida de la población infantil y adulta de nuestro país que padece de sordera profunda severa, se sugiere incluir el implante coclear para los pacientes adultos y pediátricos con sordera prelocutoria y postlocutoria dada su efectividad clínica y su seguridad.

Actualmente en Colombia existen las siguientes presentaciones comerciales disponibles (12): ¡Error! Marcador no definido.

MARCA	TITULAR DEL REGISTRO	NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO
Sistema de Implante Coclear Carion	MEDIHUMANA COLOMBIA	INVIMA 2002V-0001512
Prótesis de Implante Coclear con Accesorios	- UNIDAD MEDICO-QUIRÚRGICA DE O.R.L. INIMEQ ORL S.A. - LABORATORIO DE OTONEUROLOGÍA Y CIA LTDA.	INVIMA 2003V-0002204
Sistema de Implante Coclear	MEDIHUMANA COLOMBIA	INVIMA 2004V-0002510
Prótesis de implante Coclear con Accesorios NUCLEUS - COCLEAR	TECHBIONICA S.A.	INVIMA 2006V-0003859
Sistema de Implantes Cocleares MED - EL	MED-EL ELEKTRO-MEDIZINISCHE GERATE GMBH	INVIMA 2002DM-0003039
Implante Coclear para Rehabilitación Auditiva – Neurelec	AUDIO EQUIPOS SAS	INVIMA 2009DM-0003991

## 9. Perfil epidemiológico usado para estimaciones

Para efectos de las estimaciones, se presentan las incidencias de sordera profunda (Tabla 9). Para la estimación de los casos se utilizó la población reportada en la Base de Datos Única de Afiliación (BDUA) clasificada por sexo, grupo etario y régimen de afiliación (subsidiado y contributivo). La población que se estima será tributaria de esta tecnología para el 2011, es de 1069 mujeres y 1050 hombres en el régimen subsidiado y de 1012 mujeres y 938 hombres en el contributivo. (Para detalles del cálculo, ver anexo).

**Tabla 9. Incidencia sordera profunda**

Población	Incidencia
Menores de un año	1/1000 recién nacidos vivos
Mayores de un años	0,77 a 2,4/1000 personas
Riesgo de meningitis	0,0081

## 10. Bibliografía

1. Pellicer, M. and F. Pumarola, *Hipoacusia: de la sospita al tractament (i II)*. Pediatr Catalana, 2001. **61**: p. 177-84.
2. Siem, G., et al., *Causes of hearing impairment in the Norwegian paediatric cochlear implant program*. International Journal of Audiology, 2010. **49**(8): p. 596-605.
3. Nance, W. and A. Pandya, *Genetic epidemiology of deafness*. Genetics of Auditory Disorders, 2002: p. 67-91.
4. Gorlin, R., H. Toriello, and M. Cohen, *Hereditary hearing loss and its syndromes*. 1995: Oxford University Press, USA.
5. Tamayo ML., et al., *A study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia*. . Am J Med Genet, 1992. **44**: p. 405-408.
6. Tamayo ML., *Manual Basico de Genetica en las Sorderas, Ceguerras y Sordo-ceguerras*. Centro Editorial Javeriana. CEJA. Instituto de Genetica Humana., 1997.
7. DANE., et al., *Censo General 2005. Discapacidad. Personas con limitaciones permanentes*. . <http://dane.gov.co>. Pagina consultada 04 de noviembre 2010., 2005.
8. Tamayo ML., et al., *Confluencia de Sordera No sindromica autosomica recesiva y Sindrome de Waardenburg en la isla de Providencia Colombia*. Revista Universitas Medica, 1998. **39**(2): p. 39-43.
9. CAHTA, et al., *Cochlear implants in adults and children: indications, effectiveness, safety and cost*. Systematic Review, 2006.
10. Bond, M., et al., *The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model*. Health Technol Assess, 2009. **13**(44): p. 1-330.
11. Ali W. and O.C. R., *The effectiveness of early cochlear implantation for infants and young children with hearing loss*. New Zealand Health Technology Assesment (NZHTA), 2007. **6**(5): p. 1-78.
12. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea – Consultas Públicas – Registros Sanitarios. En URL: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) (Nov 2010)

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA INFLIXIMAB**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación. ....	3
3. Descripción de la tecnología .....	6
4. Evidencia e interpretación .....	7
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	21
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	22
7. Bibliografía. ....	22

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el infliximab y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para el tratamiento de artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriática, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del infliximab para el tratamiento de artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriática, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron en total 44 reportes HTA, de los cuales 16 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban el infliximab en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones.** Se recomienda una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del infliximab al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF que en Colombia este medicamento está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriática, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn<sup>i</sup>.

### Artritis Reumatoidea

La artritis reumatoidea es una condición discapacitante progresiva y crónica, caracterizada por la inflamación del tejido sinovial de las articulaciones, lo cual puede causar sensibilidad y rigidez en las articulaciones así como su destrucción progresiva. Sus síntomas incluyen dolor y fatiga<sup>ii</sup>. La artritis reumatoidea afecta a todas las razas y ha sido descrita en grupos de poblaciones de todo el mundo. Aunque su prevalencia varía de acuerdo con la población estudiada, se ha determinado que la misma oscila entre 0.5 y 1% de la población<sup>iii</sup>, no obstante en Colombia solo se cuenta con un estudio epidemiológico realizado en la población afrocolombiana de Quibdó (Chocó) donde se encontró una prevalencia de 0,01%<sup>iv</sup>.

Las manifestaciones inflamatorias de la artritis reumatoidea pueden afectar otras áreas además de las articulaciones como los ojos y la boca y en los casos más severos puede presentarse fibrosis pulmonar<sup>ii</sup>.

El objetivo del tratamiento es inducir la remisión de la enfermedad, el control del dolor y la inflamación y reducir o prevenir el daño de las articulaciones, discapacidad y la pérdida de

la función, además mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento incluye una combinación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Dentro de las intervenciones no farmacológicas se consideran la cirugía ortopédica, fisioterapia y terapia ocupacional. La terapia farmacológica involucra diferentes combinaciones de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), analgésicos, corticosteroides y fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Los DMARDs reducen los síntomas y aminoran la progresión del daño estructural; pueden clasificarse como convencionales (como el metotrexato y la sulfazalazina) o biológicos tales como los inhibidores de TNF como adalimumab, etanercept e infliximab (relevantes por rol fundamental del TNF en el proceso inflamatorio y la destrucción del cartílago)<sup>v</sup> y otros como rituximab y abatacept<sup>ii</sup>.

### **Espondilitis Anquilosante**

La espondilitis anquilosante es una condición inflamatoria crónica (espondiloartropatía) que afecta la columna vertebral, las articulaciones sacroiliacas y las articulaciones periféricas, causando dolor, rigidez e incapacidad. Actualmente no se cuenta con un tratamiento estándar o efectivo. El manejo convencional se compone de fisioterapia, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Ninguno de estos agentes ha demostrado que modifiquen la progresión de la enfermedad pero pueden ofrecer tratamiento paliativo del dolor y los síntomas. El blanco de Adalimumab, Infliximab y etanercept es la activación del factor de necrosis tumoral (TNF) y la subsecuente activación del proceso inflamatorio y como tal tienen potencial actividad que permite el control de los síntomas y de la progresión de la enfermedad<sup>vi</sup>.

### **Psoriasis**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria no infecciosa de la piel con un incremento de la proliferación epidermal. La psoriasis vulgaris crónica en placa es la forma más común (85 – 90% de los casos), se caracteriza por parches eritemato-escamosos sobre superficies extensoras del cuerpo y en el cuero cabelludo. La enfermedad se considera una condición crónica, aunque su curso puede ser variable con recaídas y remisiones. Se acepta ampliamente que la psoriasis es una enfermedad medida por células T, muy probablemente de origen autoinmune. Las placas psoriáticas contienen un alto nivel de citoquinas las cuales son responsables de la respuesta inflamatoria que ocasiona la aparición de las placas en la piel<sup>vii</sup>.

La psoriasis puede clasificarse de acuerdo a la superficie afectada, la actividad de la enfermedad, la respuesta a la terapia y el impacto de la enfermedad en el individuo. La psoriasis moderada a severa puede causar problemas importantes como limitación de los movimientos, fisuras dolorosas en la piel, prurito y artritis psoriática, y puede tener un gran impacto psicológico en la calidad de vida del paciente. La psoriasis grave se define, según la Asociación Británica de Dermatólogos, por un índice Área Severidad de Psoriasis (PASI por sus siglas en inglés) de 10 o mayor y el Índice de calidad de vida en dermatología (ICVD) de al menos 10 puntos<sup>vii</sup>.

### **Artritis Psoriática**

La artritis psoriática se define como una artropatía inflamatoria asociada con psoriasis la cual usualmente es negativa para el factor reumatoideo (un anticuerpo producido por las células plasmáticas y encontrado en cerca del 70% de los casos de artritis reumatoidea).

Es una artritis hyperproliferativa e inflamatoria que se distingue de la artritis reumatoidea por su estrecha relación con la psoriasis. En general, debido a que la artritis psoriática involucra la piel y las articulaciones, puede conllevar a un deterioro significativo de la calidad de vida, la deformidad de las articulaciones y la discapacidad social<sup>viii</sup>.

La artritis psoriática se diagnostica cuando el paciente con psoriasis tiene un patrón distintivo de artropatía periférica o espinal. La mayoría de los pacientes son negativos para el factor reumatoideo. La artritis psoriática difiere de la artritis reumatoidea en que el número absoluto de articulaciones afectadas es menor y el patrón de las articulaciones afectadas es usualmente asimétrico e involucra las articulaciones interfalángicas distales y lesiones en las uñas<sup>viii</sup>.

En la artritis psoriásica las articulaciones afectadas son más estrechas, contienen menor cantidad de líquido y son menos sensibles que las de la AR y hay una tendencia a la inflamación de los sitios enteseales. Además de distintas características clínicas, la artritis psoriásica y la artritis reumatoide muestran diferencias en la reacción inflamatoria que acompaña a cada forma de artritis. La mayoría de los pacientes con artritis psoriásica han desarrollado primero psoriasis, pero el compromiso de las articulaciones aparece primero en el 19%, y al mismo tiempo que la psoriasis en el 16% de casos. No obstante aún persisten algunas dificultades en la definición de la artritis psoriásica<sup>viii</sup>.

### **Colitis Ulcerativa**

La colitis ulcerativa (CU) es una condición en la cual hay inflamación de la mucosa del intestino grueso. La CU puede clasificarse según el sitio y la extensión de la enfermedad. La CU distal es la colitis confinada al recto (proctitis), o en el recto y el colon sigmoide (proctosigmoiditis). La enfermedad más amplia incluye la colitis del lado izquierdo, colitis extensa y pancolitis (que afecta todo el colon). Las causas de la colitis ulcerosa son desconocidas, pero se han propuesto como posibles causar factores hereditarios, inmunológicos y enfermedades infecciosas<sup>ix</sup>.

### **Enfermedad de Crohn**

La enfermedad de Crohn es un desorden inflamatorio crónico, caracterizado por inflamación en parches tras mural que puede afectar cualquier parte de tracto gastrointestinal. La enfermedad de Crohn puede clasificarse según su localización (íleal terminal, colónica, ileocolónica, gastrointestinal superior) o por el patrón de la enfermedad (inflamatoria, fistulizante o estenosis). Las personas con enfermedad de Crohn tienen ataques recurrentes con "empeoramientos" agudos de la enfermedad intercalados con periodos de remisión o de menor actividad<sup>x</sup>.

Las complicaciones de la enfermedad de Crohn pueden incluir el desarrollo de fístulas, obstrucción intestinal y enfermedad perianal, dilatación aguda y perforación del tracto gastrointestinal; y hemorragias masivas, particularmente cuando la enfermedad afecta el colon. Los síntomas extra-intestinales incluyen inflamación y dolor de algunas articulaciones (artritis), erupciones en la piel, inflamación de los ojos (uveitis) e inflamación hepática. También se ha documentado un aumento en la incidencia de cáncer de intestino delgado y grueso. La mayoría de las personas con enfermedad de Crohn llevan una vida activa. Sin embargo cinco años después de la aparición, del 15-20% de los pacientes pueden sufrir algún tipo de discapacidad a causa de su enfermedad<sup>x</sup>.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

**Tabla 1. Pregunta de investigación.**

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Infliximab	Medicamento	(1) control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante. (2) medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea. (3) espondililitis anquilosante artritis psoriásica. (4) psoriasis moderada a severa como medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa. (5) en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y reducción o retiro de corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.	1. Artritis psoriática. 2. Espondililitis anquilosante. 3. Psoriasis crónica. 4. Artritis reumatoidea. 5. Enfermedad de Crohn. 6. Colitis ulcerativa.	44

### 3. Descripción de la tecnología

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino dirigido al factor de necrosis tumoral (TNF). El 30 % del anticuerpo recombinante es murino y el 70% es humano. La parte murina comprende la región que se une al TNF<sup>xi</sup>.

El Infliximab se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNFa), logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina, pero no a la linfotóxina (TNFb). Este anticuerpo monoclonal se une tanto al monómero como a la forma homotrimerica del TNFa transmembrana. La formación de los complejos inmunes infliximab-TNFa son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios como IL-6 y la proteína C reactiva (pCr)<sup>xii</sup>.

## 4. Evidencia e interpretación

### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave Adalimumab y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)<sup>xiii</sup>. Se excluyeron las HTA publicadas antes de 2005, publicadas en idiomas diferentes al inglés o el español, las que evaluaban tecnologías diferentes al fármaco de interés o indicaciones no aprobadas por INVIMA, las financiadas por la industria, las que estaban repetidos o habían sido actualizadas y finalmente documentos que no correspondían a HTA. Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron 14 referencias. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3.

**Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones**

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención o tecnología	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No HTA excluidas por idioma	No reportes excluidos por no ser HTA	No. Final de HTA incluidos
44	16	0	0	8	1	3	16

**Tabla 3. Resumen de evidencia**

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2008	Argentina	Español	SI	
2	Infliximab for subacute manifestations for ulcerative colitis	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2008	Escocia	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
3	Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis	Health Technology Assessment	2008	Reino Unido	Inglés	SI	
4	Infliximab in Crohn disease	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2008	Argentina	Español	SI	
5	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2007	Reino Unido	Inglés	SI	

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
6	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007	Canadá	Inglés	SI	
7	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2007	Escocia	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
8	Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007	Canadá	Inglés	SI	
9	Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: timing, dose escalation, and switching	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007	Canadá	Inglés	SI	
10	Infliximab for the treatment of adults with psoriasis	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2007	Escocia	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
11	Long-term clinical and cost-effectiveness of infliximab and etanercept for rheumatoid arthritis	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007	Canadá	Inglés	SI	
12	Etanercept and infliximab for the treatment of adults with psoriatic arthritis	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2006	Escocia	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
13	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness	Health Technology Assessment	2006	Reino Unido	Inglés	SI	
14	Etanercept and infliximab for the treatment of adults with psoriatic arthritis	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2006	Reino Unido	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
15	Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2006	Reino Unido	Inglés	SI	
16	Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2006	Argentina	Español	NO	Referencia repetida o actualizada

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
17	Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2006	Canadá	Inglés	SI	
18	Infliximab (Remicade) for ulcerative colitis - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2005	Reino Unido	Inglés	SI	
19	Infliximab for psoriasis - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2004	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
20	Infliximab (Remicade (R)) for the treatment of ankylosing spondylitis	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2004	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
21	Infliximab for Crohn's disease	HAYES, Inc	2004	Estados Unidos	Inglés	NO	Antes de 2005
22	Infliximab for rheumatoid arthritis	HAYES, Inc	2004	Estados Unidos	Inglés	NO	Antes de 2005
23	The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis	Health Technology Assessment	2004	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
24	Infliximab (Anti-TNF-alfa) in treating Crohn's disease - early assessment briefs (ALERT)	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	2003	Suecia	Sueco	NO	Antes de 2005
25	Infliximab for ankylosing spondylitis - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2003	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
26	Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease	Health Technology Assessment	2003	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
27	The use of infliximab for Crohn's disease	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2002	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
28	Extracorporeal immunoadsorption treatment for rheumatoid arthritis	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment/Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Sante (CCOHTA)	2002	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
29	Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
30	Guidance on the use of infliximab for Crohn's disease	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
31	Infliximab for the treatment of Crohn's disease: a systematic review and cost-utility analysis	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2002	Canadá	Inglés	NO	Antes de 2005
32	The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
33	The use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis	Health Technology Board for Scotland (HTBS) (merged into NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS))	2001	Escocia	Inglés	NO	Antes de 2005
34	Effects of TNF-alpha antagonists in people with rheumatoid arthritis	Bazian Ltd (Editors), Wessex Institute for Health Research and Development, University of Southampton	2001	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
35	Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
36	COmparison of iNfliximab and ciclosporin in STeroid Resistant Ulcerative Colitis: a Trial (CONSTRUCT)	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA
37	Infliximab for psoriasis, HTA ref 06/67/01, Evidence Review Group Report for NICE	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA
38	Infliximab for ulcerative colitis, HTA ref 39417, Evidence Review Group Report for NICE	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
39	Laparoscopic ileocolic resection versus infliximab treatment of recurrent distal ileitis in Crohn's disease: a randomized multicenter trial	The Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw)		Holanda	Holandés	NO	Idioma diferente al inglés o el español
40	The clinical and cost effectiveness of etanercept, infliximab and adalimumab - psoriatic arthritis (guidance review 104 and 125)	Health Technology Assessment		Reino Unido	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
41	TA199 Psoriatic arthritis - etanercept, infliximab and adalimumab: guidance	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2010	Reino Unido	Inglés	SI	
42	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (TA130)	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2007	Reino Unido	Inglés	SI	
43	Adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (TA195).	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2010	Reino Unido	Inglés	SI	
44	NICE technology appraisal guidance 140 Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2008	Reino Unido	Inglés	SI	

## Resultados

De las 44 referencias obtenidas en la búsqueda inicial, 16 referencias cumplieron con los criterios preestablecidos y fueron incluidas y evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1). Los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

**Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis	18	13
3	Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis	14	17
4	Infliximab in Crohn disease	15	16
5	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation	24	7
6	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness	24	7

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
8	Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness	26	5
9	Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: timing, dose escalation, and switching	22	9
11	Long-term clinical and cost-effectiveness of infliximab and etanercept for rheumatoid arthritis	19	12
13	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness	20	11
15	Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation	16	15
17	Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation	19	12
18	Infliximab (Remicade) for ulcerative colitis - horizon scanning review	5	26
41	TA199 Psoriatic arthritis - etanercept, infliximab and adalimumab: guidance	6	25
42	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (TA130)	14	17
43	Adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (TA195).	26	5
44	NICE technology appraisal guidance 140 Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis	14	17

**Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.**

Título del reporte			
Institución que lo realizó			
Año de realización			
Persona que diligencia este formato			
Correo electrónico			
<b>LISTA DE CHEQUEO</b>			
	Si	Parcialmente	No
Preliminares			
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?			
2. ¿Se identifican los autores del informe?			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?			
¿Por qué?			
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?			
¿Cómo?			
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?			
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática
			Datos primarios
			Otros tipos de fuentes de información
Lista completa de referencias de los estudios incluidos	Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?			
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?
¿Contexto?			
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).			
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?
			¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?
Valoración final			
	Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?			

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

## Evidencia de eficacia

### Artritis reumatoidea:

De acuerdo a la evaluación realizada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) El infliximab resultó más efectivo que el placebo en estudios realizados a seis y doce meses de tratamiento en combinación con MTX. Mostró mejores tasas de respuesta ACR20, con un beneficio absoluto del 25%. En un estudio en el que se aleatorizaron 1049 pacientes a recibir MTX más infliximab o MTX más placebo los pacientes tratados con infliximab tuvieron mejores porcentajes de respuesta ACR, mejores puntajes radiográficos y de calidad de vida. El beneficio absoluto para el grupo tratado con infliximab fue entre el 9 y 13%. El estudio Best aleatorizó 508 pacientes con diagnóstico de AR a recibir 1 de 4 tratamientos: monoterapia con DARMES (grupo 1), terapia escalonada combinada (grupo 2), terapia combinada inicial con altas dosis de prednisona (grupo 3) y terapia combinada

inicial con infliximab (grupo 4). El tratamiento temprano con terapia combinada incluyendo prednisona altas dosis o infliximab resultó en una mejora funcional más rápida y menor daño radiográfico luego de 1 año de seguimiento<sup>xiv</sup>.

Según la revisión hecha por Suarez-Almazor *et al.* los resultados de los ensayos clínicos de más de un año de duración mostraron que los agentes anti-TNF (incluyendo el infliximab) tienen un efecto pequeño a moderado en los desenlaces clínicos. En comparación con el metotrexato solo, los efectos benéficos del infliximab fueron modestos a las dosis recomendadas, entre 1.13 y 1.60 para los beneficios en relación ACR50<sup>xi</sup>.

La combinación infliximab + metotrexato, en comparación con metotrexato solo, mostró una mejoría clínica y significativa en los puntajes de DAS28, sin embargo, a pesar de la significancia estadística el grado de mejoramiento fue pequeño, por debajo de 0,6 del punto de corte para la relevancia clínica. A largo plazo el impacto del infliximab sobre el estado funcional fue modesto. Aunque se observaron algunos resultados comparativos que tenían significancia estadística para HAQ, el tamaño de dicho efecto fue generalmente pequeño, por debajo de 0.22, umbral empleado para la significancia clínica mínima<sup>xi</sup>.

Se observaron efectos benéficos de los agentes anti-TNF en la progresión radiológica. Aunque las diferencias entre los grupos de tratamiento y control no fueron estadísticamente significativas y lo fueron clínicamente. Para infliximab + metotrexato vs. Metotrexato la diferencia media estandarizada fue muy cercana a 0.50, sugiriendo un efecto moderado. La progresión de la enfermedad ocurrió en casi la tercera parte de los pacientes que recibieron metotrexato solo en comparación con <6% en el grupo de infliximab. Aproximadamente la mitad de los pacientes que recibieron infliximab + metotrexato mostraron mejoría radiológica en comparación con 14% en el grupo que recibió metotrexato solo<sup>xi</sup>.

De acuerdo a otra evaluación de tecnología realizada por Suarez-Almazor<sup>xv</sup> diferentes estudios muestran que infliximab en combinación con metotrexato, tienen una eficacia moderada en el tratamiento a largo plazo de la Artritis Reumatoidea tras el fracaso con la terapia convencional. En su mayoría eran beneficiosos en pacientes con una mayor duración de la enfermedad o en quienes había fracasado el tratamiento tradicional con metotrexato. Los agentes anti-TNF tienen un efecto moderado sobre los resultados clínicos de los pacientes, de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, en la dosis recomendada 3 mg /kg de infliximab + metotrexato los efectos benéficos fueron modestos en comparación con los de metotrexato solo, con puntaje entre 1.13 y 1.60 para los beneficios ACR50 relativa. Para la mejora ACR50, el número necesario para tratar a un año fue 7 para la combinación de infliximab + metotrexato.

En la evaluación de tecnología publicada por Coyle *et al.*<sup>xvi</sup> se obtuvo que en tres ensayos controlados aleatorios (ECA), con un total de 529 participantes, que comparaban la terapia infliximab - metotrexato (MTX) con MTX solo, después de 12 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que mostraron mejoría fue mayor entre los tratados con infliximab más metotrexato en comparación con aquellos que recibieron inyecciones de MTX solo.

En la evaluación de tecnología de NICE publicada en 2007<sup>xvii</sup> se estableció a través de un metanálisis de dos estudios que incluían pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a metotrexato, se encontró que el infliximab era significativamente más

efectivo en comparación con placebo en los desenlaces relacionados con la respuesta ACR 20 (RR 2.30 [95% CI, 1.90 a 2.78]), ACR70 response (RR 3.16 [95% CI, 1.89 a 5.27]), el puntaje HAQ (WMD -0.27 [95% CI, -0.35 a -0.19]) y el puntaje Sharp modificado por año (-5.70 [95% CI, -8.58 a -2.82]). Para el caso de pacientes con artritis reumatoidea que habían sido refractarios incluso a un anti-TNF de encontraron 3 ensayos clínicos no controlados, los cuales tenían tamaños de muestra pequeños (entre 20 y 24 pacientes), ninguno de los estudios reportaban criterios de respuesta ACR o resultados cuantitativos de cambios en los puntajes de DAS28 y HAQ, o evaluaban el daño articular o la calidad de vida<sup>xviii</sup>.

### **Espondilitis Anquilosante**

El ensayo más grande realizado con infliximab para el tratamiento de la espondilitis anquilosante es el ensayo ASSERT, en el cual se comparó infliximab (n = 201, administrado a 5 mg/kg a las semanas 0, 2, 6, 12 y 18) versus placebo (n = 78) con un desenlace primario de ASAS 20 a las 24 semanas. El puntaje medio BASDAI fue de 6.6 (IQR 5.3 a 7.36) para infliximab y de 6.5 (IQR 5.2 a 7.31) para placebo. El puntaje promedio BASFI fue de 5.7 (IQR 4.5 a 7.1) para infliximab y de 6.0 (IQR 4.1 a 7.2) para el grupo placebo. En otro ensayo, que también comparó infliximab (n = 35 dado a 5 mg/kg) contra placebo (n = 35), el desenlace primario fue BASDAI 50 (un mejoramiento de la actividad de la enfermedad de 50%) a las 12 semanas; el BASDAI promedio para los pacientes tratados con infliximab fue de 6.5 (SD 1.2) y de 6.3 (SD 1.4) para placebo. Las medidas de función (BASFI) fueron 5.4 (SD 1.8) para infliximab y 5.1 (SD 2.2) para placebo<sup>vi</sup>.

### **Psoriasis**

De acuerdo a Boudreau *et al.*<sup>xix</sup> un ensayo clínico de infliximab reportó que los pacientes tratados con este fármaco alcanzaban significativamente un PASI 75 cuando eran tratados en infliximab 5mg en comparación con placebo; y un segundo ensayo reportó que los pacientes alcanzaban significativamente un PASI 75 cuando empleaban terapia continua de mantenimiento en comparación con la terapia intermitente de mantenimiento.

### **Artritis Psoriática**

En la HTA publicada por Woolacott *et al.*<sup>viii</sup> se reportó que en un ensayo clínico el 75% de los pacientes con artritis psoriática tratados con infliximab alcanzó un PsARC [RR 3,55 (IC 95%: 2,05 a 6,13)]. El efecto beneficioso del tratamiento de la psoriasis fue también estadísticamente significativo con una diferencia media de porcentaje de cambio del valor inicial en El índice de Gravedad y Area Psoriatica (PASI) de -5 (IC del 95% -6,8 A -3,3), así como del porcentaje de mejoría de basal en la puntuación HAQ con infliximab en comparación con Placebo [diferencia de medias 51.4 (IC 95%: 48,08 a 54.72)], lo que indica un efecto beneficioso de infliximab. Adicionalmente encontró un único ensayo, a corto plazo, que reporta un buen nivel de eficacia de estos infliximab en el tratamiento de la artritis psoriásica, con efectos beneficiosos sobre la articulación.

Por su parte, en la evaluación tecnológica de NICE<sup>xx</sup> referencia un ensayo doble ciego, controlado con placebo para infliximab en el tratamiento de la artritis psoriásica, los participantes del grupo 1 (n = 104) fueron aleatorizados para recibir infusiones de infliximab (5 mg / kg) o placebo en las semanas 0, 2, 6 y 14 con seguimiento en la

semana 16. Los del grupo 2 (n = 200) fueron aleatorizados para recibir infusiones de placebo o infliximab 5 mg / kg a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, con evaluaciones en las semanas 14 y 24. Los criterios de inclusión requerían que los participantes con artritis psoriática tuvieran cinco o más articulaciones inflamadas y que tuvieran antecedente de una respuesta inadecuada a al menos un DMARD. Los resultados de infliximab a las 14 semanas reportaron una mejoría estadísticamente significativa en PsARC para las personas recibiendo infliximab, en relación con aquellos que recibieron placebo (RR combinado 3.44, IC 95%: 2,53 a 4,69).

### **Colitis ulcerativa**

Según la HTA publicada por NICE sobre esta patología<sup>xxi</sup>, el infliximab comparado con placebo disminuye la frecuencia de requerimiento de colectomía en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa que no habían respondido al tratamiento con corticosteroides intravenosos durante los primeros 3 meses el 67% de los pacientes que recibieron placebo y 29% de los que recibieron infliximab requirieron de esta intervención y durante los primeros 12 meses el 71% de los pacientes que recibieron placebo y 42% de los que recibieron infliximab requirieron colectomía. No se cuenta con estudios que evalúen infliximab vs. ciclosporina en esta población. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos de ciclosporina, son similares a los antes mencionados. En un ensayo que compara la ciclosporina con placebo se encontró que el 44% de las personas que recibieron placebo y 27% de los que recibieron ciclosporina requirieron colectomía. En un segundo ensayo que compara ciclosporina con corticosteroides intravenosos en personas que no habían recibido corticosteroides previamente el 20% de las personas que recibieron corticosteroides y 21% de los tratados con ciclosporina requirieron colectomía en los primeros 3 meses y el 40% de los tratados con ciclosporina requirieron colectomía después de los primeros 12 meses de tratamiento.

La evaluación publicada por el National Horizon Scanning Centre publicada en 2005, incluyó los resultados de dos ensayos clínicos de fase III multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo (Ensayos ACT 1 y 2). Los ensayos se realizaron con grupos paralelos de tratamiento de los pacientes con evidencia endoscópica de CU moderada o grave (puntuación endoscópica  $\geq 2$ ) y una puntuación total de Mayo 6-12. En ambos ensayos, la variable principal fue la inducción de la respuesta clínica, definida como una disminución en la puntuación de Mayo  $\geq 30\%$  y  $\geq 3$  puntos, acompañado por una disminución en la puntuación de la hemorragia rectal de  $\geq 1$  o una puntuación de hemorragia rectal de 0 o 1 en la semana 8. Los objetivos secundarios incluyeron la remisión clínica, definida la puntuación de Mayo  $\leq 2$ , con ninguna persona subpuntuaciones  $> 1$ , y la curación de la mucosa se definió como un sub-puntaje en endoscopia de 0 o 1.

Estos mismos ensayos fueron considerados en la evaluación de tecnologías de NICE TA 140<sup>xxii</sup>. Los resultados combinados de los criterios de evaluación en las semanas 8 y 30 y los resultados del ensayo ACT I en la semana 54 mostraron que el infliximab es clínicamente eficaz, ya que aumentó la tasa de respuesta clínica (riesgo relativo [RR] 2.0, 95% intervalo de confianza [IC] del 1,6 a 2,4 en la semana 8, RR 1,8, IC 95%: 1,4 a 2,3 en la semana 30, y RR 2,3 en la semana 54), remisión (RR 3,7, IC 95%: 1,7 a 8,5 en la semana 8, RR 2,3, 95 % CI 1,6 a 3,3 en la semana 30, y RR 2,1 en la semana 54) y la curación de la mucosa (RR 1,9, IC 95%: 1,5 a 2,3 en la semana 8, RR 1,8, IC 95%: 1,3 a 2,3 en la semana 30, y RR 2,5 en la semana 54). También mejoró la calidad de vida

relacionada con la salud (CVRS) en las 54 semanas de seguimiento.

### **Enfermedad de Crohn**

En este caso solo se encontró un HTA publicada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria IECS<sup>xxiii</sup>, en ella encontraron la siguiente evidencia. Una revisión sistemática publicada por la Colaboración Cochrane en 2008, evaluó la utilización de inhibidores de TNF- $\alpha$  versus placebo en mantener la remisión de la enfermedad en pacientes adultos con enfermedad de Crohn. En esta revisión se hallaron tres ECAs que analizaron la utilización de Infliximab. El meta-análisis concluye que el infliximab es efectivo en mantener la remisión clínica (RR 2.50; IC 95% 1.64 - 3.80), en evitar la utilización de corticoides (RR 3.13; IC 95% 1.25 a 7.81) y en mantener el curado de las fístulas (RR 1.87; IC95% 1.15 a 3.04), no habiendo encontrado diferencias entre la utilización de Infliximab a dosis de 5 ó 10 mg/kg. El seguimiento promedio fue de 1 año aproximadamente.

En un ECA Se observó una mayor remisión durante el primer año de tratamiento con infliximab, con una diferencia absoluta que varían entre el 5% y el 30%, aproximadamente, no observándose esta diferencia más allá del primer año de seguimiento. El tiempo a la remisión fue de 174 días para el grupo que utilizó Infliximab y de 329 días para el grupo de tratamiento convencional (inducción con metilprednisona o budesonide y, en quienes no responden adecuadamente, se agrega azatioprina y, cuando es necesario, metotrexate) ( $p < 0.03$ ). En algunos centros se realizó endoscopia en forma sistemática a las 104 semanas: se encontraron menos úlceras en el grupo tratado con Infliximab (26.9% vs 69.6%,  $p < 0.01$ ).

Dos ECAs publicados en 1997 y 2002 han reportado los beneficios del Infliximab en conseguir la remisión de esta enfermedad. En 1997, se aleatorizaron 108 pacientes a recibir una única infusión (se estratificó en sub-grupos de dosis de 5, 10 y 20 mg/kg) de Infliximab versus placebo. La respuesta clínica a las 4 semanas fue significativamente mayor en todos los grupos que recibieron Infliximab (81%, 50% y 64% vs 17%). Asimismo fue mayor la remisión (33% vs 4%) y la persistencia de la respuesta (41% vs 12%) en los grupos que recibieron Infliximab. Por otra parte, en el ACCENT I publicado en 2002, se incluyeron 573 pacientes con Crohn activo en tratamiento, recibiendo inicialmente una dosis de Infliximab 5 mg/kg, y luego, aleatorizaron a aquellos que respondieron (58%  $n=335$ ), durante 46 semanas: a) un grupo recibió Infliximab en la misma dosis a las 2 y 6 semanas y cada 8 semanas; b) otro grupo recibió Infliximab en la misma dosis a las 2 y 6 semanas y luego 10 mg/Kg cada 8 semanas; c) un tercer grupo recibió placebo. Los grupos que recibieron Infliximab tuvieron mayores probabilidades de mantenerse en remisión (OR 2.7, 95% CI 1.6-4.6).

En 1999, se aleatorizaron 94 pacientes adultos con enfermedad de Crohn con fístulas abdominales o perianales que no respondieron al tratamiento convencional durante al menos 3 meses. Un grupo recibió Infliximab (5 ó 10 mg/kg) durante las semanas 0, 2 y 6, mientras que el otro grupo recibió placebo (en ambos casos, los pacientes podían recibir otra medicación concomitantemente). Tras 26 semanas de seguimiento, se observó una significativa reducción en el número de fístulas sin necesidad de aumentar la dosis de otros medicamentos (68% y 56% versus 26%), así como un mayor número de pacientes con cierre de todas las fístulas (55% y 38% versus 13%). No se observaron diferencias significativas entre ambas dosis en términos de curación de las fístulas.

En 2004 se publicó el estudio ACCENT II, se aleatorizaron 282 pacientes adultos con enfermedad de Crohn y fístulas abdominales o perianales de al menos 3 meses de evolución, y que eran resistentes al tratamiento convencional (recibían azatioprina o 6-mercaptopurina). Todos los pacientes recibieron inicialmente Infliximab 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. En la semana 14, aquellos con respuesta favorable (al menos un 50% en la reducción de las fístulas), se aleatorizaron a continuar con Infliximab en la misma dosis (semanas 14, 22, 30, 38 y 46) o placebo. En el grupo placebo la aparición de nuevas fístulas fue más precoz (14 semanas versus > 40 semanas,  $p < 0.001$ ) y a las 54 semanas se observó un menor número de pacientes con desaparición completa de las fístulas (19% vs 36%,  $p < 0.009$ ).

## Efectos adversos

En general, las reacciones a la infusión, el desarrollo de anticuerpos y las infecciones parecen ser los más efectos adversos comunes de infliximab, y está claro que se producen con más frecuencia que con el placebo<sup>viii</sup>.

Ninguno de los ensayos con infliximab para colitis ulcerativa reportaron muertes la frecuencia de aparición de eventos adversos entre infliximab y placebo fueron similares, en los estudios dos pacientes tratados con infliximab tuvieron eventos adversos severos que requirieron hospitalización prolongada y uno presentó una hemorragia prolongada<sup>xxi</sup>.

Los datos de seguridad obtenidos de los ensayos ACT I y ACT II mostraron que no había una diferencia significativa con relación a la tasa de eventos adversos totales entre el grupo tratado con infliximab y el tratado con placebo<sup>xxi</sup>.

El cáncer como efecto adverso, en los ensayos clínicos controlados de los agentes bloqueantes del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un agente bloqueante del TNF en comparación con los pacientes control. Tanto la agencia reguladora de EE.UU. (FDA) como la de Europa (EMA) mencionan este potencial riesgo y sugieren una vigilancia de este evento, pero aún así han aprobado su utilización en pacientes con enfermedad de Crohn severa y activa que no ha respondido a otros tratamientos<sup>xxi,xxiii</sup>.

En el estudio de Artritis Reumatoidea temprana (ASPIRA) se reportaron eventos adversos graves, 52 pacientes (14%) tratados con infliximab en combinación con metotrexate experimentaron reacciones adversos graves, en comparación con 32 pacientes (11%) que recibían monoterapia con metotrexate. Según los datos del ensayo publicado ATRAER, cinco pacientes tratados con infliximab desarrollaron neoplasias durante el estudio (dos fueron las recurrencias y tres casos nuevos). No obstante la información relacionada con eventos adversos graves y neoplasias se clasificó como información comercial confidencial<sup>xvii</sup>.

Coyle *et al.* reportó que en los ensayos clínicos incluidos en el HTA, el 31% de los pacientes tratados con infliximab presentaron infecciones que requirieron tratamiento antibióticos en comparación con el 21% de los controles con un riesgo relativo de infección de 1,5 (IC 95%: 1.0, 2.2), que no fue estadísticamente significativo. Las infecciones graves ocurrieron en el 3,7% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5% de los controles con un RR de 0,7 (IC 95%: 0.3, 1.8), que no fue estadísticamente significativa. Los pacientes tratados con infliximab presentaron Cáncer en <1% frente al 0% de los controles con un RR de 1,8 (IC 95% 0.1, 34.0), que es no es

estadísticamente significativa. El lupus eritematoso ocurrió en el 0,7% de los pacientes tratados con infliximab frente al 0% de los controles con un RR de 0,6 (IC 95%: 0.1, 5.9), que no es estadísticamente significativa. La muerte ocurrió en el 0,7% de los pacientes tratados con infliximab frente al 3% de los controles con un RR de 0,2 (IC 95% 0.05, 1.0), que alcanza significancia estadística.

De acuerdo a la alerta emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en 2002, el infliximab está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) y debe tenerse precaución si se tratan pacientes con insuficiencia cardíaca leve, vigilándolos estrechamente. El tratamiento con infliximab debe interrumpirse si el paciente desarrolla síntomas de insuficiencia cardíaca o experimenta un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca de base<sup>xxiv</sup>.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las diferentes evaluaciones de tecnología en cada una de las indicaciones evaluadas.

**Tabla 3. Conclusiones de las HTA**

ID	Título HTA	Conclusión
<b>Artritis Reumatoidea</b>		
1	Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis	Los tres agentes biológicos han demostrado ser superiores al placebo en el tratamiento de la AR activa. La adición de cualquiera de las tres drogas al MTX ha demostrado ser más beneficiosa que la administración de MTX como monoterapia. Se debe tener especial cuidado en la vigilancia de infecciones graves, autoinmunidad y neoplasias en los pacientes tratados con estas drogas, sobre todo el rastreo de TBC previo a iniciar la terapia. Se trata de medicamentos que representan un alto costo potencial para los sistemas de salud. En los países en los que se realizaron estudios sobre su costo efectividad se observó que no resultaban tratamientos costo efectivos o que su costo efectividad se encontraba en el límite de los valores aceptados internacionalmente. Por esta razón, en los países donde estos medicamentos son cubiertos, su uso suele reservarse para aquellos subgrupos seleccionados de pacientes con AR activa que no han
8	Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness	Infliximab es moderadamente efectivo a un año. La evidencia sugiere que el infliximab usado en combinación con metotrexato mejora los desenlaces subrogados compuesto, tales como el retraso de la progresión radiológica y el mejoramiento de los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). El impacto a largo plazo sobre la funcionalidad, la supervivencia o la calidad de vida no se ha demostrado. Con respecto a los riesgos a largo plazo, la evidencia sugiere que el
9	Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: timing, dose escalation, and switching	La evidencia sugiere que los beneficios de Infliximab (IFX) o Etanercept (ETN) en combinación con metotrexato (MTX), en comparación al uso de MTX solo, se aumentan en pacientes con enfermedad de duración más larga (DD) o que había fracasado el tratamiento previo con MTX. La Limitación en evidencia no permitió un análisis de la secuencia para determinar un orden ideal para la prescripción de terapias. Los estudios que se identificaron sugirieron que los pacientes pueden responder después de cambiar de un agente a otro, pero no permiten conclusiones definitivas que se elaborará sobre la efectividad general de esta práctica
11	Long-term clinical and cost-effectiveness of infliximab and etanercept for rheumatoid arthritis	La evidencia sugiere que IFX y ETN, cuando se usa de forma concomitante con metotrexato (MTX), mejorar los resultados, tales como el retraso en la progresión radiológica. El impacto a largo plazo en la funcionalidad, la supervivencia o la calidad de vida no ha sido demostrado. La

ID	Título HTA	Conclusión
		sugiere que las respuestas sustituto para IFX o ETN en combinación con MTX, en comparación al uso de MTX solo, se aumentan en pacientes con mayor duración de la enfermedad o en los que había fracasado el tratamiento previo con MTX. No hay pruebas suficientes para apoyar el cambio entre agentes y la práctica de la escalada de dosis. La evidencia económica sugiere que la ETN e IFX, cuando se usa de forma concomitante
13	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness	Adalimumab, etanercept e infliximab en comparación con el placebo para pacientes con AR que no están bien controlados con DMARDs convencionales, son tratamientos efectivos para mejorar el control de los síntomas, mejorando función física, y la desaceleración cambios radiográficos en articulaciones. Existe un incremento del riesgo de infección severa con tratamientos que incluyan la combinación de metotrexato con adalimumab e infliximab.
17	Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation	La evidencia científica sugiere que el infliximab, prescrito en las dosis recomendadas, puede conducir a una mejora del 70% en los síntomas y en otras medidas por uno de cada 13 pacientes que han tomado una terapia basada en régimen de metotrexato durante seis meses.
42	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (TA130)	Los inhibidores de TNF, incluyendo el infliximab, se recomiendan como opción de tratamiento para adultos que: 1. Tienen artritis reumatoide activa definida por un puntaje DS38 mayor de 5.1 con firmada en al menos 2 ocasiones en dos meses diferentes. 2. A participado en ensayos de dos medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD), incluyendo metotrexato (a menos que esté contraindicado). Un ensayo de DMARD se define como un estado normal de 6 meses, con 2 meses de tratamiento a dosis estándar, a menos que la toxicidad limite la dosis o la duración de tratamiento.  Los inhibidores de TNF deben usarse normalmente en combinación con metotrexato, en caso que el paciente sea intolerante a éste último el infliximab como monoterapia no está recomendado. El tratamiento con inhibidores de TNF solo debe continuarse si luego de 6 meses de seguimiento de ha obtenido
43	Adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (TA195).	Infliximab en combinación con metotrexato está recomendado como opción de tratamiento para adultos con artritis reumatoide severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a otros DMARD, incluyendo al menos un inhibidor de TNF, y en quienes no pueden recibir terapia con rituximab porque está contraindicado o porque éste haya sido retirado por un efecto adverso.
<b>Espondilitis anquilosante</b>		
5	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation	La revisión de los datos clínicos relacionados con infliximab en comparación con la terapia convencional indica que en el corto plazo (12 a 24 semanas), el infliximab es clínicamente efectivo en relación a la evaluación de ASAS, BASDAI y BASFI.
<b>Psoriasis</b>		
6	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness	En comparación con placebo, el infliximab produce un mejoramiento clínico de la psoriasis en placa medida por los puntajes de PASI, PGA, y DLQI a corto plazo (24 semanas). No se tiene información sobre la seguridad del fármaco a largo plazo (más de 12 meses).

ID	Título HTA	Conclusión
<b>Artritis psoriatica</b>		
15	Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation	Los escasos datos disponibles indican que el etanercept e infliximab son eficaces en el tratamiento de la artritis psoriásica con efectos beneficiosos tanto en los síntomas articulares y la psoriasis y en el estado funcional. El tratamiento con etanercept e infliximab durante 12 semanas demostraron un alto grado de eficacia, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Los efectos adversos para ambos fármacos fueron reacciones
41	TA199 Psoriatic arthritis - etanercept, infliximab and adalimumab: guidance	Etanercept, infliximab y adalimumab son recomendados para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva. La guía NICE recomienda que el tratamiento debe ser interrumpido si enfermedad no muestra una respuesta adecuada en los Criterios de respuesta de artritis psoriásica (PsARC) a las 12 semanas. Los profesionales de la salud también debe considerar la continuación del tratamiento si la enfermedad de la piel tiene un (PASI) 75 como respuesta a las 12 semanas. La elección del tratamiento debe iniciarse con la droga más barata (Teniendo en cuenta los costos de administración de medicamentos, dosis necesaria y el producto precio por dosis).
<b>Coliis Ulcerativa</b>		
3	Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis	Infliximab se recomienda como opción de tratamiento de exacerbaciones agudas de la colitis ulcerativa solo en pacientes en quienes la ciclosporina está contraindicada o es clínicamente inapropiada, basados en la evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios del tratamiento en cada paciente particular.
18	Infliximab (Remicade) for ulcerative colitis - horizon scanning review	Dos ensayos de fase III (364 pacientes en cada uno) reportaron, el infliximab cumplido con sus objetivos primarios y secundarios de la respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa en pacientes con Colitis Ulcertiva (CU) activa moderada a grave que no habían respondido al menos a una terapia estándar. Un ensayo doble ciego en 45 pacientes demostró que una sola infusión de infliximab es eficaz, a los 3 meses, en los pacientes con CU en forma aguda.
44	NICE technology appraisal guidance 140 Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis	Infliximab no se recomienda para el tratamiento de las manifestaciones subagudas de la colitis ulcerativa activa moderada a severa
<b>Enfermedad de crohn</b>		
4	Infliximab in Crohn disease	El infliximab ha demostrado beneficios en términos de tasa de remisión, de mantenimiento y en curación de fístulas. Principalmente, este beneficio se observó durante el primer año, en aquellos pacientes refractarios a tratamientos convencionales. La evidencia como terapia primaria es menor. La dosis recomendada se encontraría entre 5 y 10 mg/kg, no hallando diferencias consistentes entre ambas dosis.  Por otra parte, cabe mencionarse que los ECAs evaluados utilizaron mayormente como rama control al placebo. Algunos autores proponen comparar Infliximab versus azatioprina o la combinación de ambas para evaluar su efectividad, existiendo un protocolo en realización con este formato. En resumen, infliximab tendría un lugar importante en la terapéutica de la enfermedad de Crohn, aunque debería evaluarse a más largo plazo para conocer con mayor certeza sus beneficios y potenciales efectos adversos graves.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las recomendaciones en base a efectividad y seguridad para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad.

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
Artritis Reumatoidea	<p>Podría considerarse el ingreso al listado POS de Adalimumab para uso restringido:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En combinación con metotrexato en adultos con artritis reumatoidea severa, quienes hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a otros DMARDs, incluyendo al menos un inhibidor TNF, y quienes no hayan recibido terapia con Rituximab por tener cocontraindicado el uso de este o cuando el rituximab haya sido retirado debido a un evento adverso.</li> </ul>	TA195 Rheumatoid arthritis - drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: guidance
Espondilitis Anquilosante	La evidencia indica que infliximab es efectivo en esta indicación, sin embargo se sugiere que se evalúe para el ámbito colombiano su costo – efectividad	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation
Psoriasis	Frente a placebo el infliximab es efectivo para el tratamiento de la psoriasis, sin embargo debe evaluarse su ventaja sobre las opciones de tratamiento convencionales antes de decidir su inclusión o no en el POS	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness
Artritis Psoriática	La evidencia indica que infliximab es útil en el control de la artritis psoriática, sin embargo se recomienda hacer un análisis juicioso de su costo – efectividad antes	Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation
Colitis Ulcerativa	Se podría considerar el ingreso de infliximab al listado POS con restricciones en su uso a pacientes con exacerbaciones agudas de la colitis ulcerativa solo en pacientes en quienes la ciclosporina está contraindicada o es clínicamente inapropiada, basados en la evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios del tratamiento en	Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis
Enfermedad de Crohn	Aunque la evidencia sugiere que el infliximab puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, debido a la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo se sugiere evaluar la costo-efectividad antes de decidir su inclusión o no en el listado POS	Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness.

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del infliximab al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos

## 7. Bibliografía.

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en:

- [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010.
2. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance 195 Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. United Kingdom, 2010.
  3. Vinicio C, Chalem P, Londoño J. Guía para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Asociación Colombiana de Reumatología. Bogotá, 2002. Disponible en: <http://dnn.asoreuma.org/Portals/0/Descargas/GUIA%20PARA%20EL%20TRATAMIENTO%20DE%20LA%20AR%20Parte%202.pdf> Fecha de consulta: noviembre 2 de 2010.
  4. Abello M. Epidemiología e impacto de la artritis reumatoide. Rev Col Reumatol. 2000;7(1). Disponible en: <http://www.encolombia.com/reuma722000-epidemiologia.htm> Fecha de consulta: noviembre 2 de 2010.
  5. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria - IECS. Etanercept, Infliximab y Adalimumab en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 148. Buenos Aires, Argentina. Julio 2008.
  6. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(28).
  7. National Horizon Scanning Centre. Adalimumab (Humira) for moderate to severe chronic plaque psoriasis.. University of Birmingham. January 2006, England.
  8. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2006;10(31).
  9. National Horizon Scanning Centre. Infliximab (Remicade) for ulcerative colitis. University of Birmingham, England. 2005
  10. National Horizon Scanning Centre Adalimumab (Humira) for moderate to severely active Crohn's disease. University of Birmingham, July 2005, England
  11. Suarez-Almazor M, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Moffett M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, Kallen M, Cox V. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness [Technology Report no 85]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
  12. Sanchez A, INFLIXIMAB, Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Govern de les Illes Balears. Servei de Salut. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALINFLIXIMAB.htm>. Fecha de consulta: 22 de noviembre de 2010.
  13. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  14. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Etanercept, Infliximab y Adalimumab en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 148. Buenos Aires, Argentina. Julio 2008.
  15. Suarez-Almazor ME, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Moffett M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, Kallen M, Cox V. Long-term clinical and cost-effectiveness of infliximab and etanercept for rheumatoid arthritis [Technology Overview no 29]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
  16. Coyle D, Judd M, Blumenauer B, Cranney A, Maetzel A, Tugwell P, Wells GA. Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation [Technology report no 64]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
  17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Technology appraisal guidance 130 Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. United Kingdom, 2007

18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance 195 Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. United Kingdom, 2010.
  19. Boudreau R, Blackhouse G, Goeree R, Mierzwinski-Urban M. Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness [Technology report number 97]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
  20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance 199 Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis (review of technology appraisal guidance 104 and 125). United Kingdom, 2010.
  21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance 163 Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis. United Kingdom, 2008.
  22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance 140 Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis. United Kingdom, 2008
  23. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Utilidad de Infliximab en Enfermedad de Crohn. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N°151 Buenos Aires, Argentina. Agosto 2008.
  24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación Sobre Riesgos De Medicamentos, Infliximab. Fecha publicación: 4 de febrero de 2002. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/Infliximab\\_feb02\\_ps.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/Infliximab_feb02_ps.htm). Fecha de consulta: 22 de noviembre de 2010.
-

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE  
INTERFERON BETA**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	11
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	11
7. Bibliografía.....	11

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**OBJETIVO:** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el Interferón Beta y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple.

**METODOLOGÍA:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), meta análisis y ensayos clínicos que dieran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del Interferón Beta en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos.

**RESULTADOS:** Se encontraron en total 20 documentos que evaluaban la efectividad y/o seguridad del Interferon Beta en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. De estos fueron seleccionados 2 que cumplieron los criterios de inclusión: una Evaluación de Tecnología en Salud y un Metaanálisis. Mientras la Evaluación de Tecnología en Salud obtuvo 9,5 de 15 puntos positivos posible en la evaluación de calidad, el Metaanálisis obtuvo 13. La primera sugiere explícitamente no usar el Interferon Beta en esta indicación mientras que el segundo a pesar de demostrar no mejoría con el tratamiento comparado con el placebo sugiere posteriores análisis para llevar a una conclusión. Respecto a la seguridad sólo el segundo presenta resultados. Se demuestra mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con el medicamento en el tratamiento con Interferon Beta respecto al placebo.

**CONCLUSIÓN:** una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Interferon beta al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurológica caracterizada por episodios repetidos de inflamación del tejido nervioso en el cerebro y la médula espinal. Esto lleva a la remoción del recubrimiento aislante de mielina de los nervios lo que resulta en el entrecimiento o bloqueo de la transmisión nerviosa. Finalmente produce limitaciones en el movimiento y pérdida de la sensibilidad (1)

Se trata de una enfermedad principalmente de adultos jóvenes (2). Esta enfermedad tiende a tener un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Las recaídas pueden requerir hospitalización y pueden implicar interrupción de la vida social, familiar y laboral en razón de la incapacidad que causa. Los pacientes se tienden a aislar de la sociedad por problemas como incontinencia o dificultad al hablar. Las personas allegadas a estos pacientes a su vez deben asumir importantes cargas emocionales y financieras. La mayor preocupación en estos enfermos es la incapacidad a largo plazo, aunque las recaídas también implican impactos emocionales destacables (1).

De otra parte cabe anotar que existen Recobros en FOSYGA bajo INTERFERON B en su mayoría (Aprox. 70%) por Interferon Beta

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
5	Interferon Beta	Medicamento	1. Esclerosis múltiple.	1. Esclerosis Múltiple	20

### 3. Descripción de la tecnología

Además de tratamientos para el manejo de los síntomas, las consecuencias emocionales y sociales y de los episodios agudos, hay tecnologías encaminadas a reducir la frecuencia y severidad de las recaídas, así como desacelerar el curso de la enfermedad. Dentro de esta última categoría se encuentra el Interferón Beta (1).

Se trata de un producto biotecnológico de tipo protéico, de administración intramuscular o subcutánea a dosis superiores a los 4µg (3). Su utilidad terapéutica se suscribe a la reducción sintomática de la exacerbación en pacientes con esclerosis múltiple. Se ha demostrado actividad antiviral, antiploriferativa, antitumoral e inmunomoduladora. Se sabe que interfiere en la replicación viral, disminuye la replicación celular e incrementa la actividad de las células 'Natural Killer'. También se sabe que exacerba el complejo mayor de histocompatibilidad y la expresión antigénica.

Respecto a la seguridad, se reportan efectos adversos como irritación en el lugar de la infección y síntomas tipo influenza.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología:

La búsqueda de la evidencia fue realizada en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR). y la base de datos DARE (the Database of Abstracts of Reviews of Effects) por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue "Interferon Beta".

Se encontraron 20 documentos, de los cuales 16 fueron excluidos debido a que presentaban fecha de publicación mayor a 5 años (antes de 2005), 2 documentos fueron excluidos debido a que evaluaba una tecnología diferente al fármaco de interés. También se revisaron los siguientes criterios para posibles exclusiones: publicaciones en idiomas diferentes al inglés o el español, evaluaciones de indicaciones no aprobadas por INVIMA, evaluaciones financiadas por la industria farmacéutica, evaluaciones repetidas o que habían sido actualizadas y finalmente documentos que no correspondían a HTA. Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron en la revisión 2 documentos. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. Final de HTA incluidos
20	16	0	2	0	2

**Tabla 3. Resumen de evidencia**

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Rituxan (Rituximab) (Genentech Inc. and Biogen Idec Inc.) for multiple sclerosis	HAYES, Inc	2010	United States	Inglés	0	Diferente intervención
2	Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis	The Cochrane Collaboration	2010	Argentina	Inglés	1	
3	Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals) for relapsing remitting multiple sclerosis	HAYES, Inc.	2009	United States	Inglés	0	Diferente intervención
4	Interferon beta for multiple sclerosis	HAYES, Inc.	2004	United States	Inglés	0	Conflicto de interés y fecha de publicación
5	Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-beta and glatiramer acetate for multiple sclerosis	Health Technology Assessment	2004	United Kingdom	Inglés	0	fecha de publicación.
6	Prioritisation of health technology assessment. The PATHS model: methods and case studies	Health Technology Assessment	2003	United Kingdom	Inglés	0	Fecha de publicación
7	Beta-interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis	Health Technology Board for Scotland (HTBS) (merged into NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS))	2002	United Kingdom	Inglés	0	Fecha de publicación

8	Interferon beta [IFNβ] - 1a and -1b for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	ECRI	2002	United States	Inglés	0	Fecha de publicación
9	Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2002	United Kingdom	Inglés	1	Incluir con cautela por fecha de publicación. Excepción por origen y falta de HTA más actuales
10	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate, and mitoxantrone (for treatment of multiple sclerosis)	Institute for Clinical Systems Improvement	2001	United States	Inglés	0	Fecha de publicación
11	Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review	Health Technology Assessment	2000	United Kingdom	Inglés	0	Fecha de publicación
12	Beta interferons (1a and 1b) in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis	Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD)	1999	United Kingdom	Inglés	0	Fecha de publicación
13	Development of the protocol for the proposed trial of beta interferon in multiple sclerosis	Health Technology Assessment	1999	United Kingdom	Inglés	0	Fecha de publicación
14	Interferon beta treatment for multiple sclerosis (funded by DIHTA)	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA)	1999	Denmark	Inglés	0	Fecha de publicación
15	A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis	Health Technology Assessment	1998	United Kingdom	Inglés	0	Fecha de publicación
16	Comparison of drug treatments for multiple sclerosis - systematic review	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	1998	Canada	Inglés	0	Fecha de publicación
17	Cost-effectiveness of interferon beta for multiple sclerosis: the implications of new information on clinical effectiveness	Health Technology Assessment	1998	United Kingdom	Inglés	0	Fecha de publicación

<b>18</b>	Interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis	Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD)	1997	United Kingdom	<b>Inglés</b>	0	Fecha de publicación
<b>19</b>	Interferon beta 1-b and multiple sclerosis - summary	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	1996	Canada	<b>Inglés</b>	0	Fecha de publicación
<b>20</b>	Interferon-beta-1b in patients with multiple sclerosis	Health Council of the Netherlands Gezondheidsraad	1996	Netherlands	<b>Inglés</b>	0	Fecha de publicación

Verificación de cumplimiento de estándares para reportes HTA con la lista de Chequeo:

A continuación se presentan los resultados de la lista de chequeo de INAHTA para cada uno de los reportes de evaluación de tecnología incluidos en la revisión y posteriormente se presenta una tabla de resumen que describe el cumplimiento de las características del reporte valorado de acuerdo al número de aciertos en la lista de chequeo.

Reporte No 1:

Título del reporte	Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis
Institución que lo realizó	The Cochrane Collaboration – Departamento de Neurología Hospital Italiano Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
Año de realización	2010
Persona que diligenció este formato	Johanna Aponte
Correo electrónico	Johannaponte24@gmail.com

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X			
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X			
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?								X	
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
Si	Si	Si	Si (sin restricción)	Si	Si				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
Si		Si		Si	Si				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?						
Si	Si	Si	Si						
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
No	No	No	No	No					
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X			

Reporte No 2:

Título del reporte	Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis
Institución que lo realizó	NSH National Institute for Clinical Excellence
Año de realización	2002
Persona que diligenció este formato	Johanna Aponte

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?							X	
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?							X	
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?								X
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
NO	NO	NO	NO	NO	NO			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión			
NO		NO		NO	NO			
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?				
NO	NO		NO	NO				
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?				
No	SI	No	Si	No				
<b>Valoración final</b>						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X		

Las puntuaciones obtenidas en una escala de 0 a 15 son descritas en la tabla No 4

*Tabla No 4. Descripción del cumplimiento de las características de los reportes HTA incluidos en la revisión*

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
-----	------------	-------------------------------------	---

1	Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis	13	2
2	Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis	9,5	5,5

En resumen se obtuvieron resultados de efectividad y seguridad desfavorables para el Interferón Beta, la tabla 5 y 6 resumen las conclusiones y recomendaciones de las diferentes evaluaciones de tecnología incluidas.

**Tabla 5. Conclusiones de las HTA**

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA	
		Indicación 1	
		Efectividad	Seguridad
1	Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis	No hay diferencias entre el tratamiento con Interferón Beta y placebo respecto a la proporción de pacientes con progresión de la <u>Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva</u> (RR =0,89; IC95%=0,55-1,43)	El tratamiento con Interferón Beta está asociado con una mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento (RR 1,90; IC95%=1,45-2,48)
2	Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis	Se ha demostrado reducciones promedio del orden del 30% en la frecuencia y severidad de las recaídas. Equivale aproximadamente a evitar una recaída cada 2,5 años. La reducción se ha demostrado en los primeros 2 años de terapia. De otra parte la progresión de la discapacidad es retrazada por el tratamiento, pero la predicción del efecto a largo plazo una vez retirada la terapia no es confiable dado la corta duración de los ensayos clínicos. (No reporta intervalos de confianza ni niveles de significancia estadística de los datos presentados).	<b>No Reporta</b>

Respecto a la seguridad cabe destacar que este medicamento está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, U.S. Food and Drug Administration e INVIMA. No se encuentran alertas de farmacovigilancia en Colombia ni se describe los efectos adversos.

**Tabla 6. Recomendaciones de las HTA**

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA
		Indicación 1
1	Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis	No hay información suficiente para sugerir su uso. Se sugieren posteriores estudios.
2	Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis	No se recomienda para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

### 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

De acuerdo a los resultados de efectividad y seguridad, se sugieren las siguientes indicaciones de uso. (Tabla 6).

Tabla 6. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	Fuente
1	Esclerosis Múltiple	No se recomienda la inclusión del Interferón Beta en el Plan de Beneficios del Sistema de Seguridad Social.	(1) National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. NHS. 2002. (2) Rojas J, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon Beta for Primary Progressive Multiple Sclerosis. The Cochrane Collaboration. 2010.

### 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Interferon beta al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

### 7. Bibliografía

- (1) National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. NHS. 2002.
- (2) Rojas J, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon Beta for Primary Progressive Multiple Sclerosis. The Cochrane Collaboration. 2010.
- (3) Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *HTA* 2000; 4: (9)
- (4) MICROMEDEX. Interferon beta. **En URL:**  
[http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/4E09F8/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/291156/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=interferon](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/4E09F8/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/291156/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=interferon) (Nov 2010)

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS PARA EL  
AUTOMONITOREO DE LA GLICEMIA DE PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	12
6. Costo efectividad del automonitoreo de glicemia.....	13
7. Conclusiones del grupo de expertos .....	14
8. Impacto sobre la UPC .....	14
9. Recomendaciones.....	14
10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones.....	15
11. Bibliografía.....	17

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria que evalúan resultados de efectividad, seguridad y costo efectividad del uso de kits de glucometría (tirillas, lancetas y glucómetros) en el automonitoreo de glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus.

**Metodología.** La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA y DARE; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005. Se evaluó la calidad de los reportes con una lista de chequeo propuesta por INAHTA. Sistemáticamente se diligenciaron herramientas, para adaptar las recomendaciones de los reportes al contexto colombiano. Finalmente se realizó un panel de expertos con el fin de definir la inclusión o no de la intervención.

**Resultados.** Se encontraron 10 reportes de evaluación de tecnología. 4 fueron incluidos con buena calidad. Se observa evidencia en efectividad en el uso de los kits, en pacientes con diagnóstico de DM tipo 1 y 2 que requieren terapia con insulina. La efectividad es escasa en pacientes con otras terapias farmacológicas o no diferentes a la insulina.

**Conclusiones.** Se recomienda la inclusión de uso de kits de glucometría (tirillas, lancetas y glucómetros) en el automonitoreo de glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 que requieran terapia con insulina.

## 2. Necesidad de la evaluación

La diabetes mellitus (DM) es un importante problema de salud en el mundo. La prevalencia global de DM se estima en poco más de 2%, pero en algunos grupos, incluidos los ancianos y adultos de ascendencia afro caribeña o subcontinente indio, más de 10-20% puede ser afectada por DM <sup>1</sup>. Con un aumento de la proporción de adultos mayores en las próximas décadas, se llegará a un aumento en el número de personas afectadas por DM lo que contribuirá a la morbilidad, específicamente por ser la causa más común de insuficiencia renal, ceguera y amputación de extremidades en adultos, y dará también una contribución general a mortalidad <sup>2</sup>.

Un buen control de glucosa en la sangre es uno de los principales objetivos del tratamiento en la DM. Un análisis de los datos del Control de la Diabetes y Complicaciones (DCCT) en la DM tipo 1 mostró que una reducción del 10% de la concentración de hemoglobina glucosilada (GHb), se asoció con una reducción del 43% en el riesgo de progresión de la retinopatía <sup>3</sup>. Los resultados de este estudio sugieren que la morbilidad de la DM, y el uso de los recursos de servicios de salud por complicaciones de la diabetes, podrían reducirse a través de un mejor control de glucosa en la sangre. El monitoreo es una parte importante del proceso de mejorar el control de glucosa en la sangre.

La pregunta de investigación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Automonitoreo de glicemia con kit de glucometria (tirillas, lancetas, etc)	Intervención	No aplica	Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2	10

**Tipo:** Medicamento o Intervención

**Indicaciones**

**INVIMA:** Solo para medicamentos

### 3. Descripción de la tecnología

El kit de automonitoreo de glicemia incluye el glucómetro, las lancetas y las tirillas. El propósito del automonitoreo de la glicemia (AMG) es recoger información detallada sobre los niveles de glucosa en diferentes momentos del día y tomar las acciones apropiadas si los niveles están por fuera del rango deseado. El AMG requiere obtener una pequeña muestra de sangre de los pacientes, mediante un lanceta (0,3 a 5 mL). La muestra se aplica a una tira reactiva o la tira de prueba de glucosa en sangre, y la concentración de glucosa se determina mediante la inserción de la tira cargada en un fotómetro de reflexión o sensor electroquímico. Los resultados son basados en una lectura automatizada, están disponibles en el fotómetro de un plazo de cinco a 30 segundos. Los resultados se pueden almacenar en la memoria electrónica del medidor de glucosa, o en un registro del paciente. Se ha sugerido que los pacientes pueden ajustar la ingesta de alimentos, actividad física y farmacoterapia en respuesta a sus lecturas de glucosa en sangre y, por tanto, son más capaces de mantener un control glucémico óptimo en el día a día.

### 4. Evidencia e interpretación

Metodología:

La búsqueda de la evidencia fue realizada en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR). La segunda base consultada fue DARE por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue "*Self-Monitoring of Blood Glucose*". El resultado de la búsqueda fue de 10 reportes de evaluación de tecnología, 2 de ellos fueron excluidos debido a presentar fecha de publicación mayor a 5 años, uno por idioma (finlandés), uno por conflictos de interés y 2 por otras razones. (Tabla 2. Búsqueda de evidencia).

Los reportes que fueron incluidos provienen del Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) y de la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés). Tabla 3.

**Tabla 2. Búsqueda de evidencia**

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por conflicto de interés	No. HTA excluidos por otra razón	No. Final de HTA incluidos
10	2	1	1	2	4

**Resultados**

Los reportes de HTA incluidos fueron evaluados con el instrumento INAHTA. Tabla 4. Los resultados de la evaluación se presentan en la tabla 5. Se observa que todos los documentos incluidos son de muy buena calidad metodológica.

**Tabla 4. Lista de chequeo para informes de evaluación de tecnologías sanitarias**

Título del reporte	
Institución que lo realizó	
Año de realización	
Persona que diligenció este formato	
Correo electrónico	

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
Preliminares								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								
2. ¿Se identifican los autores del informe?								
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								
¿Por qué?								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?								
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?								
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?								
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?								
¿Cómo?								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?			¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?	
¿Contexto?								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?		¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?		¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?
Valoración final						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?								
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?								
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?								

**Tabla 3. Resumen de la evidencia.**

<b>No.</b>	<b>Título</b>	<b>Agencia realizadora</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>Idioma</b>	<b>Incluido</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
1	Consensus statement on self-monitoring in diabetes <sup>4</sup>	Institute of Health Economics (IHE)	2006	Canadá	Inglés	No	No es HTA
2	MiniMed paradigm REAL-Time closed-loop continuous insulin infusion and blood glucose monitoring system (Medtronic MiniMed Inc.) <sup>5</sup>	Hayes Inc.	2007	Estados Unidos	Inglés	No	Conflictos de interés
3	Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes <sup>6</sup>	Health Technology Assessment	2010	Reino Unido	Inglés	Si	
4	Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial <sup>7</sup>	Health Technology Assessment	2009	Reino Unido	Inglés	No	Existe más actual.
5	Blood glucose self-monitoring in diabetes management <sup>8</sup>	Finnish Office for Health Care Technology Assessment (FinOHTA)	2005	Finlandia	Finlandés	No	Finlandés
6	Management of diabetes and screening for micro-albuminuria in diabetics <sup>9</sup>	Malaysian Health Technology Assessment Unit (MHTAU)	2004	Malasia	Inglés	No	Fecha de publicación
7	Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults <sup>10</sup>	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2004	Reino Unido	Inglés	Si	A pesar de la fecha de publicación los resultados en esta población no están evaluados. Así que se incluye en la revisión
8	Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review <sup>1</sup>	Health Technology Assessment	2000	Reino Unido	Inglés	No	Fecha de publicación

9	<p>TYPE 2 DIABETES. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update)</p> <p>Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it</p>	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2008	Reino Unido	Inglés	Si	
10	<p>Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Blood Glucose Test Strips<sup>11</sup></p>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2009	Canadá	Inglés	Si	

<b>Motivos de exclusión:</b>	1. Fecha de publicación: Previo a enero de 2005. Si no existe alguna evaluación posterior, se considera la inclusión del reporte.
	2. Idioma: diferente a español o inglés.
	3. Diferente intervención: se evalúa una intervención diferente a la de interés.
	4. Diferente indicación: se evalúa la intervención en una indicación diferente a la aprobada para Colombia (INVIMA).
	5. Entidad financiadora: industria farmacéutica.

**Tabla 5. Frecuencia de aciertos lista de chequeo INAHTA.**

<b>No.</b>	<b>Título HTA</b>	<b>No. de aciertos en Lista de chequeo</b>	<b>No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo</b>
3	Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes	24	7
7	Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults	23	8
9	TYPE 2 DIABETES. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update)	25	6
10	Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Blood Glucose Test Strips	26	5

### **Resultados de efectividad y seguridad**

A continuación se presentan los resultados de efectividad de cada uno de los reportes incluidos (Tabla 6). Resultados de seguridad no son evaluados en ninguno de los reportes, por la inocuidad del procedimiento.

**Tabla 6. Extracción de la información**

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA					
		DM Tipo 2. Con hipoglicemiantes orales		DM Tipo 2. Insulino dependientes		DM Tipo 1.	
		Efectividad	Seguridad	Efectividad	Seguridad	Efectividad	Seguridad
3	Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes	<p>10 ECA fueron incluidos en el meta análisis entre AMG vs no AMG, se encontró una pequeña reducción pero estadísticamente significativa de los niveles de HbA1c con AMG de -0.21% (95% CI -0.31 a -0.10, p &lt; 0.0001, heterogeneidad no significativa).</p> <p>Cuando se comparó AMG vs automonitoreo de glucosa en orina (3 ECA), no se encontró una diferencia (-0.06%, 95% CI -0.69 to 0.56, heterogeneidad no significativa).</p>	No hay información				
7	<p>Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults</p> <p>Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes. This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it</p>					<p>Un ECA clínico e en niños y adultos jóvenes, comparó entrenamiento en pacientes para automonitoreo vs no entrenamiento, el grupo con entrenamiento mostró niveles más bajos de HbA1 a un año (p&lt;0.01) y 2 años (p&lt;0.05) comparado con el grupo que recibió cuidados standard. (1b)</p> <p>Un meta análisis de 4 ECA mostró una diferencia significativa en los niveles de HbA1 entre el automonitoreo en sangre vs orina. El grupo de sangre mostró menores niveles de Hg glicosilada (WMD -0.567%, 95% CI -1.073 a -0.061%, n = 162).</p>	No hay información
9	TYPE 2 DIABETES. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update)			Efectividad comprobada de automonitoreo en pacientes que requieren insulina.			

10	Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Blood Glucose Test Strips	<p>La revisión sistemática COMPUS encontró estudios más robustos para los pacientes con DM2 con terapia oral, incluyendo varios ECA. El agrupamiento de los resultados de siete ECA ha demostrado que la AMG se asocia con una mejoría estadísticamente significativa en el control glucémico (Diferencia ponderada de promedios en A1C [95% CI] = -0,25% [-0,36, -0,15]. Para los pacientes con diabetes tipo 2 que no usan farmacoterapia, la mejoría en el control glucémico fue menor y estadísticamente no significativa (DPM en A1C [IC 95%] = -0.05% [-0,33, 0,23]).</p>		<p>En pacientes en tratamiento con insulina, en general la revisión sistemática COMPUS identificó pocos estudios que exploran la frecuencia óptima de autocontrol. Se sugiere un mejor control glucémico en pacientes con DM2.</p>			
----	--	---	--	--	--	--	--

DOCUMENTO PARA DISCUSION

En la tabla 7 se presentan las indicaciones realizadas por cada uno de los reportes de evaluación de tecnologías.

**Tabla 7. Matriz de indicaciones.**

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA		
		DM Tipo 2. Con hipoglicemiantes orales	DM Tipo 2. Insulino dependientes	DM Tipo 1.
3	Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes	La evidencia sugiere que AMG tiene una efectividad clínica limitada en mejorar el control glicémico en pacientes con DM2 en tratamiento con agentes orales, o sola dieta y siendo así es probable que no sea costo efectivo.		
7	Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults			<p>A jóvenes con diabetes tipo 1 se debe ofrecer estrategias específicas de apoyo, tales como la tutoría y automonitoreo de los niveles de glucosa en la sangre, para mejorar su autoestima y el control glucémico. (A)</p> <p>El automonitoreo de los niveles de glucosa en la sangre debe ser utilizado como parte de un paquete integrado que incluye los regímenes de insulina adecuada y la educación para ayudar a la elección y el logro de resultados óptimo de la diabetes. (D)</p> <p>Habilidades de autocontrol se deben enseñar al momento del diagnóstico y el inicio de la terapia con insulina. (D)</p>
9	<p>TYPE 2 DIABETES. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update)</p> <p>Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes. This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it</p>		<p>El AMG debe ser disponible:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A todos los pacientes con tratamiento con insulina.</li> <li>- Pacientes con medicaciones orales que tengan historia de hipoglicemia.</li> <li>- Para evaluar cambios en el control glucémico resultados de cambios en el estilo de vida y medicamentos.</li> <li>- Para monitorizar cambios durante la</li> </ul>	

			enfermedad intercurrente. - Para asegurar seguridad durante actividades, incluyendo conducción.	
10	Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Blood Glucose Test Strips	Para adultos con DM2 que usan antidiabéticos orales sin insulina o sin terapia farmacológica, no se recomienda el uso de AMG.	Para adultos con DM2 que usan insulina con o sin antidiabéticos orales, el comité recomienda que la frecuencia óptima diaria de AMG debe ser individualizada, se sugiere un máximo de 14 pruebas por semana para muchos de esos pacientes.	Para adultos y niños con DM1, el comité recomienda que la frecuencia diaria óptima de AMG debe ser individualizada.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

De acuerdo a los resultados de efectividad y seguridad, se sugieren las siguientes indicaciones de uso. (Tabla 8).

**Tabla 8. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad**

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	Fuente
1	DM Tipo 2. Con hipoglicemiantes orales	No se recomienda el uso de AMG, en adultos con DM2 que usan antidiabéticos orales sin insulina o sin terapia farmacológica.	Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Blood Glucose Test Strips  Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes
2	DM Tipo 2. Insulino dependientes	Se recomienda el uso de AMG (kit incluidas las tiras) en pacientes con DM2 en tratamiento con insulina, con o sin terapia oral complementaria.	Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Blood Glucose Test Strips  TYPE 2 DIABETES. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update)  Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes. This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it

3	DM Tipo 1.	Se recomienda el uso de AMG en niños y adultos con DM1, en terapia con insulina en conjunto con capacitación de su uso.	<p>Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Blood Glucose Test Strips</p> <p>Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults</p>
---	------------	---	--

## 6. Costo efectividad del automonitoreo de glicemia.

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países que soportan la decisión final.

1. *Cost-Effectiveness of Blood Glucose Test Strips in the Management of Adult Patients with Diabetes Mellitus. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vol 3 (3) 2009.*

### Para pacientes con medicamentos orales y/o terapia no farmacológica, sin insulina

(Costo en dólares canadienses)

Cuando se realizan 7 pruebas por semana el costo en el reporte es de \$113.643 por QALY ganado. Si el costo de la cada prueba fuera de (\$0.40 por tirilla), el costo por QALY ganado sería de \$63.892.

Si la prueba solo se utiliza en pacientes con HbA1c >8.0%, el costo por QALY sería de \$ 94.443.

### Para pacientes en tratamiento con insulina

El costo de 4 pruebas por semana es de \$0.17 a \$36.084 por QALY, dependiendo del porcentaje de cambio esperado en la hemoglobina glicosilada.

7 pruebas por semana: \$6264 a 69488 por QALY, dependiendo del porcentaje de cambio esperado en la hemoglobina glicosilada.

14 pruebas por semana: \$20746 a \$146722 por QALY, dependiendo del porcentaje de cambio esperado en la hemoglobina glicosilada.

21 pruebas por semana: \$35268 a \$224169 por QALY, dependiendo del porcentaje de cambio esperado en la hemoglobina glicosilada.

Otros autores, referenciados en este reporte:

- i. Palmer et al (3 pruebas por día en diabetes tipo 2):
  - £4,509 (2004 \$10,750,75) por QALY ganado para antidiabéticos
  - £4,593 (2004 \$10,950,75) para QALY ganado para insulina, y
  - £15,515 (2004 \$36,991,75) por QALY ganado para dieta y ejercicio.

(El valor por prueba lo colocan en 0.27 libras (rango entre 0.16 y 0.40 libras).

- ii. Tunis and Minshall (1 prueba por días en diabetes tipo 2): US\$7,856 por QALY ganado (2006 \$8,90976).
- iii. Simon et al encontró que el automonitoreo fue más costoso y menos efectivo que el cuidado usual en diabéticos tipo 2 que no usan insulina.
  - Con estos hallazgos, se incluyó el automonitoreo de glicemia en Canadá

2. Palmer AJ, Dinneen S, Gavin JR, III et al. Cost-utility analysis in a UK setting of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research & Opinion* 2006;22(5):861–872.

Mencionado atrás.

- Con los resultados de este estudio, se incluyó el automonitoreo en Gran Bretaña.

## **7. Conclusiones del grupo de expertos**

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del automonitoreo de glucosa en sangre, mediante el uso de kits (tirillas, lancetas y glucómetro) exclusivamente en las siguientes indicaciones:

1. Pacientes con DM tipo 2 que requieran terapia con insulina, acompañada o no de otros hipoglicemiantes orales.
2. Pacientes adultos y niños con DM tipo 1 que requieran terapia con insulina, acompañada o no de otros hipoglicemiantes orales.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## **8. Impacto sobre la UPC**

La inclusión del kit de glucometría para el automonitoreo de la glicemia tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 1,253% y sobre la UPC del contributivo del 1,108%. Ver informe anexo.

## **9. Recomendaciones**

El automonitoreo de la glicemia que incluye glucómetro, lancetas y tirillas, en pacientes diabéticos tipo 2 en manejo con hipoglicemiantes orales y sin requerimiento de insulina no se recomienda debido a una efectividad clínica limitada; en pacientes diabéticos tipo 2 que requieren insulina con o sin hipoglicemiantes orales y en adultos y niños con diabetes tipo 1 que requieran insulina su efectividad ya está comprobada y se sugiere su inclusión dentro del POS, ya que el control de la glicemia ha demostrado disminución en las complicaciones de la diabetes mellitus.

Actualmente en Colombia se encuentran las siguientes presentaciones disponibles (12):

MARCA	TITULAR DEL REGISTRO	NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO
Sistema de Monitoreo de Glicemia ONE CALL® PLUS y ONE CALL® EZ_ACON®	BIOLORE LTDA	INVIMA 2009DM-0004393
Glucómetro Prestige IQ Blood Glucose Meter, Tracese Blood Glucose Meter, Facil Trueread Blood Glucose Meter, Sidekick Blood Glucose Meter	INNOVA TECHNOLOGIES INC	INVIMA 2007DM-0001223
Glucometro OPTIUM, OPTIMUN XCEED	ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.	INVIMA 2007DM-0001408
Glucómetro- Easy Gluco	AFA MADICAL WORLD LTDA	INVIMA 2009DM-0004180
Glucómetro – Glucocard – Arkray Modelo Glucocard 01; Glucocard 01 Mini.	BIOSYSTEMS S.A.	INVIMA 2010DM-0006033
Glucómetro – Glucocard – Arkray Modelo Glucocard X Sensors; Glucocard X Mini	BIOSYSTEMS S.A.	INVIMA 2010DM-0006034
Glucómetro – Freestyle LITE_ABBOTT	ABBOTT DIABETES CARE, INC.	INVIMA 2010DM-00064
Glucómetros ACCU-CHEK	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH	INVIMA 2008DM-0002602
Sistema de Control de Glucosa en Sangre Glucómetro SD Check TM Gold	ANAR DIAGNÓSTICA IMPORT S.A.S.	INVIMA 2008DM-0002768

### 10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones

Para efectos de las estimaciones, se presentan las distribuciones de población por grupo etario según la Encuesta Nacional de Salud 2007 (Tabla 9 y 10). (Para detalles del cálculo, ver anexo).

Tabla 9. Distribución de población por grupo etario, mujeres

Grupo Etario	Mujeres*	Mujeres subsidiado	Mujeres contributivo	Prevalencia Anual	Casos Esperados Subsidiado	Casos Esperados Contributivo
<1	420989,00	81591,00	103735,00	0,01	462,62	588,18
1-4	1671859,00	706177,00	519224,00	0,01	4004,02	2944,00
5-9	2095393,00	1183460,00	700749,00	0,01	6710,22	3973,25
10-14	2151803,00	1254151,00	781129,00	0,01	7111,04	4429,00

15-18	1724242,00	1024294,00	609386,00	0,01	5807,75	3455,22
19-24	2434925,00	1198857,00	896244,00	0,01	6797,52	5081,70
25-29	1860014,00	753067,00	829550,00	0,01	4269,89	4703,55
30-34	1703103,00	654619,00	773199,00	0,01	3711,69	4384,04
35-39	1523637,00	620433,00	693837,00	0,01	3517,86	3934,06
40-44	1525554,00	608505,00	698602,00	0,01	3450,22	3961,07
45-49	1457783,00	551968,00	655660,00	0,01	3129,66	3717,59
50-54	1245374,00	447686,00	542977,00	0,01	2538,38	3078,68
55-59	991127,00	353447,00	440534,00	0,01	2004,04	2497,83
60-64	773895,00	283292,00	343282,00	0,01	1606,27	1946,41
65-69	576399,00	240421,00	260266,00	0,01	1363,19	1475,71
70-74	456352,00	211622,00	211646,00	0,01	1199,90	1200,03
75-79	345802,00	170298,00	153373,00	0,01	965,59	869,62
80 +	354581,00	240535,00	186316,00	0,01	1363,83	1056,41
Fuente: DANE						

Tabla 10. Distribución de población por grupo etario, Hombres

<b>Grupo etario</b>	<b>Hombres</b>	<b>Hombres subsidiado</b>	<b>Hombres contributivo</b>	<b>Prevalencia Anual</b>	<b>Casos Esperados Subsidiado</b>	<b>Casos Esperados Contributivo</b>
<1	441083,00	85552,00	104748,00	0,01	485,08	593,92
1-4	1750294,00	744563,00	525908,00	0,01	4221,67	2981,90
5-9	2.188.354,00	1220065,00	724770,00	0,01	6917,77	4109,45
10-14	2242580,00	1285451,00	806521,00	0,01	7288,51	4572,97
15-18	1813018,00	1031816,00	607105,00	0,01	5850,40	3442,29
19-24	2544351,00	1072997,00	809291,00	0,01	6083,89	4588,68
25-29	1819283,00	631453,00	760271,00	0,01	3580,34	4310,74
30-34	1621143,00	541808,00	715645,00	0,01	3072,05	4057,71
35-39	1425743,00	511291,00	651464,00	0,01	2899,02	3693,80
40-44	1401101,00	511995,00	639566,00	0,01	2903,01	3626,34
45-49	1336591,00	485120,00	577954,00	0,01	2750,63	3277,00
50-54	1128694,00	409831,00	455137,00	0,01	2323,74	2580,63
55-59	899239,00	343648,00	354292,00	0,01	1948,48	2008,84
60-64	698786,00	271772,00	285557,00	0,01	1540,95	1619,11
65-69	510817,00	227332,00	218993,00	0,01	1288,97	1241,69

70-74	381146,00	191160,00	169804,00	0,01	1083,88	962,79
75-79	271134,00	146940,00	115342,00	0,01	833,15	653,99
80 +	257507,00	197299,00	124808,00	0,01	1118,69	707,66

## 11. Bibliografía

1. Coster S, Gulliford MC, Seed PT et al. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; **4**: i-iv, 1-93.
2. Gulliford MC, Mejia A. Trends in diabetes mellitus in Greater London 1991-2011: associations with ethnicity. *Diabet Med* 1999; **16**: 174-5.
3. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; **44**: 968-83.
4. Institute of Health Economics (IHE). Consensus statement on self-monitoring in diabetes. Edmonton: Institute of Health Economics (IHE).2006:19.
5. HAYES, Inc. MiniMed Paradigm real-time closed-loop continuous insulin infusion and blood glucose monitoring system (Medtronic MiniMed Inc.). Lansdale, PA: HAYES, Inc, 2007.
6. Clar C, Barnard K, Cummins E et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess*; **14**: 1-140.
7. Farmer AJ, Wade AN, French DP et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009; **13**: iii-iv, ix-xi, 1-50.
8. Linko L, Lampe K, Ihalainen J, Makela M, Sintonen H. Blood glucose self-monitoring in diabetes management. Helsinki: Finnish Office for Health Care Technology Assessment (FinOHTA).2005:82.
9. Malaysian Health Technology Assessment Unit. Management of diabetes and screening for micro-albuminuria in diabetics. Kuala Lumpur: Malaysian Health Technology Assessment Unit (MHTAU).2004.
10. National Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE).2004:112.
11. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal therapy recommendations for the prescribing and use of insulin analogues. *Optimal Therapy Report - COMPUS*. [http://www.cadth.ca/media/pdf/compus\\_IA\\_OT\\_rec\\_report.pdf2010](http://www.cadth.ca/media/pdf/compus_IA_OT_rec_report.pdf2010), date last accessed).
12. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea – Consultas Públicas – Registros Sanitarios. En URL: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) (Nov 2010)

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE  
LAMOTRIGINA**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	11
6. Costo efectividad .....	12
7. Conclusiones del grupo de expertos .....	13
8. Impacto sobre la UPC .....	13
9. Recomendaciones.....	13
10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones.....	13
11. Bibliografía .....	14

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivos:** Determinar las indicaciones de la lamotrigina en el manejo de epilepsia, que sirvan como base para las recomendaciones de inclusión de tecnologías sanitarias en el Plan Obligatorio de Salud (POS)

**Metodología:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) previamente buscados y seleccionados. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia

**Resultados:** Se analizaron 2 reportes de evaluación de tecnología sanitaria elaborados en el Reino Unido, una en adultos y una en niños. Los estudios mostraron en general que la efectividad de lamotrigina es similar a la de anticonvulsivantes antiguos, y sugieren que este presenta una mejor tolerancia. La evidencia es insuficiente respecto a la seguridad y el uso en poblaciones especiales.

**Conclusiones:** El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 de la lamotrigina exclusivamente para pacientes adultos y niños con epilepsia refractaria.

## 2. Necesidad de la evaluación

La epilepsia es un desorden neurológico, caracterizado por crisis epilépticas recurrentes y definida como dos o más crisis epilépticas no provocadas, una crisis epiléptica es un episodio estereotípico súbito con cambios en actividad motora, sensación, emoción, comportamiento, memoria o conciencia, fisiopatológicamente corresponden a una tasa de disparo alta y sincronizada en las neuronas en determinada región cerebral.

Existen diversos tipos de crisis epilépticas y diferentes síndromes con pronósticos variables desde las benignas que tienen buen control con la medicación hasta las refractarias al tratamiento. El pronóstico depende tanto del tipo de epilepsia como de las características de la persona que la experimenta.

La división más ampliamente usada para la clasificación de las crisis epilépticas es: 1) crisis parciales, (limitadas en una región localizada y pequeña del cerebro) que corresponden a un 52% de las crisis y 2) crisis generalizadas (que comprometen ambos hemisferios de manera simultánea) que corresponden a 39%.

La epilepsia es una enfermedad vista con regularidad en la práctica médica, los estimados en el Reino Unido hablan de 4000 a 14000 nuevas consultas por año de niños entre 0 y 14 años y 5000 a 15000 en personas de 15-19 años, con una prevalencia estimada en 7.7 hombres y 7.6 mujeres y un número estimada de 400000 personas con epilepsia, La epilepsia es considerada aún más prevalente en países en desarrollo donde se estima una incidencia de 40-70/100000/personas/año.

Los riesgos de la epilepsia incluyen los inherentes a las convulsiones como la posibilidad de accidentes y complicaciones metabólicas durante crisis de larga duración (status epilepticus) que requieren tratamiento inmediato. La epilepsia acarrea un exceso de mortalidad 2 a 3 veces la de la población general en especial los que no tienen control adecuado de crisis. Los pacientes que han presentado crisis durante el último año tienen 23 veces mayor riesgo de morir de muerte súbita inexplicada.

En los niños afectados la epilepsia puede interferir con el neurodesarrollo normal y someter al paciente a prejuicios y limitaciones en interacción social, las crisis repetitivas pueden ocasionar lesión neuronal debido a fenómenos de citotoxicidad mediados por receptores NMDA y corrientes de calcio en neuronas hiperactivas, ocasionando deterioro cognoscitivo.

El tratamiento para la epilepsia es eminentemente farmacológico, usualmente se extiende por varios años a incluso toda la vida, aunque muchos pacientes tienen un control adecuado con monoterapia. Algunos pacientes requieren más de una medicación. Otros pacientes deben suspender el tratamiento por efectos adversos, por contraindicaciones con otras medicaciones o enfermedades o por gestación.

El desarrollo de nuevos fármacos anticonvulsivantes (vigabatrin, lamotrigina, gabapentin, topiramato, tiagabina, levetiracetam y oxcarbazepina) con ventajas potenciales como mejor perfil de efectos adversos, menor interacción con otros medicamentos, régimen de dosis más conveniente y uso durante la gestación, obligan a evaluar su real utilidad en monoterapia y como terapia adjunta, realizando estudios de costo-efectividad y aportando recomendaciones que puedan ser llevadas a la práctica clínica.

La pregunta de investigación de la presente evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Lamotrigina	Medicamento	1. Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.	Monoterapia y terapia adjunta en epilepsia (crisis parciales y generalizadas)	6

### 3. Descripción de la tecnología

La lamotrigina es un fármaco anticonvulsivante, usado principalmente en epilepsia y también en trastorno afectivo bipolar. Se sabe que tiene actividad sobre los canales de sodio en las neuronas aunque se cree que podría tener otro mecanismo de acción. Tiene un metabolismo y eliminación > 90% hepático por glucoronidación, con mínima inducción enzimática, con < 55% de unión a proteínas, insoluble en agua y con vida media de 12-62 horas. Es elaborado y comercializado por GlaxoSmithKline bajo el nombre Lamictal.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Las búsquedas de evidencia fueron realizadas en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR).y la base de datos DARE por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue "Lamotrigine". El resultado de la búsqueda fue de 6 documentos que evaluaban tecnologías sanitarias, 3 de ellos fueron excluidos debido

a presentar fecha de publicación mayor a 5 años y 1 por analizar una indicación diferente a la aprobada por INVIMA.

Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. Final de HTA incluidos
6	3	0	0	1	2

Tabla No 3. Resumen de la evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	<i>A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2007	UK	Ingles	No	No tiene esa indicación INVIMA
2	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>	<i>Health Technology Assessment NHS R&amp;D HTA Programme</i>	2005	UK	Ingles	Si	
3	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>	<i>Health Technology Assessment NHS R&amp;D HTA Programme</i>	2006	UK	Ingles	Si	
4	<i>Newer drugs for epilepsy in adults</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence- NHS</i>	2004	UK	Ingles	No	Fecha anterior a 2005
5	<i>Newer drugs for epilepsy in children</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence- NHS</i>	2004	UK	Ingles	No	Fecha anterior a 2005
6	<i>Lamotrigine as monotherapy for epilepsy in adults</i>	<i>Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD)</i>	1998	UK	Ingles	No	Fecha anterior a 2005

Verificación de cumplimiento de estándares para reportes HTA con la lista de Chequeo:

A continuación se presentan los resultados de la lista de chequeo de INAHTA para cada uno de los reportes de evaluación de tecnología incluidos en la revisión y posteriormente se presenta una tabla de resumen que describe el cumplimiento de las características del reporte valorado de acuerdo al número de aciertos en la lista de chequeo.

Reporte No 1:

Título de reporte	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>
Institución que lo realizó	Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme
Año de realización	2006
Persona que diligenció este formato	César Augusto Forero Botero
Correo electrónico	caforerob@gmail.com

Lista de chequeo						Si	Parcialmente	No
Preliminares								
1, ¿Se identifican los datos de contacto para solicitar más información?							X	
2, ¿Se identifican los autores del informe?						X		
3, ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X		
4, ¿Se declara que el informe ha sido revisado externamente?						X		
5, ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
¿Por qué?								
6, ¿Se describe la pregunta de política sanitaria planteada?						X		
7, ¿Se describe la pregunta de investigación planteada?						X		
8, ¿Se especifica el ámbito o alcance de la revisión?						X		
9, ¿Se detalla la tecnología sanitaria empleada?						X		
¿Cómo?								
10, ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda realizadas?								
Estrategia de búsqueda	Base de datos	Periodo (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Si	Si	Si	Si	Si	Si			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
Si		Si		Si		Si		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica? (de la calidad de la bibliografía)	¿Describe el método de síntesis de los datos?	Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (p.ej tablas de evidencia)					
Si	Si	Si	Si					
¿Contexto?								
12. Análisis del contexto (Aplicable o no a cada ETS)								
¿Considera implicaciones médico legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas? Grupos de interés, pacientes consumidores				
No	Si	No	No	Si				

Valoración final	Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la valoración?	X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?	X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?	X		

## Reporte No 2:

Título de reporte	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>
Institución que lo realizó	Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme
Año de realización	2005
Persona que diligenció este formato	César Augusto Forero Botero
Correo electrónico	caforerob@gmail.com

Lista de chequeo		Si	Parcialmente	No	
Preliminares					
1, ¿Se identifican los datos de contacto para solicitar más información?			X		
2, ¿Se identifican los autores del informe?		X			
3, ¿Se expresa algún conflicto de interés?		X			
4, ¿Se declara que el informe ha sido revisado externamente?		X			
5, ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?		X			
¿Por qué?					
6, ¿Se describe la pregunta de política sanitaria planteada?		X			
7, ¿Se describe la pregunta de investigación planteada?		X			
8, ¿Se especifica el ámbito o alcance de la revisión?		X			
9, ¿Se detalla la tecnología sanitaria empleada?		X			
¿Cómo?					
10, ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda realizadas?					
Estrategia de búsqueda	Base de datos	Periodo (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información
Si	Si	Si	Si	Si	Si
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Si		Si		Si	Si
11. ¿Se aporta información para poder evaluar los datos y la información presentada?					
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica? (de la calidad de la bibliografía)	¿Describe el método de síntesis de los datos?	Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (p.ej tablas de evidencia)		
Si	Si	Si	Si		
¿Contexto?					
12. Análisis del contexto (Aplicable o no a cada ETS)					
¿Considera implicaciones médico legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas? Grupos de interés, pacientes consumidores	

No	Si	No	No	No	
Valoración final			Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la valoración?			X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?			X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?			X		

*Tabla No 4. Descripción del cumplimiento de las características de los reportes HTA incluidos en la revisión*

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>	27	3
2	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>	26	5

Resultados:

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

1. *Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation*

Monoterapia

- 12 Estudios investigaron lamotrigina como monoterapia. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con crisis parciales y generalizadas.
- No hubo estudios que compararan lamotrigina en monoterapia contra placebo, 10 estudios compararon lamotrigina frente a anticonvulsivantes antiguos en monoterapia. solo un estudio mostró mejoría en los pacientes (lamotrigina frente a carbamazepina), en general la lamotrigina no parece ser más o menos efectiva que los anticonvulsivantes antiguos.
- La evidencia no es suficiente para establecer o no un beneficio claro sobre calidad de vida. Existe escasa evidencia y de poca calidad que sugiere una mejoría en función cognoscitiva frente a anticonvulsivantes antiguos.
- Solo existe un estudio que compara lamotrigina con otro anticonvulsivante nuevo (Gabapentin) pero debió ser removido (“commercial-inconfidence”).

Terapia adjunta

- 21 estudios investigaron lamotrigina como terapia adjunta, todos en epilepsia refractaria.
- No se encontraron diferencias significativas frente al placebo en cuanto a la proporción de pacientes libre de crisis. Se encontró un análisis de tendencia y 2 estudios con significancia estadística que favorecen a lamotrigina frente a placebo en proporción de respondedores 50%.

- Algunos estudios encontraron mejoría en calidad de vida estadísticamente significativa, sin embargo las mediciones fueron subjetivas y sujetas a sesgos.
- Un estudio mostró rendimiento cerebral disminuido, pero no fue claro si el efecto fue atribuible a lamotrigina.
- No hay evidencia sobre la efectividad respecto a anticonvulsivantes antiguos o frente a otros anticonvulsivantes nuevos.

#### Seguridad

- No hay suficiente evidencia para comparar la seguridad de los nuevos anticonvulsivantes frente a los antiguos.
- Hay reportes de reacciones raras y severas, entre estas se reportan siete casos de síndrome Stevens–Johnson (4 de ellos con uso concomitante de Ácido valproico), falla hepática y renal, coagulación intravascular, leucopenia, alucinaciones y manía en especial en personas con predisposición
- No hay suficiente evidencia respecto a gestantes

#### Evaluación económica integrada en los estudios revisados

- Crisis parciales: Se evidenciaron beneficios en salud similares en todos los anticonvulsivantes usados como monoterapia siendo más costosos los anticonvulsivantes nuevos.
- En epilepsia refractaria los anticonvulsivantes nuevos fueron más costosos y más efectivos que continuar con el tratamiento existente.
- Crisis generalizadas: lamotrigina mostró un beneficio de salud similar a ácido valproico en monoterapia, siendo este último más costo-efectivo.

#### *2. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review*

#### Crisis parciales (con o sin generalización secundaria).

- Un estudio que comparó lamotrigina y carbamazepina en una población mixta encontró una leve diferencia en efectividad a favor de la carbamazepina pero con mayores efectos adversos, sin embargo este estudio tuvo fallas metodológicas.
- En un estudio la lamotrigina demostró ser superior a placebo.

#### Crisis generalizadas

- Un estudio de metodología complicada y poco explicada encontró mejoría frente a placebo como terapia adjunta

#### Lennox-Gastaut

- Un estudio encontró mejoría respecto a placebo

#### Síndrome de West

- No hubo estudios con lamotrigina

#### Epilepsia de ausencia

- Un estudio encontró mejoría respecto a placebo. En general la evidencia es escasa o de poca calidad, y hay pocos datos sobre los cuales realizar una estrategia de prescripción racional, en especial no hay evidencia que sugiera que los anticonvulsivantes nuevos deban ser usados como primera línea.
- Los nuevos anticonvulsivantes parecen ser mejor tolerados.
- El modelo de decisión-analítica no sugiere que el uso de nuevos anticonvulsivantes sea costo-efectivo pero tampoco lo descarta, la costo-efectividad de su uso temprano dependerá de un balance entre tolerancia y efectividad.

La gran variedad en efectos adversos y su informe inconstante dificultan sacar conclusiones claras.

Las tablas 5 y 6 describen la extracción de información de los reportes y sus principales conclusiones

Tabla No 5 Extracción de información

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA			
		Indicación 1 (Monoterapia en epilepsia)		Indicación 2 (terapia adjunta)	
		Efectividad	Seguridad	Efectividad	Seguridad
1	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>	Proporción de pacientes libre de crisis Frente a placebo (RR)  *Nieto-Barrera, 200 mg/d LTG vs CBZ 0.973 (95% CI: 0.790 to 1.216) *Reunanen, 100 mg LTG vs CBZ 26 weeks 0.938 (95% CI: 0.734 to 1.196) *Reunanen, 200 mg LTG vs CBZ 26 weeks 1.103 (95% CI: 0.882 to 1.384) *Brodie, 150 mg/d LTG vs CBZ 48 weeks 0.905 (95% CI: 0.609 to 1.343) *Kerr, 2–500 mg/d LTG vs CBZ 28 weeks 1.095 (95% CI: 0.779 to 1.556) *Brodie, 75–500 mg/d LTG vs CBZ 24 weeks 1.882 (95% CI: 1.073 to 3.491) *Martinez, 1–500 mg/d LTG vs (CBZ, VPA, PHT) 32 weeks 1.308 (95% CI: 0.530 to 3.196) *Steiner, 400 mg/d LTG vs PHT 48 weeks 0.954 (95% CI: 0.557 to 1.625) *Kerr, 1–500 mg/d LTG vs VPA 28 weeks 1.383 (95% CI: 0.974 to 1.972) *GSK, –500mg/d LTG vs VPA 24 weeks 0.918 (95% CI: 0.778 to 1.099) *Biton, 200 mg/d LTG vs VPA 32 weeks 1.104 (95% CI: 0.641 to 1.903)	La pobre calidad de la evidencia no permite sacar conclusiones claras	Proporción de pacientes libre de crisis Frente a placebo (RR)  * Veendrick-Meekes, 2000 100/200 mg/day (N = 6) 16 weeks 3.733 (95% CI: 0.377 to 39.475) *Matsuo, 1993 300 mg/day (N = 144) 24 weeks 7.19 (95% CI: 1.201 to 44.325) *Matsuo, 1993 500 mg/day (N = 145) 24 weeks 5.069 (95% CI: 0.812 to 32.354) *Schachter, 1995 Max. 500 mg (N = 334) 28 weeks 0.671 (95% CI: 0.146 to 3.112)  Proporción de respondedores 50% frente a placebo (RR) (solo se anotan los resultados significativos)  *Matsuo, 1993 500 mg/day (N = 144) 2.129 (95% CI: 1.104 to 4.188) *Jawad, 1989 100–300 mg/day (N = 24) 6.000 (95% CI: 1.193 to 35.485)	La pobre calidad de la evidencia no permite sacar conclusiones claras

		*GSK,200 mg/d LTG vs. (VPA,CBZ) 20 weeks 1.018 (95% CI: 0.868 to 1.195)	
--	--	---	--

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA	
		Indicación 3 (uso en niños)	
		Efectividad	Seguridad
2	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>	Reducción media de crisis  *Crisis parciales con nuevo diagnóstico (vs carbamezepina): -22 to 5%; p = 0.205 *Crisis parcial con diagnóstico previo Placebo -6.7% Lamotrigine -36.1% p = 0.008 *Lennox-Gastaut: Lamotrigine ~32% Placebo ~9% p = 0.002 *Ausencias: 21% placebo vs 64% p = 0.03	La pobre calidad de la evidencia no permite sacar conclusiones claras

En 2006 la Food and Drug Administration emitió una alerta sobre la posible relación entre el tratamiento con lamotrigina durante el primer trimestre de embarazo y la aparición de labio leporino y paladar hendido en el niño, aunque aún no se ha podido establecer con certeza la relación de causalidad.

Esta misma agencia en 2010 emitió otra alerta sanitaria comunicando la aparición de casos de meningitis aseptica en paciente que recibieron tratamiento con lamotrigina, algunos de los cuales reaparecieron tras la reexposición, por lo que se recomienda a los médicos estar atentos a la aparición de síntomas de meningitis y suspender el tratamiento con lamotrigina lo más pronto posible.

Tabla No 6 Conclusiones de HTA

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA		
		Indicación 1	Indicación 2	Indicación 3
1	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>	La lamotrigina tiene una efectividad similar a la de los anticonvulsivantes antiguos en monoterapia	La lamotrigina tiene mayor efectividad que el placebo en terapia conjunta	
2	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>			La lamotrigina puede tener utilidad en niños con poca tolerancia a otros anticonvulsivantes

### 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

- La lamotrigina tiene evidencia de efectividad similar a anticonvulsivantes antiguos en monoterapia.
- La lamotrigina tiene evidencia de ser superior a placebo en manejo adjunto de epilepsia.
- La lamotrigina ha demostrado su efectividad en síndromes epilépticos infantiles.
- La costo-efectividad de su uso depende del balance de riesgo beneficio.
- No hay evidencia clara que apoye su uso como medicación de primera línea.

- Es poca la evidencia sobre seguridad y uso en poblaciones especiales (gestantes, discapacidad intelectual).

Las recomendaciones por efectividad y seguridad para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 7.

Tabla No 7 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	Fuente
1	Indicación 1	Incluir la lamotrigina en pacientes adultos y niños con epilepsia y poca tolerancia a medicamentos anticonvulsivantes antiguos	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>
2	Indicación 2	No incluir la lamotrigina como medicación de primera línea en manejo de epilepsia	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>

## 6. Costo efectividad

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países:

1. *M Connock, E Frew, B-W Evans, S Bryan, C Cummins, A Fry-Smith, A Li Wan Po, J Sandercock. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. Health Technology Assessment 2006; Vol. 10: No. 7*

Se menciona que el uso de lamotrigina como monoterapia (tanto de primera como de segunda línea) tuvo una razón costo incremental positiva en algunos escenarios.

2. *J Wilby, A Kainth, N Hawkins, D Epstein, H McIntosh, C McDaid, et. Al Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2005; Vol. 9: No. 15*

Los autores hacen una comparación de lamotrigina con topiramato con la carbamazepina, la oxcarbazepina muestra que la terapia menos costosa es la carbamazepina y la oxcarbazepina son dominadas por carbamazepina, topiramato y ácido valproico.

La carbamazepina es preferida como monoterapia de segunda línea en, más del 75% de las simulaciones con umbral de disposición a pagar de £30 000.

Sin embargo, en casos que la carbamazepina fracase o esté contraindicada por alguna razón, la lamotrigina será costo efectiva como monoterapia en pacientes refractarios.

3. *National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults. Disponible en [www.nice.org.uk/TA076guidance](http://www.nice.org.uk/TA076guidance).*

El laboratorio que fabrica la lamotrigina (GlaxoSmithKline) envió al NICE dos evaluaciones de costo utilidad: una como monoterapia y otra como terapia adjunta. El modelo con monoterapia fue comparado con carbamazepina y valproato de sodio. Ambos modelos concluyeron que los costos por QALY adicional fueron comparables con otras intervenciones recomendadas por el NHS.

4. *National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in children. April, 2004.*

ICER para lamotrigina como adición a la terapia: £16 456 por QALY ganado.

Los rangos de ICER para lamotrigina como terapia de primera línea fueron, de -£29238 a +£44118; para monoterapia de segunda línea, -£41628 a +£57714; y como terapia adicional de primera línea de -£15581 a +£22500. Hay incertidumbre en la costo efectividad de la lamotrigina en cada una de estas indicaciones.

### Conclusión

La lamotrigina no es costo-efectiva como monoterapia de primera ni segunda línea, ni como terapia co-adyuvante. En casos de pacientes refractarios o con contraindicación a la carbamazepina la lamotrigina será costo efectiva.

### **7. Conclusiones del grupo de expertos**

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 de la lamotrigina exclusivamente en las siguientes indicaciones:

1. Pacientes adultos y niños con epilepsia refractaria.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

### **8. Impacto sobre la UPC**

La inclusión de lamotrigina para terapia de segunda línea en el tratamiento de epilepsia tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,503% y sobre la UPC del contributivo del 0,471%. (Ver informe anexo).

### **9. Recomendaciones**

Según la evidencia consultada la lamotrigina parece ser solo útil en el tratamiento de segunda línea en el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes mayores de 12 años, por lo que se recomienda la inclusión de este medicamento en el listado POS solamente para esta indicación.

Dado que el en tratamiento con lamotrigina es importante el escalonamiento de la dosis al inicio de la terapia para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas, se recomienda la inclusión todas las formas farmacéuticas disponibles (para mayor información sobre la oferta de productos ver ficha técnica).

### **10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones**

Para efectos de las estimaciones, se presentan las incidencias de epilepsia en la Tabla 8. Estos datos de incidencia discriminados por grupo etáreo, se calcularon a partir de la prevalencia de epilepsia reportada para Colombia (10.3 personas con epilepsia por cada 1000 habitantes) y la información consignada en la Base de Datos Única de Afiliación (BDUA). La población que se estima será tributaria de esta tecnología para el 2011, es de 50901 pacientes en el régimen subsidiado y de 22531 en el contributivo para la indicación tratamiento de segunda línea en epilepsia refractaria (Para detalles del cálculo, ver anexo).

**Tabla 1. Casos esperados para 2011**

Distribución de casos esperados por sexo y grupo etario				
Grupo Etario	Mujeres		Hombres	
	Régimen Subsidiado	Régimen Contributivo	Régimen Subsidiado	Régimen Contributivo
10-14	3875.33	2413.69	3972.04	2492.15
15-18	3165.07	1883.00	3188.31	1875.95
19-24	3704.47	2769.39	3315.56	2500.71
25-29	2326.98	2563.31	1951.19	2349.24
30-34	2022.77	2389.18	1674.19	2211.34
35-49	1917.14	2143.96	1579.89	2013.02
40-44	1880.28	2158.68	1582.06	1976.26
45-49	1705.58	2025.99	1499.02	1785.88
50-54	1383.35	1677.80	1266.38	1406.37
55-59	1092.15	1361.25	1061.87	1094.76
60-64	875.37	1060.74	839.78	882.37
65-69	742.90	804.22	702.46	676.69
70-74	653.91	653.99	590.68	524.69
75-79	526.22	473.92	454.04	356.41
80 +	743.25	575.72	609.65	385.66
<b>Total</b>	<b>26614.77</b>	<b>24954.84</b>	<b>24287.12</b>	<b>22531.5</b>

Fuente: Cálculos CID, 2010.

## 11. Bibliografía

1. J Wilby, A Kainth, N Hawkins, D Epstein, H McIntosh, C McDaid, et. Al Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2005; Vol. 9: No. 15
2. M Connock, E Frew, B-W Evans, S Bryan, C Cummins, A Fry-Smith, A Li Wan Po, J Sandercock. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. Health Technology Assessment 2006; Vol. 10: No. 7.
3. Food and Drug Administration, Medwatch. Lamictal (lamotrigine). Fecha de publicación: 29 de septiembre de 2006. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150637.htm>. Fecha de consulta: 23 de noviembre de 2010.
4. Food and Drug Administration, Medwatch. Lamictal (lamotrigine): Label Change - Risk of Aseptic Meningitis. Fecha de publicación: 12 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm222269.htm>. Fecha de consulta: 23 de noviembre de 2010.
5. G. Pradilla, B. Vesga, F. León-Sarmiento, Grupo GENECO. "Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano". 2003. Revista Panamericana de Salud Pública. Vol. 14, No. 2, pág. 104-111.

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE  
LATANOPROST**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	8
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	8
7. Bibliografía.....	8

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**OBJETIVO:** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el Latanoprost y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para la reducción de la presión intraocular.

**METODOLOGÍA:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), meta análisis y ensayos clínicos con el fin de encontrar evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del Latanoprost en la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores. Esta información fue base para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos respecto a la pertinencia de la inclusión de este medicamento al plan de beneficios.

**RESULTADOS:** La Revisión Sistemática arrojó una Evaluación de la efectividad y seguridad del Latanoprost en la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Ésta cumplió con los criterios de inclusión. De 15 puntos posibles para su evaluación según la guía INAHTA se le otorgaron 13,5. El tratamiento con Latanoprost resultó ser más efectivo que el convencional con timolol en la reducción de la presión intraocular respecto a la línea base (Diferencia media ponderada= -1,26; IC95%: -1.63, -0,89; p=0,00001). En términos de seguridad el Latanoprost se asocia con mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento, dentro de estos la hiperemia ocular. Sin embargo el Latanoprost muestra menor riesgo de eventos adversos cardiovasculares los cuales son frecuentemente asociados al Timolol. De acuerdo a la evaluación de costo-efectividad del tratamiento con Latanoprost es dominante frente a la Dorzolamina. Se trata también de un tratamiento más efectivo que el timolol pero a su vez más costoso.

**CONCLUSIÓN:** se recomienda una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión de la latanoprost al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación.

El glaucoma es un desorden crónico caracterizado por la degeneración progresiva del nervio óptico, que puede llevar a ceguera total e irreversible. La pérdida de visión central puede ser imperceptible, por lo que muchas personas que presentan glaucoma no son conscientes de esto.

La presión intraocular alta se reconoce como el factor de riesgo más importante que contribuye al desarrollo y progresión del glaucoma. La elevada presión intraocular no es una causa necesaria ni suficiente, pues hay pacientes que desarrollan alta presión intraocular que nunca desarrollan glaucoma. Sin embargo, quienes sufren de glaucoma pero tienen una presión intraocular normal, también se ven beneficiados por la reducción de la presión intraocular.

Hay dos tipos de glaucoma, el de ángulo abierto y el de ángulo cerrado. El primero es el más común en países desarrollados. La presión intraocular elevada se presenta clásicamente en este tipo de glaucoma, ya que el drenaje de del humor acuoso se ve disminuido. La visión se va perdiendo con un patrón distintivo, resultado de la pérdida de las células ganglionares de la retina y los axones además del colapso de la lámina cribosa.

Adicionalmente se debe tener en cuenta que existen Recobros en FOSYGA bajo LATANOPROST en su mayoría por Latanoprost 50mcg/mL Solución Oftálmica.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
16	Latanoprost	Medicamento	1. Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.	1. Disminución de la presión intraocular.	1

### 3. Descripción de la tecnología

El objetivo en el tratamiento del glaucoma es reducir la presión intraocular, como único factor de riesgo modificable. Para conseguirlo se cuenta con técnicas farmacológicas y quirúrgicas, siendo las primeras de primera línea. Los análogos de las prostaglandinas son una nueva línea de medicamentos introducidos al mercado con esta indicación. Dentro de estos se encuentra el latanoprost.

Se trata de agentes lipofílicos derivados del ácido araquidónico. Disminuyen la presión intraocular al aumentar la salida de humor acuoso. Aunque su mecanismo de acción aún no es claro, se cree que actúan uniéndose a los receptores prostanoideos FP del cuerpo ciliar, elevando la producción de metaloproteinasa. Esto en últimas conduce a que la matriz extracelular sea más permeable al humor acuoso y así se promueve su salida.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología:

La búsqueda de la evidencia fue realizada en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR). y la base de datos DARE (the Database of Abstracts of Reviews of Effects) por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue "Latanoprost". El resultado de la búsqueda fue de 1 HTA publicado en 2007. El resultado de la búsqueda se describe en las tablas 2 y 3

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. Final de HTA incluidos
1	0	0	0	0	1

Tabla 3. Resumen de evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Motivo de exclusión
1	Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness (1)	Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	2007	Canadá	Inglés	-

Verificación de cumplimiento de estándares para reportes HTA con la lista de Chequeo:

A continuación se presenta el resultado de la lista de chequeo de INAHTA para el reporte de evaluación de tecnología incluido en la revisión y posteriormente se presenta una tabla de resumen que describe el cumplimiento de las características del reporte valorado de acuerdo al número de aciertos en la lista de chequeo.

Título del reporte	Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness
Institución que lo realizó	Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
Año de realización	2007
Persona que diligencia este formato	Johanna Aponte
Correo electrónico	Johannaponte24@gmail.com

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								X	
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X			
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
Si	Si	Si	Si (sin restricción idiomática)	Si	Si				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
Si		Si		Si	Si				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?						
Si	Si	Si	Si						
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
No	Si	No	Si	No					
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						Si			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						Si			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						Si			

Las puntuaciones obtenidas en una escala de 0 a 15 son descritas en la tabla No 4

Tabla No 4. Descripción del cumplimiento de las características del reporte HTA incluido en la revisión

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness (1)	13.5	1.5

La tabla 5 y 6 resumen los resultados de efectividad y seguridad para el Latanoprost, y las conclusiones y recomendaciones a partir de la evaluación de tecnología incluida.

Tabla 5. Conclusiones de las HTA

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA	
		Indicación 1	
		Efectividad	Seguridad
1	Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness (1)	Se observa reducción en la reducción –significativa según los autores- de la presión intraocular desde la línea base en el tratamiento con latanoprost comparado con el grupo que recibió timolol (Diferencia media ponderada= -1,26; IC95%: -1.63, -0,89; p=0,00001) La reducción significativa de la presión intraocular se mantiene a los 6 y 12 meses de seguimiento (Diferencia media ponderada= -1,06; IC95%: -1.64, -0,48; p=0,0004 y Diferencia media ponderada= -1,04; IC95%: -1.63, -0,46; p=0,0004 respectivamente). Comparado con la dorzonamida también se observa reducción significativa en la media de la Presión Intraocular (Diferencia media ponderada= -2,64; IC95%: -3.25, -2,04; p=0,00001)	La incidencia de hiperemia ocular fue significativamente alta en pacientes tratados con latanoprost comparados con pacientes tratados con timolol (Diferencia de Riesgo 0.09; IC95%: 0.06-0.12) también se observó diferencia en la incidencia de eventos adversos oculares, siendo mayor para el latanoprost que para el timolol (Diferencia de Riesgo: -0,06; IC95%: -0.00, -0.12) El número de eventos adversos respiratorios y cardiacos potencialmente relacionados con el timolol (bradicardia, hipertensión, disnea, etc) fueron más frecuentes en el grupo tratado con timolol que en el grupo tratado con Latanoprost (Diferencia de riesgo: 0.02; IC95%: 0.00-0,03).

**Tabla 6. Recomendaciones de las HTA**

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA
		Indicación 1
1	Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness (1)	El latanoprost es más efectivo que el tratamiento convencional con timolol, aunque es más costoso. Cuando el timolol no esté contraindicado se recomienda iniciar el tratamiento con este y reservar los Análogos de la Prostaglandinas como alternativa o terapia complementaria para pacientes que no alcancen respuesta clínica con timolol.

Téngase en cuenta que este medicamento está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, U.S. Food and Drug Administration y el INVIMA. No se han encontrado alertas de farmacovigilancia específicas en Colombia, excepto un posible aumento de la pigmentación.

### 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

No.	INDICACIÓN	INDICACION SUGERIDA	Fuente
1	1. Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.	No se recomienda la inclusión del latanoprost.	1

### 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión de la latanoprost al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

### 7. Bibliografía.

- (1) Barnes D, Ducruet T, Foerster V, Hodge W, Lachaine J, Morrison A, Murray C, Steffensen I. Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness. CADTH. 2007

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE  
LEVETIRACETAM**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	5
4. Evidencia e interpretación .....	5
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	12
6. Costo efectividad .....	12
7. Conclusiones del grupo de expertos .....	13
8. Impacto sobre la UPC .....	13
9. Recomendaciones.....	13
10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones.....	13
11. Bibliografía .....	14

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivos:** Determinar las indicaciones del levetiracetam en el manejo de epilepsia, que sirvan como base para las recomendaciones de inclusión de tecnologías sanitarias en el Plan Obligatorio de Salud (POS)

**Metodología:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) previamente buscados y seleccionados. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia

**Resultados:** Se analizaron 3 HTA elaboradas en el Reino Unido, una en adultos, una en niños y una que incluía ambas poblaciones. Se encontró evidencia de que el levetiracetam supera al placebo en adultos con epilepsia refractaria. Los estudios sugieren que la efectividad de los nuevos anticonvulsivantes es similar. La evidencia no es suficiente para comparar efectos adversos y seguridad entre los nuevos y antiguos anticonvulsivantes. No existen suficientes estudios que reporten el uso de levetiracetam en niños.

**Conclusiones:** se recomienda incluir el levetiracetam como terapia adjunta para epilepsia refractaria. No existe suficiente evidencia para que se recomiende su uso en niños.

## 2. Necesidad de la evaluación

La epilepsia es un desorden neurológico, caracterizado por crisis epilépticas recurrentes y definida como dos o más crisis epilépticas no provocadas, una crisis epiléptica es un episodio estereotípico súbito con cambios en actividad motora, sensación, emoción, comportamiento, memoria o conciencia, fisiopatológicamente corresponden a una tasa de disparo alta y sincronizada en las neuronas en determinada región cerebral.

Existen diversos tipos de crisis epilépticas y diferentes síndromes con pronósticos variables desde las benignas que tienen buen control con la medicación hasta las refractarias al tratamiento. El pronóstico depende tanto del tipo de epilepsia como de las características de la persona que la experimenta.

La división más ampliamente usada para la clasificación de las crisis epilépticas es: 1) crisis parciales, (limitadas en una región localizada y pequeña del cerebro) que corresponden a un 52% de las crisis y 2) crisis generalizadas (que comprometen ambos hemisferios de manera simultánea) que corresponden a 39%.

La epilepsia es una enfermedad vista con regularidad en la práctica médica, los estimados en el Reino Unido hablan de 4000 a 14000 nuevas consultas por año de niños entre 0 y 14 años y 5000 a 15000 en personas de 15-19 años, con una prevalencia estimada en 7.7 hombres y 7.6 mujeres y un número estimado de 400000 personas con epilepsia, La epilepsia es considerada aún más prevalente en países en desarrollo donde se estima una incidencia de 40-70/100000/personas/año.

Los riesgos de la epilepsia incluyen los inherentes a las convulsiones como la posibilidad de accidentes y complicaciones metabólicas durante crisis de larga duración (status epilepticus) que requieren tratamiento inmediato. La epilepsia acarrea un exceso de mortalidad 2 a 3 veces la de la población general en especial los que no tienen control adecuado de crisis. Los pacientes que han presentado crisis durante el último año tienen 23 veces mayor riesgo de morir de muerte súbita inexplicada.

En los niños afectados la epilepsia puede interferir con el neurodesarrollo normal y someter al paciente a prejuicios y limitaciones en interacción social. Las crisis repetitivas pueden ocasionar lesión neuronal debido a fenómenos de citotoxicidad mediados por receptores NMDA y corrientes de calcio en neuronas hiperactivas, ocasionando deterioro cognoscitivo.

El tratamiento para la epilepsia es eminentemente farmacológico, usualmente se extiende por varios años a incluso toda la vida. Aunque muchos paciente tienen un control adecuado con monoterapia, algunos requieren más de una medicación. Otros pacientes deben suspender el tratamiento por efectos adversos, por contraindicaciones con otras medicaciones o enfermedades o por gestación.

El desarrollo de nuevos fármacos anticonvulsivantes (vigabatrin, lamotrigina, gabapentin, topiramato, tiagabina, levetiracetam y oxcarbazepina) con ventajas potenciales como mejor perfil de efectos adversos, menor interacción con otros medicamentos, régimen de dosis más conveniente y uso durante la gestación, obligan a evaluar su real utilidad en monoterapia y como terapia adjunta, realizando estudios de costo-efectividad y aportando recomendaciones que puedan ser llevadas a la práctica clínica.

La pregunta de investigación de la presente evaluación se esquematiza en la tabla 1.

**Tabla 1. Pregunta de investigación.**

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
	Levetiracetam	Medicamento	<p>1. Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados.</p> <p>2. Levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad.</p> <p>3. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil</p> <p>4. El tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.</p>	Terapia adjunta en epilepsia refractaria	6

### 3. Descripción de la tecnología

El levetiracetam es un fármaco anticonvulsivante, con estructura química similar al piracetam, usado principalmente en epilepsia y también en menor medida en dolor neuropático, síndrome de Tourette, trastorno afectivo bipolar, trastorno ansioso.

Aunque su mecanismo de acción no es del todo claro, se sabe que se une a la proteína vesicular sináptica SV2A en el cerebro, donde se propone una modulación sináptica. Tiene una eliminación > 65% renal, no produce inducción enzimática, con < 10% de unión a proteínas, soluble en agua y con vida media de 6-8 horas.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Las búsquedas de evidencia fueron realizadas en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR) y la base de datos DARE por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue "Levetiracetam". El resultado de la búsqueda fue de 6 documentos que evaluaban tecnologías sanitarias, 2 de ellos fueron excluidos debido a presentar fecha de publicación mayor a 5 años y 1 por analizar una tecnología diferente al levetiracetam.

Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3

Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. Final de HTA incluidos
6	2	0	1	0	3

Tabla No 3. Resumen de la evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	<i>Levetiracetam</i>	<i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)</i>	2002	Canada	Ingles	No	Fecha anterior a 2005
2	<i>Levetiracetam</i>	<i>University Healthsystem Consortium</i>	2000	EEUU	Ingles	No	Fecha anterior a 2005
3	<i>An RCT of longer-term clinical outcomes and cost-effectiveness of standard and new antiepileptic drugs – primary research</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2007	UK	Ingles	No	No incluyó el medicamento (levetiracetam)
4	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>	<i>Health Technology Assessment NHS R&amp;D HTA Programme</i>	2006	UK	Ingles	Si	
5	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer</i>	<i>Health Technology Assessment NHS R&amp;D HTA Programme</i>	2005	UK	Ingles	Si	

	<i>drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>						
6	<i>Newer drugs for epilepsy in adults</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence- NHS</i>	2004	UK	Inglés	Si	

Verificación de cumplimiento de estándares para reportes HTA con la lista de Chequeo:

A continuación se presentan los resultados de la lista de chequeo de INAHTA para cada uno de los reportes de evaluación de tecnología incluidos en la revisión y posteriormente se presenta una tabla de resumen que describe el cumplimiento de las características del reporte valorado de acuerdo al número de aciertos en la lista de chequeo.

Reporte No 1:

Título de reporte	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>
Institución que lo realizó	Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme
Año de realización	2005
Persona que diligenció este formato	César Augusto Forero Botero
Correo electrónico	<a href="mailto:caforerob@gmail.com">caforerob@gmail.com</a>

Lista de chequeo						Si	Parcialmente	No
Preliminares								
1, ¿Se identifican los datos de contacto para solicitar más información?							X	
2, ¿Se identifican los autores del informe?						X		
3, ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X		
4, ¿Se declara que el informe ha sido revisado externamente?						X		
5, ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
¿Por qué?								
6, ¿Se describe la pregunta de política sanitaria planteada?						X		
7, ¿Se describe la pregunta de investigación planteada?						X		
8, ¿Se especifica el ámbito o alcance de la revisión?						X		
9, ¿Se detalla la tecnología sanitaria empleada?						X		
¿Cómo?								
10, ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda realizadas?								
Estrategia de búsqueda	Base de datos	Periodo (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Si	Si	Si	Si	Si	Si			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
Si		Si		Si		Si		
11, ¿Se aporta información para poder evaluar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica? (de la calidad de la bibliografía)	¿Describe el método de síntesis de los datos?	Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (p.ej tablas de evidencia)					
Si	Si	Si	Si					
¿Contexto?								
12. Análisis del contexto (Aplicable o no a cada ETS)								

¿Considera implicaciones médico legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas? Grupos de interés, pacientes consumidores
No	Si	No	No	Si
Valoración final			Si	Parcialmente
13. ¿Se discuten los resultados de la valoración?			X	
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?			X	
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?			X	

**Reporte No 2:**

Título de reporte	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review
Institución que lo realizó	National Institute for Clinical Excellence- NHS
Año de realización	2006
Persona que diligencia este formato	César Augusto Forero Botero
Correo electrónico	caforerob@gmail.com

Lista de chequeo				Si	Parcialmente	No
Preliminares						
1. ¿Se identifican los datos de contacto para solicitar más información?						X
2. ¿Se identifican los autores del informe?				X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?					X	
4. ¿Se declara que el informe ha sido revisado externamente?						X
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?				X		
¿Por qué?						
6. ¿Se describe la pregunta de política sanitaria planteada?						X
7. ¿Se describe la pregunta de investigación planteada?					X	
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la revisión?					X	
9. ¿Se detalla la tecnología sanitaria empleada?				X		
¿Cómo?						
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda realizadas?						
Estrategia de búsqueda	Base de datos	Periodo (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información	
No	No	No	No	No	Si	
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión
Si		No		No		No
11. ¿Se aporta información para poder evaluar los datos y la información presentada?						
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica? (de la calidad de la bibliografía)	¿Describe el método de síntesis de los datos?	Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (p. ej. tablas de evidencia)			
No	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente			
¿Contexto?						
12. Análisis del contexto (Aplicable o no a cada ETS)						
¿Considera implicaciones médico legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas? Grupos de interés, pacientes		

				consumidores
No	Si	No	Si	No
Valoración final			Si	Parcialmente No
13. ¿Se discuten los resultados de la valoración?			X	
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?			X	
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?				X

### Reporte No 3:

Título de reporte	<i>Newer drugs for epilepsy in adults</i>
Institución que lo realizó	National Institute for Clinical Excellence- NHS
Año de realización	2004
Persona que diligenció este formato	César Augusto Forero Botero
Correo electrónico	caforerob@gmail.com

Lista de chequeo		Si	Parcialmente	No	
Preliminares					
1. ¿Se identifican los datos de contacto para solicitar más información?				X	
2. ¿Se identifican los autores del informe?		X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?			X		
4. ¿Se declara que el informe ha sido revisado externamente?				X	
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?		X			
¿Por qué?					
6. ¿Se describe la pregunta de política sanitaria planteada?				X	
7. ¿Se describe la pregunta de investigación planteada?			X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la revisión?			X		
9. ¿Se detalla la tecnología sanitaria empleada?		X			
¿Cómo?					
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda realizadas?					
Estrategia de búsqueda	Base de datos	Periodo (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información
No	No	No	No	No	Si
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Si		No		No	No
11. ¿Se aporta información para poder evaluar los datos y la información presentada?					
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica? (de la calidad de la bibliografía)	¿Describe el método de síntesis de los datos?	Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (p. ej. tablas de evidencia)		
No	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente		
¿Contexto?					
12. Análisis del contexto (Aplicable o no a cada ETS)					
¿Considera implicaciones médico legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas? Grupos de interés, pacientes consumidores	

No	Si	No	Si	No	
Valoración final			Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la valoración?			X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?			X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?				X	

*Tabla No 4. Descripción del cumplimiento de las características de los reportes HTA incluidos en la revisión*

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>	27	3
2	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>	26	5
3	<i>Newer drugs for epilepsy in adults</i>	8	15

Resultados:

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

1. *Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation*
  - 4 estudios investigaron al levetiracetam en terapia adjunta.
  - Se investigó la indicación como terapia adjunta en epilepsia refractaria parcial y generalizada, encontrando superioridad respecto a placebo.
  - Se encontraron 4 estudios que mostraron mejoría en escalas de calidad de vida respecto a placebo.
  - No hay estudios que lo comparen frente a anticonvulsivantes antiguos en monoterapia.
  - No hay estudios que lo comparen frente a otros anticonvulsivantes nuevos en monoterapia.
  - No hay estudios en poblaciones de ancianos, gestantes ni en discapacidad cognoscitiva.
  - La calidad de los reportes y heterogeneidad dificultó la evaluación de los efectos adversos.
  - Los anticonvulsivos nuevos probaron ser más efectivos y más costosos que continuar solo con el anticonvulsivante inicial.
  - Los anticonvulsivantes antiguos probaron ser más costo-efectivos en pacientes con nuevo diagnóstico de epilepsia.

2. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review*

- La evidencia es pobre y muy escasa en cuanto al uso de levetiracetam en niños, por lo cual no es posible hacer una recomendación definitiva; al momento de la revisión estaba en curso un estudio comparando levetiracetam contra placebo en epilepsia primaria generalizada.

3. *Newer drugs for epilepsy in adults*

- Los estudios comparando anticonvulsivantes nuevos y antiguos no encontraron diferencias significativas en relación a resultados con convulsiones (Proporción de personas libre de crisis, proporción con reducción de 50% en frecuencia de crisis, o tiempo hasta primera crisis) y el corto seguimiento dificultó la interpretación.
- El levetiracetam demostró una mejoría significativa en terapia combinada respecto a placebo a dosis de 3g/día
- El laboratorio productor de levetiracetam suministró un análisis de costo-efectividad estimando en £5300 el costo de una paciente libre de crisis adicional por año.

Las tablas 5 y 6 describen la extracción de información de los reportes y sus principales conclusiones

**Tabla No 5 Extracción de información**

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA			
		Indicación 1 (Adjunto en epilepsia refractaria)		Indicación 2 (Uso en niños)	
		Efectividad	Seguridad	Efectividad	Seguridad
1	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>	<p>Mejoría en proporción de pacientes libre de crisis Frente a placebo (RR)</p> <p>*Cereghino, 1000 mg/day 6.786, (95% CI: 0.648 to 72.188)                      *Cereghino, 3000 mg/day 15.990 (95% CI: 1.642 to 159.752)                      *Shorvon, 1000 mg/day 5.283 (95% CI: 0.836 to 33.841)                      *Shorvon, 2000 mg/day 2.113 (95% CI: 0.280 to 16.004)                      *Betts, 2000 mg/day 3.714 (95% CI: 0.589 to 24.226)                      *Betts, 4000 mg/day 2.053 (95% CI: 0.279 to 15.334)                      *Ben-Menachem, 3000 mg/day 8.12 (95% CI: 1.41 to 48.06)</p> <p>Mejoría en proporción de 50% de respondedores Frente a placebo (RR)</p> <p>*Cereghino, 1000 mg/day 6.786, (95% CI: 0.648 to 72.188)                      *Cereghino, 3000 mg/day 15.990 (95% CI: 1.642 to 159.752)                      *Shorvon, 1000 mg/day 5.283 (95% CI: 0.836 to 33.841)                      *Shorvon, 2000 mg/day 2.113 (95% CI: 0.280 to 16.004)                      *Betts, 2000 mg/day 3.714 (95% CI: 0.589 to 24.226)                      *Betts, 4000 mg/day 2.053 (95% CI: 0.279 to 15.334)                      *Ben-Menachem, 3000 mg/day 8.12 (95% CI: 1.41 to 48.06)</p>	La pobre calidad de la evidencia no permite sacar conclusiones claras		
2	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>			La poca evidencia del uso de levetiracetam en niños no permite sacar conclusiones claras	La pobre calidad de la evidencia no permite sacar conclusiones claras
3	<i>Newer drugs for epilepsy in adults</i>	50% reducción en frecuencia de crisis sin significancia estadística (Resultado general para todos los anticonvulsivantes)	La pobre calidad de la evidencia no permite sacar conclusiones claras		

**Tabla No 6 Conclusiones de HTA**

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA		
		Epilepsia refractaria en Adultos	Epilepsia en Niños	Monoterapia inicial en epilepsia en adultos
1	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>	Útil en tratamiento adjunto en epilepsia refractaria		No hay suficiente evidencia para sacar conclusiones respecto al levetiracetam en monoterapia frente a otros anticonvulsivantes
2	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic</i>		No ha suficiente evidencia para sacar conclusiones respecto al uso de levetiracetam en niños	

	review			
3	Newer drugs for epilepsy in adults	Útil en tratamiento adjunto en epilepsia refractaria		

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

- El levetiracetam puede ser usado en el manejo adjunto de epilepsias refractarias, donde ha demostrado ser superior a placebo.
- La evidencia en cuanto a seguridad frente a anticonvulsivantes antiguos y nuevos anticonvulsivantes es escasa.
- Aunque el levetiracetam está licenciado en pacientes con diagnóstico nuevo de epilepsia como adjunto no existen estudios con significancia estadística que lo comparen frente a otros anticonvulsivantes.
- Puede también usarse en caso de contraindicación o intolerancia a otros anticonvulsivantes, sin embargo esto no se ha corroborado por estudios epidemiológicos con significancia estadística

Las recomendaciones por efectividad y seguridad para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 7.

**Tabla No 7. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad.**

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	Fuente
1	Indicación 1	Incluir uso de levetiracetam en manejo adjunto de epilepsia refractaria	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>
2	Indicación 2	No incluir el levetiracetam en el manejo de epilepsia en niños por falta de evidencia	<i>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review</i>
3	Indicación 3	No incluir el levetiracetam en epilepsia de nuevo diagnóstico por falta de evidencia	<i>Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation</i>

## 6. Costo efectividad

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países:

1. J Wilby, A Kainth, N Hawkins, D Epstein, H McIntosh, C McDaid, A Mason, S Golder, S O'Meara, M Sculpher, M Drummond and C Forbes. *Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2005; Vol. 9: No. 15 (Appendix)*

El costo por paciente en terapia estándar sin incluir el costo de los medicamentos es £900, y el costo de levetiracetam como monoterapia estándar es de £1 595, según los reportes del laboratorio productor. La ICER (Razón de costo efectividad incremental) es £5 300 por paciente libre de convulsión por año en una cohorte hipotética de 100 pacientes.

2. *National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults. Disponible en [www.nice.org.uk/TA076guidance](http://www.nice.org.uk/TA076guidance).*

Según reportes del laboratorio, la ICER de levetiracetam es de £5 300 por individuo libre de convulsión por año.

La evaluación de Janssen-Cilag de la combinación de terapia antiepiléptica encontró que el topiramato en primera línea y el levetiracetam en segunda línea fueron dominantes sobre otras combinaciones de tratamientos.

## 7. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del levetiracetam exclusivamente en las siguientes indicaciones:

1. Pacientes adultos con epilepsia refractaria.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 8. Impacto sobre la UPC

La inclusión del levetiracetam para el tratamiento de pacientes adultos con epilepsia refractaria tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 1,99% y sobre la UPC del contributivo del 2,122% (Ver informe anexo).

## 9. Recomendaciones

Según la evidencia consultada el levetiracetam es útil en el tratamiento de epilepsia refractaria en pacientes adultos. No ha mostrado utilidad en población pediátrica. Se recomienda por tanto incluir las formas farmacéuticas sólidas en todas las concentraciones disponibles en el mercado (ver ficha técnica).

## 10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones

Para efectos de las estimaciones, se presentan las incidencias de epilepsia en la tabla 8. Estos datos de incidencia discriminados por grupo etáreo, se calcularon a partir de la prevalencia de epilepsia reportada para Colombia (10.3 personas con epilepsia por cada 1000 habitantes), la tasa de epilepsia refractaria (aproximadamente el 30%) y la información consignada en la Base de Datos Única de Afiliación (BDUA). La población que se estima será tributaria de esta tecnología para el 2011, es de 2705 pacientes en el régimen subsidiado y de 1922 en el contributivo para la indicación tratamiento de segunda línea en epilepsia refractaria (Para detalles del cálculo, ver anexo).

**Tabla 8 Estimaciones casos esperados de incidencia y prevalencia.**

Grupo Etario	Mujeres		Hombres	
	Casos Esperados Subsidiado	Casos Esperados Contributivo	Casos Esperados Subsidiado	Casos Esperados Contributivo
<1	0,00	0,00	0,00	0,00
1-4	0,00	0,00	0,00	0,00
5-9	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00	0,00	0,00
15-18	0,00	0,00	0,00	0,00
19-24	7408,94	5538,79	6631,12	5001,42
25-29	4653,95	5126,62	3902,38	4698,47
30-34	4045,55	4778,37	3348,37	4422,69

<b>35-39</b>	3834,28	4287,91	3159,78	4026,05
<b>40-44</b>	3760,56	4317,36	3164,13	3952,52
<b>45-49</b>	3411,16	4051,98	2998,04	3571,76
<b>50-54</b>	2766,70	3355,60	2532,76	2812,75
<b>55-59</b>	2184,30	2722,50	2123,74	2189,52
<b>60-64</b>	1750,74	2121,48	1679,55	1764,74
<b>65-69</b>	1485,80	1608,44	1404,91	1353,38
<b>70-74</b>	1307,82	1307,97	1181,37	1049,39
<b>75-79</b>	1052,44	947,85	908,09	712,81
<b>80 +</b>	1486,51	1151,43	1219,31	771,31

## 11. Bibliografía

1. J Wilby, A Kainth, N Hawkins, D Epstein, H McIntosh, C McDaid, et. Al Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2005; Vol. 9: No. 15
2. M Connock, E Frew, B-W Evans, S Bryan, C Cummins, A Fry-Smith, A Li Wan Po, J Sandercock. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. Health Technology Assessment 2006; Vol. 10: No. 7
3. National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults. Disponible en [www.nice.org.uk/TA076guidance](http://www.nice.org.uk/TA076guidance).
4. G. Pradilla, B. Vesga, F. León-Sarmiento, Grupo GENECO. "Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano". 2003. Revista Panamericana de Salud Pública. Vol. 14, No. 2, pág. 104-111.
5. Ver Chaisewikul R, PriviteraMD, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD001901. DOI: 10.1002/14651858.CD001901.

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA EL MICOFENOLATO DE MOFETILO**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen.....	3
2. Necesidad de la evaluación .....	3
3. Descripción de la tecnología.....	4
4. Evidencia e interpretación.....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad.....	9
6. Conclusiones del grupo de expertos.....	9
7. Bibliografía.....	9

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el Micofenolato de Mofetilo (MMF) y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para profilaxis del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante renal en terapia convencional y prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante hepático.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso de la Atorvastatina en el manejo de las dislipoproteinemias y en pacientes (mayores de 6 años) con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiaca coronaria. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA. Los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron en total 6 reportes HTA, de los cuales 3 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban el Micofenolato de Mofetilo (MMF) en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones.** Se recomienda una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Micofenolato al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación

La insuficiencia renal en etapa terminal (IRT/ ESRF por su nombre en inglés) se produce cuando los riñones ya no están en condiciones de funcionar, por lo que el paciente puede morir, y requiere de intervención bien sea con diálisis para toda la vida o un Trasplante de riñón. El trasplante renal es el tratamiento de elección para el ESRF, ya que, la calidad y duración de la vida son mejores que los logrados con diálisis a largo plazo.

El rechazo, agudo o crónico, sigue siendo una causa importante de la disfunción y pérdida del injerto. El rechazo agudo suele ocurrir en las primeras semanas después del trasplante. En la mayoría de los pacientes que experimentan un rechazo agudo, los agentes Inmunosupresores desempeñan un papel clave en la prevención de rechazo.

El objetivo principal de la inmunosupresión es promover la asimilación del injerto a través de la prevención del rechazo agudo, que es natural consecuencia del trasplante de tejidos de un individuo a otro. Sin embargo, agentes inmunosupresores son fármacos de gran alcance y para optimizar los resultados del trasplante su eficacia debe ser equilibrada contra la seguridad. Por lo tanto, ninguna toxicidad para el destinatario o el injerto, o ambos, debe reducirse al mínimo, al igual que su potencial para añadir los riesgos ya importante co-morbilidad de pacientes con insuficiencia renal.

### 3. Descripción de la tecnología

El micofenolato mofetilo es un profármaco del ácido micofenólico, preparado como el compuesto de micofenolato para aumentar la biodisponibilidad. Es un agente antiproliferativo que actúa mediante la inhibición de la biosíntesis de purina. El micofenolato está autorizado para el tratamiento inicial y de mantenimiento, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, para la profilaxis del rechazo de trasplantes alogénicos en pacientes que reciben trasplantes renales. Para adultos, el micofenolato mofetilo por vía oral debe suministrarse en las 72 horas después del trasplante. La dosis recomendada en pacientes con trasplante renal es de 1 g dos veces al día (dosis de 2 g al día). Para los pacientes con una superficie corporal de 01.25 a 01.05 m<sup>2</sup> se puede prescribir micofenolato mofetilo cápsulas con una dosis de 750 mg dos veces al día (dosis de 1,5 g al día).

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave "Mycophenolate" y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés).

Se encontraron 6 documentos de los cuales 1 fue excluido debido a que presentaba fecha de publicación mayor a 5 años (publicadas antes de 2005), 1 fue excluido debido a que se trataba de una publicación que evaluaban tecnologías diferentes al fármaco de interés o indicaciones no aprobadas por INVIMA, y uno más fue excluido debido a que estaba repetido o habían sido actualizadas. También se revisaron los siguientes criterios para posibles exclusiones: publicaciones en idiomas diferentes al inglés o el español, publicaciones financiadas por la industria farmacéutica y finalmente aquellos documentos que no correspondían a HTA. Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron en la revisión 3 documentos. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3

**Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones**

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención o tecnología	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No HTA excluidas por idioma	No reportes excluidos por no ser HTA	No. Final de HTA incluidos
6	1	1	0	1	0	0	3

**Tabla 3. Resumen de evidencia**

No.	Título	Agencia Realizadora	Año de Publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	A systematic review and economic model of the clinical and cost-effectiveness of immunosuppressive therapy for renal transplantation in	Health Technology Assessment	2006	Reino Unido	Ingles	Si	

	children						
2	Immunosuppressive therapy for renal transplantation in children and adolescents	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2006	Reino Unido	Ingles	Si	
3	Mycophenolate mofetil	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2006	Canadá	Ingles	No	Por indicación
4	Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study	Health Technology Assessment	2005	Reino Unido	Ingles	Si	
5	The clinical effectiveness and cost effectiveness of immuno-suppressive regimens for renal transplantation	Health Technology Assessment	2005	Reino Unido	Ingles	No	Actualizado
6	Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2004	Reino Unido	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad

## Resultados

De las 6 referencias obtenidas en la búsqueda inicial, 3 referencias cumplieron con los criterios preestablecidos y fueron incluidas y evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1), los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

**Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	A systematic review and economic model of the clinical and cost-effectiveness of immunosuppressive therapy for renal transplantation in children	22	9
2	Immunosuppressive therapy for renal transplantation in children and adolescents	6	25
3	Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study	24	7

**Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.**

Título del reporte								
Institución que lo realizó								
Año de realización								
Persona que diligencia este formato								
Correo electrónico								
LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
Preliminares								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								
2. ¿Se identifican los autores del informe?								
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								
¿Por qué?								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?								
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?								
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?								
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?								
¿Cómo?								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda		Bases de datos	Periodo (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información		
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?		
¿Contexto?								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
Valoración final						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?								
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?								
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?								

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

### Evidencia de eficacia

Un meta-análisis de Estudios de RCT (7 estudios RCT en adultos y 3 estudios Comparativos no aleatorizados, pediátricos) en adultos mostraron que el MMF [régimen la ciclosporina, MMF y esteroides (CMS)] reduce el rechazo agudo probado por biopsia (biopsy-proven acute rejection (BPAR)) de 1 año (RR 0.60, IC 95%: 0,47 a 0.76) en comparación con azatioprina (CAS). En los niños, el MMF parece mejorar de 1 año o más de acuerdo a la asimilación del injerto.

Un meta-análisis mostró una ventaja estadísticamente significativa a favor de MMF sobre la azatioprina en términos de menos episodios de rechazo agudo confirmado por biopsia en 1-año de seguimiento (RR 0.60, IC 95%: 0,47 a 0,76). Sin embargo, el meta-análisis no mostró una ventaja estadísticamente significativa del régimen basado en MMF en términos de asimilación del injerto o del paciente en el mismo punto de seguimiento.

Siete estudios RCT encontraron que el micofenolato mofetil (MMF) redujo la incidencia de rechazo agudo. No hubo diferencia significativa en la supervivencia del paciente o de pérdida del injerto a 1 año o 3 años de seguimiento. No parece haber diferencias en los perfiles de efectos secundarios de MMF y azatioprina (AZA). No se encontraron RCT que compararan MMF con azatioprina (AZA). Un RCT comparó micofenolato sódico (MPS) con MMF y no se observaron diferencias entre los dos fármacos en la tasa de rechazo agudo de 1 año, la asimilación del injerto, la supervivencia del paciente o el perfil de efecto secundario. Tres análisis de costo-efectividad en comparación MMF a la azatioprina, demostraron consistentemente que en un año después del trasplante, MMF puede ser un sustituto rentable para la azatioprina en la terapia de trasplante inmunosupresor inicial y de mantenimiento renal (por ejemplo, los costos incrementales de Can 14268 dólares por injerto años adquirida y los costos incrementales de Can \$ 50,717 por AVAC)

### **Efectos adversos**

Los eventos adversos más frecuentes que conducen a la interrupción de la medicación fueron los trastornos gastrointestinales, sin embargo la diferencia no es clínicamente significativa entre los diferentes grupo que se observaron.

Otro evento adverso reportado es el aumento en el nivel de infección por Citomegalovirus con MMF. El nivel de abandono debido a eventos adversos no fue diferente a la de adultos tratados con azatioprina.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes basados en MMF y los basados en azatioprina observados al año de seguimiento en cuanto a las tasas de síndrome linfoproliferativo post-trasplante y los retiros por los eventos adversos. La incidencia de DMPT y la hiperlipidemia no fue informada, pero las tasas de infección por CMV fueron mayores con el tratamiento de MMF (RR 1,43; 95%: 1,02 a 2,01).

En 2009 la Food and Drug Administration emitió una alerta sanitaria informando sobre la aparición de casos de aplasia pura de células rojas en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las diferentes evaluaciones de tecnología en cada una de las indicaciones evaluadas.

**Tabla 5. Conclusiones de las HTA**

No.	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA
1	A systematic review and economic model of the clinical and cost-effectiveness of immunosuppressive therapy for renal transplantation in children	<p>profilaxis del rechazo agudo del injerto (INMUNOSUPRESOR)</p> <p>En general, en comparación con un régimen de ciclosporina, azatioprina y esteroides, los nuevos agentes inmunosupresores (Basiliximab, daclizumab, micofenolato de Mofetilo o de sodio, tacrolimus y sirolimus) consistentemente reducen la incidencia de rechazo agudo a corto plazo mediante biopsia. Sin embargo, la evidencia del impacto sobre los efectos secundarios, la pérdida del injerto a largo plazo, el cumplimiento y la calidad general relacionada con la salud de la vida es limitada. El costo-efectividad incremental de Micofenolato de Mofetilo (MMF) frente a azatioprina, aunque también es sensible a los parámetros del modelo, era poco atractivo. Hay una necesidad particular de RCTs para evaluar el uso de MMF, MPS y daclizumab para el trasplante renal en los niños puesto que tal evidencia no existe en la actualidad.</p>
2	Immunosuppressive therapy for renal transplantation in children and adolescents	No se encontraron RCT que comparen los tratamientos basados en Micofenolato de Mofetilo (MMF) con los basados en azatioprina en niños receptores de trasplante renal.
3	Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study	<p>Los medicamentos inmunosupresores más reciente (basiliximab, daclizumab, tacrolimus y Micofenolato de Mofetilo (MMF) redujo consistentemente la incidencia en el rechazo agudo a corto plazo (1 año) en comparación con la terapia inmunosupresora convencional. El uso independiente de basiliximab, daclizumab, tacrolimus y MMF se asoció con una reducción similar absoluta en la tasa de rechazo agudo de 1 año (aproximadamente 15%). En el diseño de ensayos futuros deben considerarse con vistas a los efectos de las drogas en particular a los grupos de trasplante renal, sobre todo el de riesgo en personas mayores y los niños. No hay pruebas aleatorias para MMF en comparación con azatioprina en los niños. MMF reduce los 6 y 12 meses la tasa de BPAR en comparación con azatioprina. Aunque hubo algunas pruebas de una mejora en la supervivencia del paciente y la pérdida del injerto con MMF a los 3 años, esta mejora no fue estadísticamente significativa. tres análisis de costo-efectividad en comparación MMF a la azatioprina. Resultados demostrado consistentemente que en un año después del trasplante, MMF puede ser un sustituto rentable para la azatioprina en la terapia de trasplante renal como inmunosupresor inicial y de mantenimiento.</p>

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad.

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS
1	profilaxis del rechazo agudo del injerto (INMUNOSUPRESOR)	La evidencia sobre la eficacia y la seguridad del uso del Micofenolato para las indicaciones aprobadas en Colombia, sugiere que la ventaja terapéutica y perfil de seguridad presentado por este medicamento no es significativamente superior al de otros inmunosupresores.

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Micofenolato al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Noviembre 0 de 2010.
2. Yao G, Albon E, Adi Y, Milford D, Bayliss S, Ready A, Raftery J, Taylor RS. A systematic review and economic model of the clinical and cost-effectiveness of immunosuppressive therapy for renal transplantation in children. Health Technology Assessment 2006; 10(49): 1-194
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Immunosuppressive therapy for renal transplantation in children and adolescents. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2006: 48
4. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. Health Technology Assessment 2005; 9(21): 1-194
5. Centre for Reviews and Dissemination. <http://www.crd.york.ac.uk/>
6. Food and Drug Administration, Medwatch. Myfortic (mycophenolic acid). Fecha de publicación: 3 de septiembre de 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm181306.htm>. Fecha de consulta: 24 de septiembre de 2010.

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DEL  
MISOPROSTOL**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	13
6. Costo efectividad .....	14
7. Conclusiones del grupo de expertos .....	14
8. Impacto.....	14
9. Recomendaciones.....	15
10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones.....	15
11. Bibliografía.....	16

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria del Misoprostol y evaluar la pertinencia de inclusión dentro del Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 de acuerdo a resultados de seguridad y efectividad.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del Misoprostol. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. Las búsquedas fueron realizadas en *Database of Abstract of Reviews of Effects DARE, Health Technology Assessment Database de International Network of Agencies for Health Technology Assessment INAHTA* por medio del motor de búsqueda *Centre for Reviews and Dissemination CRD York*.

**Resultados.** Se encontraron 13 HTA de los cuales se excluyeron 6 debido a que evaluaban una intervención diferente a la de interés y 3 se excluyeron por fecha anterior al 2005. De los 4 HTA incluidos 2 se encontraron en idioma diferente al inglés o español, por lo cual se revisó el resumen en inglés.

**Conclusiones.** Se sugiere incluir en el sistema el misoprostol con la indicación de interrupción del embarazo, para el manejo médico del aborto.

## 2. Necesidad de la evaluación

Para la terminación del embarazo en el primer trimestre, previo al manejo quirúrgico es necesaria la maduración cervical para prevenir laceraciones cervicales, hemorragia y perforación uterina. La maduración cervical puede realizarse bioquímicamente con el uso de prostaglandinas. En el segundo trimestre del embarazo es necesaria la dilatación cervical e inducción del trabajo de parto para la terminación de la gestación. El trabajo de parto puede inducirse con la administración de oxitocina, prostaglandinas, análogos de prostaglandinas y con maniobras mecánicas. La oxitocina tiene la desventaja de la alta tasa de falla cuando el cérvix no es favorable para la inducción. En estas circunstancias es cuando las preparaciones con prostaglandinas han probado ser benéficas.

El misoprostol es un análogo de prostaglandina E1 con propiedades uterotónicas y de maduración cervical que ha demostrado ser efectivo en el primero, segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evaluación de esta tecnología en salud es necesaria debido a la ausencia de medicamentos en el POS que tengan como indicación la interrupción del embarazo, esta tecnología se encuentra contemplada en la norma técnica para la interrupción voluntaria del embarazo del Ministerio de la Protección Social.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
33	Misoprostol	Medicamento	Inducción de aborto	Inducción de aborto	13

### 3. Descripción de la tecnología

El Misoprostol, análogo de prostaglandina E1, se comercializa en tabletas de 25, 50, 100 y 200 µg. Se absorbe de forma adecuada vía oral e intravaginal. Tiene metabolismo hepático principalmente y sus efectos adversos principales son fiebre, diarrea y dolor abdominal. La literatura en ginecología y obstetricia soporta su uso en la terminación del embarazo, hemorragia postparto e inducción del trabajo de parto. Aprobado por la U.S. Food and Drug Administration e INVIMA. No se encontraron alertas de farmacovigilancia específicas en Colombia.

### 4. Evidencia e interpretación

Metodología:

Las búsquedas de la evidencia fueron realizadas en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR) y la base de datos DARE por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue "misoprostol". El resultado de la búsqueda fue de 13 documentos que valoraban tecnología de la salud, 3 de ellos fueron excluidos debido a presentar fecha de publicación mayor a 5 años y 6 por analizar una intervención diferente. Los resultados de la búsqueda y las razones de exclusión se describen en la Tabla 2.

Los documentos HTA que cumplían con los criterios de búsqueda fueron publicados en el año 2009 en Noruega, 2005 Dinamarca, 2007 Canadá y 2004 Malasia (esta última se incluyó pese a que presentaba una fecha anterior a 2005. En la Tabla 3. Se resume la evidencia).

Tabla 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. Final de HTA incluidos
13	3	0	6	0	4

Tabla 3. Resumen de la evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	<i>Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding</i>	NIHR Health Technology Assessment programme	2007	Reino Unido	Inglés	No	3
2	<i>Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis</i>	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2006	Estados Unidos	Inglés	No	3
3	<i>Misoprostol for induction of labour</i>	Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)	2009	Noruega	Noruego	Si	
4	<i>The clinical- and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastro-intestinal bleeding</i>	NIHR Health Technology Assessment programme	2007	Reino Unido	Inglés	No	3
5	<i>A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling</i>	NIHR Health Technology Assessment programme	2006	Reino Unido	Inglés	No	3
6	<i>Medical versus surgical first trimester abortion - a health technology assessment</i>	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA)	2005	Dinamarca	Danés	Si	
7	<i>Gastroduodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions</i>	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2004	Canadá	Inglés	No	1,3
8	<i>Misoprostol in pregnancy</i>	Malaysian Health Technology Assessment Unit (MHTAU)	2004	Malasia	Inglés	Si	
9	<i>Gastro-duodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions</i>	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2003	Canadá	Inglés	No	1,3

10	<i>Misoprostol in pregnancy</i>	<i>Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS)</i>	2003	Malasia	Inglés	No	1
11	<i>Management of prolonged pregnancy</i>	<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	2002	Estados Unidos	Inglés	No	1
12	<i>Misoprostol for birth induction</i>	<i>Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)</i>	2006	Noruega	Noruego	No	1,2
13	<i>Misoprostol for Incomplete Abortion or Inevitable Miscarriage</i>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2007	Canadá	Inglés	Si	

<b>Motivos de exclusión:</b>	1. Fecha de publicación: Previo a enero de 2005. Si o existe alguna evaluación posterior, se considera la inclusión del reporte.
	2. Idioma: diferente a Español o inglés.
	3. Diferente intervención: se evalúa una intervención diferente a la de interés.
	4. Diferente indicación: se evalúa la intervención en una indicación diferente a la aprobada para Colombia (INVIMA).
	5. Entidad financiadora: industria farmacéutica.

## Resultados

Las referencias incluidas fueron revisadas y evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA. El HTA *Misoprostol for induction of labour*, presenta de manera adecuada 12 de los 15 criterios descritos por la INAHTA. Ver tablas 4 y 5.

**Tabla 4. Lista de chequeo para informes de evaluación de tecnologías sanitarias**

Título del reporte		<i>Misoprostol for induction of labour</i>					
Institución que lo realizó		<i>Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)</i>					
Año de realización		2009					
Persona que diligencia este formato		Luisa Fajardo					
Correo electrónico		<a href="mailto:luisambernal@gmail.com">luisambernal@gmail.com</a>					
<b>LISTA DE CHEQUEO</b>					Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>							
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?				x			
2. ¿Se identifican los autores del informe?				x			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?				x			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?							x
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?							x
<b>¿Por qué?</b>							
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?				x			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?				x			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?					x		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?				x			
<b>¿Cómo?</b>							
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?							
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información		
X	X	X	x	x			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión	
X		X		x		X	
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?							
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?				
X	x	X	X				
<b>¿Contexto?</b>							
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).							
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?			
Si	no	Si	no	no			
<b>Valoración final</b>					Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?				x			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?				x			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?				x			

El HTA Medical versus surgical first trimester abortion - a health technology assessment, presenta de manera adecuada 13 de los 15 criterios descritos por la INAHTA

Título del reporte	Medical versus surgical first trimester abortion - a health technology assessment
Institución que lo realizó	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA)
Año de realización	2005
Persona que diligencia este formato	Luisa Fajardo
Correo electrónico	<a href="mailto:luisambernal@gmail.com">luisambernal@gmail.com</a>

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						x		
2. ¿Se identifican los autores del informe?						x		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						x		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								x
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								x
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						x		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						x		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						x		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						x		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
X	X	X	X	x				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión			
X		X		x	X			
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?		
X		x		X		x		
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?		¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?		¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?
Si		si		Si		si		No
<b>Valoración final</b>						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						x		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						x		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						x		

El HTA Misoprostol f in pregnancy, presenta de manera adecuada 12 de los 15 criterios descritos por la INAHTA

Título del reporte	<i>Misoprostol in pregnancy</i>
Institución que lo realizó	<i>Malaysian Health Technology Assessment Unit (MHTAU)</i>
Año de realización	2004
Persona que diligencia este formato	Luisa Fajardo
Correo electrónico	<a href="mailto:luisambernal@gmail.com">luisambernal@gmail.com</a>

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						x			
2. ¿Se identifican los autores del informe?						x			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						x			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								x	
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								x	
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						x			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						x			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						x			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						x			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
X	X	X	x	x					
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
No		No		no	no				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?						
X	no	no	no						
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
Si	Si	Si	si	No					
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?							x		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?							x		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?							x		

El HTA *Misoprostol for Incomplete Abortion or Inevitable Miscarriage*, presenta de manera adecuada 13 de los 15 criterios descritos por la INAHTA

Título del reporte	<i>Misoprostol for Incomplete Abortion or Inevitable Miscarriage</i>
Institución que lo realizó	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>
Año de realización	2007
Persona que diligencia este formato	Luisa Fajardo
Correo electrónico	luisambernal@gmail.com

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						x		
2. ¿Se identifican los autores del informe?						x		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						x		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								x
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								X
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						x		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						x		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						x		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						x		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
X	X	X	x	x				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión			
No		No		No	no			
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?					
X	no	no	si					
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?				
Si	no	Si	si	No				
<b>Valoración final</b>						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						x		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						x		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						x		

Los resultados presentados en la Tabla 5 muestran la calidad de los documentos incluidos en la presente revisión valorados mediante la lista de chequeo.

**Tabla 5. Frecuencia de aciertos lista de chequeo INAHTA.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
3	<i>Misoprostol for induction of labour</i>	12	3
6	<i>Medical versus surgical first trimester abortion - a health technology assessment</i>	13	2
8	<i>Misoprostol in pregnancy</i>	12	3
13	<i>Misoprostol for Incomplete Abortion or Inevitable Miscarriage</i>	13	2

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

El HTA *Misoprostol for induction of labour*, incluyó revisiones sistemáticas, estudios parcialmente aleatorizados comparando el aborto médico y quirúrgico y estudios de costoanálisis, los resultados de efectividad y seguridad se presentan en la tabla 6.

El HTA *Medical versus surgical first trimester abortion - a health technology assessment*, incluyó revisiones sistemáticas, se realizó la búsqueda en *Cochrane Library*, *CRD* y *Ovid Medline* y *Embase*. Se evaluó la calidad de todas las publicaciones, además se evaluó la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones de los resultados seleccionados. Se encontraron 419 estudios en la búsqueda, de ellos 26 relevantes y 5 revisiones sistemáticas cumplieron los criterios de inclusión.

En el HTA *Misoprostol in pregnancy* se realizó una búsqueda de efectividad y eficacia del misoprostol en aborto se encontraron 240 abstracts, y 23 artículos fueron revisados.

En el HTA *Misoprostol for Incomplete Abortion or Inevitable Miscarriage*, se encontró una revisión de *Cochrane* conducida por Neilson et al en 2006, en la que se comparó el misoprostol con el manejo quirúrgico, placebo o expectante para las pérdidas fetales antes de 24 semanas. Se encontraron además otros 4 ensayos clínicos que también se incluyeron.

En las tablas No 6 y 7 se resumen las conclusiones de las evaluaciones de tecnología incluidas y las indicaciones hechas por los autores de las mismas.

**Tabla 6. Conclusiones de las HTA evaluadas**

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA	
		Indicación 1	
		Efectividad	Seguridad
3	<i>Misoprostol for induction of labour</i>	El misoprostol vaginal y oral fué tan efectivo como la dinoprostona en inducer el trabajo de parto dentro de 24 h pero con un aumento de los eventos adversos. Para la administración sublingual y bucal del misoprostol la cantidad de datos es limitada y no se puede concluir sobre eficacia y	La seguridad es más sensible a la dosis de misoprostol que la eficacia.
6	<i>Medical versus surgical first trimester abortion - a health technology assessment</i>	La eficacia del aborto medico y quirúrgico es alta. Después de ambos procedimientos, sin embargo las mujeres que presentan un aborto incompleto necesitan de una intervención quirúrgica. Hay evidencia fuerte que la tasa de éxito primaria (abortos completos sin necesidad de una intervención quirúrgica posterior) es más alta después del aborto quirúrgico (98%) que del aborto	El riesgo de un evento adverso que amenace la vida es mínimo después del aborto médico o quirúrgico. Los pocos eventos adversos serios están relacionados con la instrumentación del útero y con la anestesia general. Hay evidencia moderada que soporta una mayor tasa de prescripciones de antibióticos por sospecha o certeza de infecciones después del aborto quirúrgico (8-12%) que del médico (1-5%).
8	<i>Misoprostol in pregnancy</i>	La evidencia sugiere que en el primer trimestre el misoprostol es un agente efectivo para la maduración cervical previa al aborto quirúrgico. También es efectivo en evacuar el útero en abortos retenidos. Hay evidencia limitada que soporte sul uso en abortos incompletos y como abortivo. Para abortos del segundo trimestre no hay suficiente evidencia de la efectividad del misoprostol como madurador cervical. Sin embargo hay evidencia suficiente de su efectividad en la terminación del embarazo y también de su costo efectividad. En el tercer trimestre hay evidencia suficiente de la efectividad del misoprostol oral para la inducción del trabajo de parto. Sin embargo no se tienen los datos sobre las dosis óptimas.	Hay estudios que encuentran una asociación entre el uso del misoprostol en el intento de aborto y el síndrome de Mobius en el recién nacido, hay una necesidad de estudios controlados grandes para confirmar o no esta asociación. Hay evidencia que demuestra que los regímenes orales de misoprostol resultan en una inaceptable alta incidencia de complicaciones tales como hiperestimulación uterina y posiblemente ruptura uterina. No hay suficientes ensayos clínicos para evaluar los resultados maternos y perinatales.
13	<i>Misoprostol for Incomplete Abortion or Inevitable Miscarriage</i>	El tratamiento de la falla temprana del embarazo antes de las 24 semanas (aborto inevitable, aborto espontáneo y muerte fetal o embrionaria) con misoprostol vaginal es una aproximación segura y aceptable como una tasa de éxito del 84% de expulsión completa para el día 8.	

Tabla 7 indicaciones del misoprostol realizadas por los autores.

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA	
		Terminación del embarazo	Inducción del trabajo de parto
3	<i>Misoprostol for induction of labour</i>		Útil en inducción del trabajo de parto con aumento de frecuencia de eventos adversos
6	<i>Medical versus surgical first trimester abortion - a health technology assessment</i>	Útil en la terminación del embarazo.	
8	<i>Misoprostol in pregnancy</i>	Maduración cervical antes de aborto quirúrgico en primer trimestre. Útil en la terminación del embarazo en segundo trimestre	Útil en inducción del trabajo de parto en tercer trimestre
13	<i>Misoprostol for Incomplete Abortion or Inevitable Miscarriage</i>	Útil en la terminación del embarazo antes de 24 semanas	

### 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

De acuerdo a los resultados de efectividad y seguridad, según los HTA evaluados, el misoprostol en presentación de tabletas de 25 a 200 µg es un medicamento útil para la terminación del embarazo, en primero segundo y tercer trimestre y por lo tanto se sugiere incluir en el POS. No se recomienda su uso para la inducción del trabajo de parto en gestaciones viables debido a la alta tasa de eventos adversos fetales. En la tabla 8 se resumen las indicaciones de uso.

Tabla 8. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	Fuente
Interrupción del embarazo	Se sugiere incluir en el sistema. En las actas del INVIMA publicadas hasta el 21/10/2010 no se encontraba incluida esta indicación	<i>Medical versus surgical first trimester abortion - a health technology assessment, Misoprostol in pregnancy, Misoprostol for Incomplete Abortion or Inevitable Miscarriage</i>
Inducción del trabajo de parto en feto viable	No se sugiere incluir en el sistema por alta tasa de eventos adversos con esta indicación	<i>Misoprostol for induction of labour</i>

## 6. Costo efectividad

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países que soportan la decisión final.

1. *Christina Rørby, Lisbeth Nilas, Rikke Juul Larsen, Helle Wallach Kildemoes, Jørgen Folkersen. Medicinsk versus kirurgisk 1. trimester abort - en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005.*

El régimen médico (mifepristone 200mg + misoprostol 0.8mg) con seguimiento, incluyendo una muestra de sangre en el hospital y un chequeo clínico del médico general es mas costo efectivo que el aborto quirúrgico en anestesia general. Desde el punto de vista del hospital el aborto médico en casa es más costo efectivo que el aborto médico en el hospital, pero menos costo efectivo desde el punto de vista de la sociedad. Ofrecer los dos procedimientos probablemente sea menos costo efectivo que ofrecer uno solo.

2. *Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia. Misoprostol in pregnancy. Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS); 2003*

Schaub (1995) en un experimento clínico aleatorizado comparó misoprostol vs. Sulprostone como agentes de maduración cervical antes de la evacuación quirúrgica, encontrando que los costos fueron más bajos usando misoprostol.

Hughes et al (1996) en un ensayo clínico aleatorizado además encontró que tratar los abortos incompletos del primer trimestre fue más barato cuando se uso misoprostol.

Un ECA en Kuala Lumpur Hospital (Eng, 1997) comparó al efectividad y la costo efectividad del misoprostol comparado con gemeprost como un inductor del aborto en el segundo trimestre.

Dickinson (1998) encontró una ventaja de costo farmacéutico de 200 veces cuando se utilizó misoprostol intravaginal comparado contra gemeprost.

Otros autores han encontrado que es más barato usar misoprostol que usar análogos de prostaglandinas (Jain, 1994; Lalley, 2001; Wridht- Francis, 1998).

## 7. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del misoprostol tabletas de 25 a 200 mcg, en la siguiente indicación:

1. Interrupción del embarazo.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 8. Impacto

La inclusión del misoprostol para la interrupción del embarazo tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,007% y sobre la UPC del contributivo del 0,007%. Ver informe anexo.

## 9. Recomendaciones

Según la evidencia consultada el misoprostol en tableta vaginal de 25 a 200 mcg, es útil para la terminación del embarazo, en primero, segundo y tercer trimestre y por lo tanto se sugiere incluir en el POS.

## 10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones

En la tabla 9 se reúnen los datos de la incidencia de casos de aborto por misoprostol a dosis de 800 mcg, se utilizó la población reportada en la Base de Datos Unica de Afiliación (BDUA) clasificada por sexo, grupo etario y régimen de afiliación (subsidiado y contributivo). El panel de expertos aprueba utilizar 0,77/1000 como tasa de incidencia por aborto en las mujeres en edad fértil de la población colombiana.

La inclusión del misoprostol para la interrupción del embarazo tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,01% y sobre la UPC del contributivo del 0,01%.

Actualmente en Colombia existen las siguientes presentaciones comerciales disponibles (14):

MARCA	FORMA(S) FARMACÉUTICAS(S)	CONCENTRACION	VIA DE ADMON	TITULAR DEL REGISTRO	REG SAN
<b>CYTOPROS 25 UG TABLETA VAGINAL</b>	TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO	25mcg	Vaginal	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A	INVIMA 2010M-0011305
<b>CYTOPROS 100 UG TABLETA VAGINAL</b>	TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO	100mcg	Vaginal	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A	INVIMA 2010M-0011307
<b>CYTIL V 50 MCG TABLETAS RANURADAS VAGINALES</b>	TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO	50mcg	Vaginal	TECNOQUIMICAS S.A.	INVIMA 2010M-0011274
<b>MISOPROS V 50 MCG TABLETAS RANURADAS VAGINALES</b>	TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO	50mcg	Vaginal	GRUPO FARMACEUTICO COLOMBIANO LTDA. GRUFARCOL LTDA.	INVIMA 2010M-0011136
<b>MISOPROS V 200 MCG TABLETAS RANURADAS</b>	TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO	200mcg	Vaginal	GRUPO FARMACEUTICO COLOMBIANO LTDA. GRUFARCOL LTDA.	INVIMA 2010M-0010857
<b>INDUSTOL 200 UG TABLETA VAGINAL</b>	TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO	200mcg	Vaginal	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A	INVIMA 2010M-0011306

Tabla 9. Casos esperados de Aborto con Misoprostol

Grupo Etario	Casos Esperados Subsidiado	Casos Esperados Contributivo
<1	0,00	0,00
1-4	0,00	0,00
5-9	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00
15-18	7887,06	4692,27
19-24	9231,20	6901,08
25-29	5798,62	6387,54
30-34	5040,57	5953,63
35-39	4777,33	5342,54
40-44	4685,49	5379,24
45-49	4250,15	5048,58
50-54	0,00	0,00
55-59	0,00	0,00
60-64	0,00	0,00
65-69	0,00	0,00
70-74	0,00	0,00
75-79	0,00	0,00
80 +	0,00	0,00

## 11. Bibliografía

1. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. Health Technol Assess 2007 Dec; 11(51): 1-164.
2. Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Comparative Effectiveness and Safety of Analgesics for Osteoarthritis. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Sep.
3. The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. Misoprostol for induction of labour. Report number 3 – 2009.
4. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, et al. The clinical- and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. NIHR Health Technology Assessment programme 2007.
5. Brown T J, Hooper L, Elliott R A, Payne K, Webb R, Roberts C, et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modeling. NIHR Health Technology Assessment programme 2006; 10(38): 1-420.

6. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Medical versus surgical first trimester abortion - a health technology assessment. Danish Health Technology Assessment; 2005 - grant funded projects 5 (6)
7. Rostom A, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J. Gastroduodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2004 Technology Overview Issue 12.
8. Malaysian Health Technology Assessment Unit. Misoprostol in pregnancy. Malaysian Health Technology Assessment Unit (MHTAU); 2004.
9. Rostom A, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J. Gastro-duodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2003 Technology Report Issue 38.
10. Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia. Misoprostol in pregnancy. Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS); 2003.
11. Myers E R, Blumrick R, Christian A L, Datta S, Gray R N, Kolimaga J T, et al. Management of prolonged pregnancy. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2002 Evidence Report/Technology Assessment 53.
12. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. Misoprostol for birth induction. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC); 2006.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Misoprostol for Incomplete Abortion or Inevitable Miscarriage. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2007.
14. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DEL  
MONTELUKAST SÓDICO**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	5
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	16
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	17
7. Bibliografía.....	17

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el Montelukast y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para el tratamiento del asma.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), y revisiones sistemáticas que dieran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso de Montelukast en el tratamiento del asma. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA y DARE; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron en total 4 documentos que evaluaban la efectividad y/o seguridad del Montelukast en niños y adolescentes y en adultos con asma moderado. De estos fueron seleccionados e incluidos 3 documentos que cumplieron con los criterios de inclusión: un reporte HTA y 2 revisiones sistemáticas.

**Conclusiones.** Se recomienda una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Montelukast sódico al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes(1). De acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA), su definición es la *“inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares. La inflamación crónica causa un aumento asociado en la hiperreactividad de la vía aérea que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento”* (2).

El manejo habitual del asma incluye tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Las metas del tratamiento farmacológico del asma corresponden al control de los síntomas (síntomas nocturnos y el asma inducida por el ejercicio), mejorar la función pulmonar, prevenir la crisis con el menor número de efectos adversos. Los dos antagonistas de los receptores de los leucotrienos (LTRA, por sus siglas en inglés) Montelukast y zafirlukast son medicamentos para el tratamiento de asma crónico o recurrente en niños mayores de 6 años (para montelukast) y 12 años (para zafirlukast) (3). En el presente informe se valora la efectividad y seguridad del Montelukast en el tratamiento del asma frente a otros tratamientos.

La pregunta de investigación se esquematiza en la tabla 1.

**Tabla 1. Pregunta de investigación.**

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Montelukast	Medicamento	1. Está indicado en niños de 6 a 14 años de edad para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos. 2. Para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles a la aspirina y para la prevención de la bronco constricción inducida por ejercicio. 3. Para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (estacional y perenne)	1. Asma	1
ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por RS	No. de RS* encontrados
1	Montelukast	Medicamento	1. Está indicado en niños de 6 a 14 años de edad para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos. 2. Para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles a la aspirina y para la prevención de la bronco constricción inducida por ejercicio. 3. Para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (estacional y perenne)	1. Asma	3

\* RS: se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas debido a la escasa evidencia encontrada en HTA.

### 3. Descripción de la tecnología

El montelukast es un fármaco antagonista de los receptores de los leucotrienos o antileucotrienos. Montelukast bloquea la acción de sustancias como el leucotrieno C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub> actuando sobre el receptor CysLT<sub>1</sub> a nivel de los pulmones y bronquios, uniéndose a él. Ello reduce la broncoconstricción causada por los leucotrienos y resulta en menor inflamación. Debido a su modo de operación, no es útil para el tratamiento de ataques asmáticos agudos, y no tiene la capacidad de interactuar con otras medicinas como la teofilina.

Se ha descrito su acción terapéutica en el asma bronquial, y para el alivio de alergias anuales. Por lo general se administra en dosis de una vez por día, mientras que su homólogo zafirlukast es tomada dos veces al día; también tiene como homólogo el pranlukast.

Una publicación originaria de Suecia (4) incluye los reportes de los desordenes psiquiátricos durante el tratamiento con Montelukast en niños (menores de 18 años) de un periodo de 10 años (1998- 2007). Un total de 48 reportes de desordenes psiquiátricos fueron hallados, los más frecuentes fueron: pesadillas (n = 15), ansiedad inespecífica (n= 11), agresividad (n= 11), desordenes del sueño (n=10), insomnio (n=3), irritabilidad (n=3), alucinaciones(n=3), hiperactividad (n=3) y desordenes de personalidad (n=2). El 48% de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento se presentaron en niños con edades de 3 años o menores. Los autores indican que las reacciones adversas debido al medicamento pueden ocurrir al tratar a los niños con Montelukast. Sin embargo, aún se requiere de investigaciones que establezcan la magnitud de este problema.

#### 4. Evidencia e interpretación

Metodología:

La búsqueda de la evidencia fue realizada en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR) y la base de datos DARE (the Database of Abstracts of Reviews of Effects) por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue "Montelukast". El resultado de la búsqueda fue de 1 HTA publicado en octubre del 2001 (este documento se incluyó aun con fecha de publicación mayor a 5 años). Con el fin de ampliar la búsqueda e incluir evidencia más reciente se incluyeron revisiones sistemáticas; en esta búsqueda se hallaron 3 revisiones sistemáticas, una producto de la colaboración Cochrane publicada en el año 2009 (5) y la otra generada por autores latinoamericanos (3). una de las revisiones fue excluida por presentar una indicación diferente. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3

**Tabla 2. Resultado de la Búsqueda de la evidencia y exclusiones**

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente	No. HTA excluidos por diferente	No. Final de HTA incluidos
1	0	0	0	0	1
No. de RS* encontrados	No. RS* excluidas por fecha	No. RS* excluidas por idioma	No. RS* excluidas por diferente	No. RS* excluidas por diferente	No. Final de RS* incluidas
3	0	0	0	1	2

**Tabla 3. Resumen de la evidencia.**

No.	Título	Agencia realizadora	Tipo de publicación	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	The challenges of early assessment: leukotriene receptor antagonists	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment/Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Sante (CCOHTA)	HTA	2001	Canada	Inglés	Si	No aplica
2	The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis	Archives of Disease in Childhood - DARE	RS*	2010	Chile/Uruguay	Inglés	Si	No aplica
3	Leukotriene receptor antagonist for prolonged non-specific cough in	The Cochrane Library	RS*	2010	Australia	Inglés	No	4
4	Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma	The Cochrane Library	RS*	2009	Reino Unido/Canada	Inglés	Si	No aplica
<b>Motivos de</b>		1. Fecha de publicación: Previo a enero de 2005. Si o existe alguna evaluación posterior, se considera la inclusión del						
		2. Idioma: diferente a Español o						
		3. Diferente intervención: se evalúa una intervención diferente a la de						
		4. Diferente indicación: se evalúa la intervención en una indicación diferente a la aprobada para Colombia						
		5. Entidad financiadora: industria farmaceutica.						
		RS* Revisión sistemática						

Verificación de cumplimiento de estándares para reportes HTA y revisiones sistemáticas con lista de Chequeo:

El HTA analizado (The challenges of early assessment: leukotriene receptor antagonists), presenta de manera adecuada 5 de los 15 criterios descritos por la INAHTA. La revisión sistemática The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild - moderate asthma: results of a systematic review with meta – analysis cumplió 6/7 aciertos y la revision Long - acting beta 2 - agonists versus anti - leukotrienes as add - on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Review) cumplió con la totalidad de los criterios Ver tablas 4, 5, 6 y 7.

## Tablas 4,5 y 6. Lista de chequeo para informes de evaluación de tecnologías sanitarias (Plantilla INAHTA) y revisiones sistemática (Plantilla SIGN)

Título del reporte	The challenges of early assessment: leukotriene receptor antagonists
Institución que lo realizó	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment/Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Sante (CCOHTA)
Año de realización	2001
Persona que diligencia este formato	Licet Villamizar Gómez
Correo electrónico	<a href="mailto:lvillamizarg@yahoo.com">lvillamizarg@yahoo.com</a>

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								X	
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								X	
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?							X		
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?							X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?							X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?							X		
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
Si	Si	Si	Si	si	Si				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
si		Si		Si	Si				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?						
Si	No	no	Parcialmente						
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
No	No	No	Parcialmente	Parcialmente					
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?							X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?							X		



## Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses

### Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)

Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;(Issue 4. Art. No.: CD003137.DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub3.).

### Guideline topic:

No aplica

### Key Question No:

Indicación: Asma

Checklist completed by: Licet Villamizar Gómez

## SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

In a well conducted systematic review		In this study this criterion is::	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	<b>Well covered</b> Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.2	A description of the methodology used is included.	<b>Well covered</b> Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.3	The literature search is sufficiently rigorous to identify all the relevant studies.	<b>Well covered</b> Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.4	Study quality is assessed and taken into account.	<b>Well covered</b> Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.5	There are enough similarities between the studies selected to make combining them reasonable.	<b>Well covered</b> Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? Code ++, +, or -	++
2.2	If coded as +, or - what is the likely direction in which bias might affect the study results?	No aplica

## SECTION 3: DESCRIPTION OF THE STUDY Please print answers clearly

3.1	What types of study are included in the review? (Highlight all that apply)	<b>RCT</b> CCT      Cohort Case-control      Other
3.2	How does this review help to answer your key question? <i>Summarise the main conclusions of the review and how it relates to the relevant key question. Comment on any particular strengths or weaknesses of the review as a source of evidence for a guideline produced for the NHS in Scotland.</i>	Si, responde a la pregunta de eficacia (exacerbaciones, pruebas de función pulmonar, síntomas y calidad de vida ) y seguridad (eventos adversos) y las pérdidas de adicionar diariamente LABA (Agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción rápida) o LTRA (antagonistas de los receptores de los leucotrienos) en pacientes asmáticos sintomáticos que requieren CI. Ver tabla de matriz de resultados.



## Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses

### Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)

Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child 2010;95:365-70.

### Guideline topic:

No aplica

**Key Question No:** Indicación en niños de 6 a 14 años de edad para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos.

Checklist completed by: Licet Villamizar Gómez

### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted systematic review</i>		<i>In this study this criterion is::</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	<b>Well covered</b> Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.2	A description of the methodology used is included.	<b>Well covered</b> Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.3	The literature search is sufficiently rigorous to identify all the relevant studies.	Well covered <b>Adequately addressed</b> Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.4	Study quality is assessed and taken into account.	Well covered <b>Adequately addressed</b> Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.5	There are enough similarities between the studies selected to make combining them reasonable.	<b>Well covered</b> Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable

### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? Code ++, +, or –	++
2.2	If coded as +, or – what is the likely direction in which bias might affect the study results?	

### SECTION 3: DESCRIPTION OF THE STUDY *Please print answers clearly*

3.1	What types of study are included in the review? (Highlight all that apply)	<b>RCT</b> Case-control	CCT Other	Cohort
3.2	How does this review help to answer your key question?  <i>Summarise the main conclusions of the review and how it relates to the relevant key question. Comment on any particular strengths or weaknesses of the review as a source of evidence for a guideline produced for the NHS in Scotland.</i>	Si, el estudio compara la eficacia de Corticosteroide Inhalados versus montelukast en niños escolares y adolescentes con asma persistente leve-moderado. Ver tabla de matriz de resultados.		

En la tabla No 7 se presenta un resumen que describe el cumplimiento de las características de los reportes valorados de acuerdo al número de aciertos en las listas de chequeo.

**Tabla 7. Frecuencia de aciertos lista de chequeo INAHTA/ SIGN.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO
1	The challenges of early assessment: leukotriene receptor antagonists	5	10 (incluidos el cumplimiento)
No.	Título RS	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO
1	The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild - moderate asthma: results of a systematic review with meta - analysis	6	1
2	Long - acting beta 2 - agonists versus anti - leukotrienes as add - on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma	7	0

### Resultados:

La descripción de las principales características y resultados de efectividad y seguridad de los estudios incluidos se describe a continuación:

### PRIMER DOCUMENTO

El HTA *The challenges of early assessment: leukotriene receptor antagonists* (6) tiene como objetivo comparar la eficacia y seguridad de los antileucotrienos (LTRA) comparados con corticosteroides inhalados (CI) en el tratamiento de asma crónico o recurrente de leve a moderado. Indica cuatro tipos de tratamiento con diferentes resultados clínicos. Ver tabla No. 8.

**Tabla 8. Tipos de tratamiento y resultados clínicos HTA**

Tipos de tratamiento	Resultados clínicos
LTRA vs. CI	Pruebas de función pulmonar Respuesta a las exacerbaciones de asma
LTRA + CI vs. Placebo + CI (manteniendo las dosis originales de CI).	Número de exacerbaciones que requieren el uso de corticosteroides
LTRA + CI vs. Placebo + Incremento de CI	Número de exacerbaciones que requieren el uso de corticosteroides
CI + LTRA (con el fin de disminuir la dosis de CI) vs. Placebo + CI (manteniendo la dosis original de CI).	Porcentaje de cambio basal en el mantenimiento de dosis de corticosteroides inhalados y/o dosis final de corticosteroide inhalado.
Evento adverso	Vasculitis eosinofílica Enzimas hepáticas elevadas

LTRA ( antileucotrienos)

CI (Corticosteroides inhalados)

Los autores incluyen un total de 8 estudios relacionados con Montelukast: 6 de LTRA vs. CI, 1 de LTRA + CI vs. Placebo + CI (manteniendo las dosis originales de CI), y el restante CI + LTRA (con el fin de disminuir la dosis de CI) vs. Placebo + CI (manteniendo la dosis original de CI). Se describe las características de la intervención, pero no reportan los resultados de cada estudio en los desenlaces clínicos propuestos.

Finalmente, los autores indican que debido a la escasa evidencia de LTRA en relación con CI es necesario esperar nuevas investigaciones que permitan realizar una evaluación adecuada.

## **SEGUNDO DOCUMENTO**

Long-acting beta2-agonist versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma (5).

**Introducción.** Los LTRA y los Agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción rápida (LABA, por sus siglas en inglés) son agentes que pueden ser considerados como terapia adicional a los Corticosteroides Inhalados (CI).

**Objetivo.** Comparar la eficacia (exacerbaciones, pruebas de función pulmonar, síntomas y calidad de vida) y seguridad (eventos adversos) y las pérdidas de adicionar diariamente LABA o LTRA en pacientes asmáticos sintomáticos que requieren CI.

**Metodología.** Se incluyeron ensayos clínicos controlados en adultos y niños con asma recurrente.

**Resultados.** De un total de 15 ensayos clínicos controlados 11 fueron combinados (6300 pacientes con obstrucción aérea moderada) agregados. 9 incluían tratamiento con Montelukast. Como resultado principal se obtuvo que el riesgo relativo de exacerbación cuando LABA + CI comparado con Montelukast + CI fue de 0,83(IC al 95% de 0,71 a 0,97). En la tabla 9 se indican los resultados de los desenlaces clínicos secundarios.

**Tabla 9. Desenlaces clínicos secundarios Long-acting beta2-agonist versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma (5).**

Desenlace clínico secundario	Terapias comparadas	Medida : Estimador	Diferencia estadísticamente significativa
PEF mañana	Salmeterol + CI (2484 pacientes) versus montelukast + CI (2484 pacientes)	DPP: 15,59 L/min (IC AL 95% de 12,93 a 18,26).	Si
PEF tarde	LABA +IC (1635 pacientes) versus montelukast + CI (1624 pacientes)	DPP:12,40 L/min (IC AL 95% de 9,24 a 15,57).	Si
FEV1	LABA+ICS versus Montelukast+ICS	DPP:0.08 L; 95% CI: 0.06 to 0.11	Si
Porcentaje de días libres de rescate	LABA+ICS versus Montelukast+ICS	DPP:6.83% ; 95% CI: 3.70 to 9.97	Si
U so de medicación de rescate	LABA+ICS versus Montelukast+ICS	DPP:-0.37 puffs/día; 95% CI -0.56 to -0.19).	Si
Cambio basal global en la calidad de vida(a may or puntaje mejor)	LABA+ICS versus Montelukast+ICS	DPP: 0.09; 95% CI 0.03 to 0.16	Si
Cambio basal de días libres de síntomas	LABA+ICS versus Montelukast+ICS	DPP: 5.42% ; 95% CI 1.8 to 9.05	Si
Cambio basal de la escala de síntomas nocturnos (a may or puntaje peor resultado)	LABA+ICS versus LTRA+ICS	Solo un estudio	No
Cambio basal de la escala de síntomas diarios (a may or puntaje peor resultado)	LABA+ICS versus Montelukast+ ICS	DPE: -0.17; 95% CI: -0.24 to -0.10	Si
Cambio basal de número de despertar nocturno por semana	LABA+ICS versus Montelukast+ICS	DPP: -0.16; 95% CI: -0.26 to -0.05	Si
Pérdida por cualquier razón	LABA+ICS versus Montelukast+ ICS	RR: 0.86; 95% CI: 0.74 to 0.97	Si
Pérdida debido a efectos adversos	LABA+ICS versus LTRA+ICS	RR 1.02; 95% CI 0.80 to 1.32	No
Pérdida debido a pobre control del asma/ exacerbación	LABA+ICS versus LTRA+ICS	RR 0.87; 95% CI 0.49 to 1.56	No
Pérdida debido a una o más exacerbaciones que requieren hospitalización	LABA+ICS versus Montelukast+ICS	RR 1.31; 95% CI: 0.58 to 2.98,	No
Eventos adversos severos	LABA+ICS versus Montelukast+ICS.	RR: 1,32 (IC 0.98 – 1.79)	No
M uertes	LABA+ICS versus LTRA+ICS	Solo un estudio	No
Eventos cardiovasculares	LABA+ICS versus Montelukast+ICS	RR 1.09; 95% CI: 0.77 to 1.52.	No
Osteopenia/osteoporosis	LABA+ICS versus LTRA+ICS	RR 0.56; 95% CI: 0.12 to 2.63	No
Eventos adversos generales	LABA+ICS (2731) versus Montelukast+ICS (2751)	RR: 1.03 (0,99 a 1,07)	No
Satisfacción del tratamiento	LABA+ICS versus Montelukast+ICS	RR 1.09; 95% CI: 1.05 to 1.14	si
Cambio basal de eosinófilos séricos ( x 10e9/L)	Montelukast+ICS versus LABA+ICS	DPP 0.04; 95% CI: 0.02 to 0.05	si
DPP: Diferencia de promedios ponderada			
DPE: Diferencia de promedios estandarizada			
RR: Riesgos relativos			

## TERCER DOCUMENTO

Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child 2010;95:365-70.

**Objetivo.** Comparar la eficacia de CI versus montelukast en niños escolares y adolescentes con asma persistente leve-moderado.

**Metodología.** Inclusión de ensayos clínicos controlados publicados de 1996 hasta noviembre de 2009 con un mínimo de 4 semanas de CI versus montelukast y de CI versus montelukast + CI. Las bases de datos usadas Medline (Fecha límite: Enero de 1966 a noviembre de 2009), embase (Fecha límite: Enero de 1980 a noviembre de 2009) y el Cochrane Controlled Trials Register.

**Desenlace principal:** asma exacerbado que requieren corticosteroides sistémicos.

**Desenlaces secundarios:** función pulmonar, perdidas/ días de hospitalización debido a corticosteroides sistémicos, cambio en el puntaje de síntomas, días libres de rescate de medicación, uso de albuterol efectos adversos y adherencia.

**Resultados:**

Se incluyeron 18 estudios (n=3757). 13 estudios de CI versus montelukast, 3 CI versus montelukast + CI y 2 CI versus montelukast versus CI + montelukast.

Los niños tratados con CI presentan una función pulmonar más alta y unos parámetros clínicos (uso de albuterol, puntaje de síntomas, días libres de rescate de medicación, pérdidas debido a corticosteroides sistémicos) versus montelukast.

No se presentó diferencia significativa en los resultados primarios o secundarios cuando el Montelukast fue adicionado a los CI versus los CI solos, sin embargo, este análisis está basado en 2 estudios. Los pacientes que recibieron CI mostraron un riesgo significativamente más bajo para corticosteroides sistémicos que aquellos con Montelukast RR 0,83 IC AL 95% 0,72 a 0,96, p= 0,01. (7 estudios). La tabla 10 describe los desenlaces clínicos secundarios.

Tabla 10. Desenlaces clínicos secundarios The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child 2010;95:365-70.

Corticosteroides inhalados vs. Montelukast			
Desenlace clínico secundario	No. de pacientes	Medida	Estimador
Función pulmonar final	2692	Diferencia de promedios ponderada	2.07 (IC al 95% 1.20 a 2.94)
Promedio de cambio en función pulmonar basal	2736	Diferencia de promedios estandarizada	0.17 (IC al 95% 0.02 a 0.33)
PEF final mañana	915	Diferencia de promedios estandarizada	0.19 (IC al 95% 0.06 a 0.32)
Promedio de cambio en uso de albuterol basal	1823	Diferencia de promedios estandarizada	0.34 (IC al 95% 0.16 a 0.53)
Promedio de cambio en puntaje de síntoma basal	575	Diferencia de promedios estandarizada	0.18 (IC al 95% 0.01 a 0.34)
Promedio de días libres de rescate	1904	Diferencia de promedios estandarizada	0.16 (IC al 95% 0.07 a 0.25)
Incidencia de eventos adversos	1767	Riesgo relativo	0.98 (IC al 95% 0.86 a 1.11)
Hospitalización debido a exacerbaciones asmáticas	533	Riesgo relativo	0.33 (IC al 95% 0.03 a 3.15)
Conteo final de eosinófilos	1183	Diferencia de promedios estandarizada	0.22 (IC al 95% -0.11 a 0.55)
Pérdidas por todas las causas	3017	Riesgo relativo	0.82 (IC al 95% 0.69 a 0.98)
Pérdidas debido a exacerbación del asma	680	Riesgo relativo	0.73 (IC al 95% 0.36 a 1.48)
Adherencia al tratamiento	1998	Riesgo relativo	1.00 (IC al 95% 0.98 a 1.02)

Corticosteroides inhalados vs. Corticosteroides inhalados más Montelukast			
Desenlace clínico secundario	No. de pacientes	Medida	Estimador
Función pulmonar final	188	Diferencia de promedios ponderada	-0.73 (IC al 95% 6.65 a - 5.18)
Promedio de cambio en función pulmonar basal	610	Diferencia de promedios estandarizada	-0.09 (IC al 95% 0.07 a - 0.25)
PEF final mañana	590	Diferencia de promedios estandarizada	-0.35 (IC al 95% 0.34 a - 1.04)
Promedio de cambio en uso de albuterol basal	493	Diferencia de promedios estandarizada	0.45 (IC al 95% 1.16 a - 0.26)
Promedio de cambio en puntaje de síntoma basal	63	Diferencia de promedios estandarizada	0.20 (IC al 95% 0.69 a - 0.30)
Efectos adversos	547	Riesgo relativo	1.03 (IC al 95% 0.86 a 1.25)
Conteo final de eosinófilos	547	Diferencia de promedios estandarizada	-0.11 (IC al 95% 0.06 a - 0.27)
Pérdidas por todas las causas	651	Riesgo relativo	0.91 (IC al 95% 0.41 a - 1.69)
Pérdidas debido a exacerbación del asma	43	Riesgo relativo	0.32 (IC al 95% 0.01 a 7.42)
Adherencia al tratamiento	547	Riesgo relativo	1.00 (IC al 95% 0.97 a - 1.03)

En la tabla No 11 se resume la información de efectividad y seguridad extraída de la evaluación de tecnología y las revisiones sistemáticas incluidas, y en la tabla No 12 se presentan las conclusiones de cada uno de los estudios.

**Tabla 11. Extracción de la información**

ID	Título HTA/ RS	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA	
		Indicación 1.Asma	
		Efectividad	Seguridad
1	The challenges of early assessment: leukotriene receptor antagonists	No reportan	No reportan
2	The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild - moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis	<b>Resultado principal.</b> Los pacientes que recibieron Corticosteroides inhalados mostraron un riesgo significativamente más bajo para corticosteroides sistémicos que aquellos con Montelukast RR 0,83 IC AL 95% 0,72 a 0,96, p= 0,01. (7 estudios).	<b>Corticosteroides inhalados versus Montelukast.</b> Evento adverso (n=1767). Riesgo relativo 0,98 (IC al 95% 0,86 a 1.11). Ver otros desenlaces de seguridad en la tabla adjunta. <b>Corticosteroides inhalados versus corticosteroides inhalados más Montelukast.</b> Evento adverso (n=547). Riesgo relativo 1,03 (IC al 95% 0,86 a 1.25). Ver otros desenlaces de seguridad en la tabla adjunta.
3	Long - acting beta 2 - agonists versus ant - leukotrienes as add - on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Review)	<b>Resultado principal.</b> El riesgo relativo de exacerbación al comparar agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción rápida más corticosteroides inhalados con Montelukast más corticosteroides inhalados fue de 0,83(IC al 95% de 0,71 a 0,97). Los resultados secundarios se presentan a continuación.	Eventos adversos (5 estudios). Al comparar agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción rápida más corticosteroides inhalados con Montelukast más corticosteroides inhalados se presenta un RR de 1.32 (IC al 95% 0.98 a 1.79). Ver otros desenlaces de seguridad en la tabla adjunta.

**Tabla 12. Matriz de indicaciones**

ID	Título HTA / RS	CONCLUSIONES DE HTA	
		Indicación 1. Asma	
1	The challenges of early assessment: leukotriene receptor antagonists	Debido a la escasa evidencia de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos en relación con Corticosteroides Inhalados es necesario esperar nuevas investigaciones que permitan realizar una evaluación adecuada (Conclusión año 2001).	
2	The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild - moderate asthma: results of a systematic review with meta analysis	El meta-análisis presento en niños escolares y adolescentes (n= 3757) con asma persistente leve-moderado que los Corticosteroides Inhalados fueron significativamente mejores que el montelukast en la prevención de la exacerbación grave de asma (requerimiento de corticosteroides sistémicos) y en la mejoría de función pulmonar y el control del asma.  Los datos son insuficientes para determinar si la adición de Montelukast a los CI mejoran los resultados.	
3	Long - acting beta 2 - agonists versus ant leukotrienes as add - on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Review)	En adultos asmáticos con obstrucción de la vía aérea moderada y reversible a pesar de las dosis bajas de CI (Corticosteroides Inhalados) , la adición de LABA (Agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción rápida) a CI comparada a la adición de LTRA (antagonistas de los receptores de los leucotrienos) reduce el riesgo de exacerbación con tratamiento de más de 12 a 48 semanas desde 11% a 9%.  Al comparar los LTRA con los LABA en el tratamiento con CI se presenta una mejoría en las pruebas de función pulmonar, días libres de síntomas, el uso de rescata de agonistas B2, síntomas, despertar nocturno, y calidad de vida, aunque se puede discutir que la magnitud de estas diferencias es pequeña.  La evidencia puede soportar el uso tanto LABA y LTRA en adición a los CI, sin embargo, existe mayor mejoría con el uso de LABA.  La combinación de LABA + CI en un solo dispositivo permite presentar mayor efectividad y posible seguridad que el uso de dispositivos separados comparado con los LTRA y CI.  La incorporación de Montelukast al tratamiento con corticoides inhalados mejora el control del asma leve a moderado, pero la adición de Montelukast parece menos eficaz que la adición de un beta 2-agonista de acción prolongada, a medio plazo.	

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones en términos de efectividad clínica se presentan en la tabla No13.

**Tabla 13. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad**

No	INDICACIÓN	CONCLUSIONES PARA COLOMBIA	Fuente
1	Asma niños /adolescentes	No se sugiere la inclusión en el sistema de Montelukast para niños escolares y adolescentes debido a que la evidencia indica que existe mejoría significativa al ser tratados con corticosteroides inhalados para disminuir el requerimiento de corticosteroides sistémicos.	The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild - moderate asthma: results of a systematic review with meta - analysis
2	Asma moderado en adultos	En pacientes adultos con asma moderado tratados con dosis bajas de corticosteroides inhalados no se sugiere adicionar a esta terapia Montelukast, debido a que se presentan mejores resultados cuando se adiciona agonistas beta 2 adrenérgicos de acción rápida.	Long - acting beta 2 - agonists versus ant - leukotrienes as add - on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Review)

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del Montelukast sódico al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía.

- (1) SEPAR, SEAIC, SEORL, semFYC, SEMERGEN, SEMG, et al. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. gess 2009.
- (2) Servicio vasco de Salud. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. GINA 2008.
- (3) Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child 2010;95:365-70.
- (4) Wallerstedt S, Brunlof G, Sundstrom A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. Pharmacoepidemiology and drug safety 2009;18(9):858-64.
- (5) Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;(Issue 4. Art. No.: CD003137.DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub3.).
- (6) Schachter HM, Kovesi T, Ducharme F, Langford S, Clifford T, Moher D. The Challenges of Early Assessment: Leukotriene Receptor Antagonist. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2001. Report No.: 19.

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE pH  
METRIAS ESOFAGICAS**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	11
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	12
7. Bibliografía.....	12

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria de la Ph-metría y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para el diagnóstico de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE).

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso de la Ph-metría para el diagnóstico de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA y DARE; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron en total 4 reportes HTA, de los cuales dos reportes cumplían con los criterios de inclusión establecidos y comparaban los monitores de pH-metría esofágica tradicionales vs. Semifijos y sin intubación nasal.

**Conclusiones.** Se recomienda una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión de la pH-metría esofágica al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación

La enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) es un desorden marcado por heterogeneidad de síntomas, severidad y diferentes opciones de tratamiento. En la ERGE se incluyen a los pacientes expuesto a la esofagitis como consecuencia del reflujo gastroesofágico (1). En pacientes con presentaciones inusuales o dificultad para tratar las manifestaciones de la ERGE es necesario monitorizar el pH esofágico. La prueba de pH-metría esofágica requiere 24 horas de seguimientos (en dispositivos semifijos, 48 horas). Sin embargo, no existe una prueba diagnóstica estándar para el ERGE (2). De acuerdo con guías de práctica clínica la pH-metría está indicada para investigar la presencia de reflujo en pacientes que no responden al tratamiento empírico y presentan una endoscopia negativa y en aquellos pacientes que no demuestran lesiones de esofagitis (1;3). La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

**Tabla 1. Pregunta de investigación.**

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	pH metría esofágica	Intervención	Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE)	4

### 3. Descripción de la tecnología

La pH-metría esofágica ambulatoria de 24 horas es el método para determinar la exposición ácida del esófago y para conocer si los síntomas están relacionados con el reflujo. Sin embargo, su sensibilidad no permite que se considere como prueba de oro. La pH-metría esofágica ambulatoria no está indicada en los pacientes con ERGE que responden al tratamiento empírico ni el pacientes esofagitis diagnosticadas por endoscopia (Nivel de evidencia 3b) (1). Por el contrario, se indica en pacientes que no responden al tratamiento y la endoscopia es negativa (Nivel de evidencia 3b).

Otras indicaciones de pH-metría ambulatoria, son: examen previo y posterior a cirugía antirreflujo, Pacientes con síntomas atípicos (dolor torácico, manifestaciones respiratorias y de ORL).

### 4. Evidencia e interpretación

Metodología:

La búsqueda de la evidencia fue realizada en las bases de datos del programa *Health Technology Assessment* (HTA) que hace parte del *National Institute for Health Research* (NIHR). La segunda base consultada fue DARE por medio del buscador de la Universidad de York. El término incluido fue “ pH monitoring”. El resultado de la búsqueda fue de 4 documentos que valoraban tecnología de la salud en pH-metrías esofágicas, sin embargo, 2 reportes fueron excluidos debido a que uno indicaba conflictos de interés y el otro analizaba una intervención diferente. Los resultados de la búsqueda se describen en la tabla 2.

**Tabla 2. Resultados de la Búsqueda y exclusiones**

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente	No. HTA excluidos por conflicto de	No. HTA excluidos por diferente	No. Final de HTA incluidos
4	0	0	1	1	0	2

Uno de los HTA elegidos fue realizado por NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) en el año 2006 (4) y Blue Cross Blue Shield Association (BCBS) (2), organización americana que publica sus resultados igualmente en el año 2006. (Tabla 3. Resumen de la evidencia).



## Resultados

De las 4 referencias obtenidas en la búsqueda inicial, 2 referencias cumplieron con los criterios preestablecidos y fueron incluidas y evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA. El número de criterios positivos para el HTA NICE y BCBS fue de 6 y 9, respectivamente. Ver tablas 4,5 y 6.

**Tabla 4. Lista de chequeo para informes de evaluación de tecnologías sanitarias**

Título del reporte	Catheterless oesophageal pH monitoring
Institución que lo realizó	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
Año de realización	2006
Persona que diligencia este formato	Licet Villamizar Gómez
Correo electrónico	<a href="mailto:lvillamizarg@yahoo.com">lvillamizarg@yahoo.com</a>

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?							X	
2. ¿Se identifican los autores del informe?								X
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								X
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?							X	
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Si	Si	Si	si	Si	No			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión			
Si		Si		Si	No			
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?				
Si	No		No	Si				
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?				
No	No	No	No	No				
<b>Valoración final</b>						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?								X
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?								X

Título del reporte	Special report: wireless esophageal pH monitoring
Institución que lo realizó	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)
Año de realización	2006
Persona que diligenció este formato	Licet Villamizar Gómez
Correo electrónico	<a href="mailto:lvillamizarg@yahoo.com">lvillamizarg@yahoo.com</a>

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								X	
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								X	
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X			
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						x			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?							x		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						x			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
Si	Si	Si	si	Si	Si				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
Si		Si		Si	Si				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?					
Si	No		No	Si					
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
No	No	No	No	No					
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						x			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?								X	

**Tabla 6. Frecuencia de aciertos lista de chequeo INAHTA.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Catheterless oesophageal pH monitoring	6	9 (6 no - 3 parciales)
2	Special report: wireless esophageal pH monitoring	9	6 (4 no - 2 parciales)

El HTA de BCBS (*Special report: wireless esophageal pH monitoring*) (2) tiene como objetivo comparar la pH-metría tradicional versus la pH-metría semifija.

La búsqueda de literatura la realizan en la base de datos de MEDLINE hasta marzo de 2006. Para los pH-metría semifija se realizó búsqueda de artículos con quienes comercializan los monitores de pH-metría.

## **Resultados**

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

### **Condiciones técnicas monitores semifijos vs. Monitores tradicionales**

6 estudios independientemente describen porcentajes para la localización del dispositivo, monitorización exitosa para 24 y 48 horas en más de un 95%.

### **Evaluación de tolerabilidad y comodidad de los monitores semifijos vs. Monitores tradicionales**

Tanto los métodos y medición de la evaluación son disimiles entre los estudios. Un estudio corresponde a un estudio observacional (Satisfacción general p: 0.001) y un estudio aleatorizado (Satisfacción general p: 0.023), los cuales indican que los monitores semifijos indican una mayor satisfacción que los monitores tradicionales.

### **Sensibilidad y especificidad**

De un estudio observacional (44 voluntarios sanos y 41 pacientes) con ERGE indicó un umbral diagnóstico de 5,3%. Los datos de sensibilidad y especificidad comparando grupos con diagnóstico de ERGE, endoscopia positiva y endoscopia negativa se presentan en el cuadro adjunto (ver tabla 8 más adelante).

### **Uso simultaneo de monitores tradicionales y monitores semifijos**

Dos estudios realizan comparación de los monitores, sin embargo, uno de ellos no presenta análisis de concordancia y el otro estudio indica una concordancia de 0.87 en las primeras 24 horas en 40 pacientes diagnosticados con ERGE.

### **Comparación de 24 horas versus 48 horas**

Dos reportes de caso analizan el porcentaje de pruebas positivas a las 24 y 48 horas. En un estudio de 121 pacientes, midiendo la ERGE con el porcentaje de tiempo pH menor a 4 y punto de corte de 5,33% fue de 50% y 62%, a las 24 y 48 respectivamente. El otro estudio (n=190), el resultado fue de 44% y 54%, a las 24 y 48 horas.

En el reporte de HTA de NICE (4) comparan monitores tradicionales versus monitores para pacientes con intolerancia a la intubación nasal. Se incluyeron 6 estudios con diversos diseños: ensayo clínico controlado (1), estudio clínico (los pacientes son su propio control), estudio clínico no controlado (1) y tres series de caso. Por esta razón, no fue posible para los autores combinar los estudios.

### **Eficacia**

Del estudio clínico controlado la frecuencia de síntomas de ERGE fue similar en los dos tipos de monitores. El puntaje de calidad de vida general (SF 36) fue similar. Al comparar la disponibilidad de los pacientes para repetir la prueba si esta fuera necesaria fue de 88% y 48% para los monitores sin intubación nasal versus tradicional, respectivamente.

En el estudio clínico (los pacientes son su propio control, n=33) indicó que los episodios de reflujo se registraron en un 41% con ambos monitores, 52% por el monitor tradicional y 7% por el monitor sin intubación nasal. Concordancia de episodios de reflujo: 0.76.

En el ensayo clínico no controlado (voluntarios sanos), monitores sin intubación registraron un promedio de 37,9 episodios de reflujo versus 69,8 episodios en los monitores tradicionales (diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0,05$ ).

Uno de los ensayos clínicos comparan 48 voluntarios sanos con 27 pacientes con ERGE con un punto de corte de 5,3% y 48 horas de prueba la sensibilidad registró 64,9% y especificidad 94,8%.

### Seguridad

No hay datos de seguimiento posterior a la prueba (24 horas).

En la tabla 7. Se registran los datos de eficacia y seguridad de manera resumida, la siguiente tabla 8 compara los resultados de sensibilidad y especificidad de 2 tipos de prueba de monitorización de pH-esofágico.

**Tabla 7. Extracción de la información**

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA	
		Indicación 1. Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	
		Efectividad	Seguridad
1	Special report: wireless esophageal pH monitoring	<p><b>Sensibilidad y especificidad.</b> Estudio observacional (Ver tabla adjunta).</p> <p><b>Uso simultaneo de monitores tradicionales y semifijos.</b> Concordancia: 0.87 primeras 24 horas (est. observacional)</p> <p><b>24 horas versus 48 horas. Punto de corte 5,33%:</b> 24 horas: 50% y 44%, 48 horas: 62% y 54% (Dos reportes de caso)</p>	No reportan
2	Catheterless oesophageal pH monitoring	<p><b>Sensibilidad y especificidad.</b> Punto de corte 5,3%, 48 horas de prueba: 64,9% y 94,8%, respectivamente.</p> <p><b>Uso simultaneo de monitores tradicionales y semifijos.</b> Concordancia: 0.76, Ensayo clínico.</p> <p><b>Promedio de episodios de reflujo:</b> 37,9 (monitores sin intubación) , 69,8 (monitores tradicionales), <math>p &lt; 0,05</math>, Ensayo clínico controlado (voluntarios sanos)</p>	<p>Dolor toraxico en monitores sin intubación nasal: Serie de casos: 5%, Dos estudios clínicos: 33% y 36%:</p> <p>Dolor toraxico en monitores sin intubación nasal vs. Monitores tradicionales: 60% versus 24% , <math>p = 0,01</math> (Ensayo clínico controlado)</p> <p>Dificultades al digerir en monitores sin intubación nasal vs. Monitores tradicionales: 36% versus 68%, <math>p = 0,024</math> (Ensayo clínico controlado)</p> <p>Retorno laboral durante la prueba en monitores sin intubación nasal vs. Monitores tradicionales: 58% versus 11%, <math>p = 0,049</math> (Ensayo clínico controlado)</p> <p>Disponibilidad de los padres de pacientes entre los 6 a 19 años, para realizar la prueba nuevamente, si fuera necesario, fue de 94% al utilizar los monitores sin intubación nasal. Los 12 pacientes que previamente usaron el monitor tradicional preferirían usar el monitor sin intubación nasal.</p>

Tabla 8. Comparación de sensibilidad y especificidad de monitores de pH esofágicos

Sensibilidad y especificidad monitores semifijos (estudio observacional)

Grupos Comparados	Periodo de observación	% Sensibilidad	% Especificidad
<b>Grupo ERGE vs. Control</b>	2 días	64.9	94.8
	Primer día	67.5	84.5
	Peor día	83.8	84.5
<b>Grupo endoscopia negativa ERGE vs. Control</b>	2 días	78.3	94.8
	Primer día	73.9	84.5
	Peor día	100	84.5
<b>Grupo endoscopia positiva ERGE vs. Control</b>	2 días	35.7	94.8
	Primer día	57.1	84.5
	Peor día	57.1	84.5

Comparación de monitores 24 versus 48 horas de monitorización

Estudio	Número pacientes	Medición de ERGE	%Positivo de la prueba 24 horas	Metodo usado a las 48 Horas	%Positivo de la prueba del dato a las 48 Horas
<b>Praskash</b>					
<b>Todos</b>	121	% tiempo pH<4, punto de corte	50%	peor de 2 días	62%
<b>Sintomas Típicos</b>	67	% tiempo pH<4, punto de corte	65%	peor de 2 días	80%
<b>Sintomas Atípicos</b>	54	% tiempo pH<4, punto de corte	35%	peor de 2 días	50%
<b>Tseng</b>	190	Johnson DeMeester >14.7	49%	dato de 48 horas	61%
	190	% tiempo pH<4, punto de corte	44%	peor de 2 días	54%

En la tabla 9 se resumen las indicaciones y conclusiones de las organizaciones NICE y BCBS.

**Tabla 9. Matriz de indicaciones.**

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA	
		Indicación 1. Enfermedad de Reflujo gastroesofágico	
1	Special report: wireless esophageal pH monitoring	Los monitores semifijos producen medidas adecuadas del ácido esofágico en una alta proporción de los casos, sin embargo, el número relativamente pequeño de casos reportados no permiten estimar las complicaciones adversas serias.C1	
		En general, los monitores semifijos son más confortables que los monitores tradicionales.	
		Es necesario establecer apropiados umbrales diagnósticos con el fin de comparar los monitores tradicionales y fijos.	
		Ningún estudio establece que los monitores semifijos sean superiores a los monitores tradicionales en relación con la ERGE. No hay evidencia que soporte el uso de los monitores semifijos en la mejoría de los resultados de salud.	
2	Catheterless oesophageal pH monitoring	Los monitores sin intubación nasal pueden ser apropiados en niños y otros pacientes que no toleran los monitores tradicionales.	

### 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 10.

**Tabla No 10. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad**

No.	INDICACIÓN	CONCLUSIONES PARA COLOMBIA	Fuente
1	Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE)	La evidencia no es concluyente al comparar los diferentes tipos de monitores de pH-esofágico (tradicional vs. Semifijo o sin intubación nasal)	Catheterless oesophageal pH monitoring
		La indicación de la pH-metría esofágica se focaliza en pacientes que no responden al tratamiento empírico para ERGE y que su endoscopia es negativa.	Special report: wireless esophageal pH monitoring Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Fernández J, Martínez G, et al. Guía de Práctica clínica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Gastroenterol Hepatol 2002;25(2):85-110.

## **6. Conclusiones del grupo de expertos**

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión de la pHmetría esofágica al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## **7. Bibliografía**

- (1) Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Fernández J, Martínez G, et al. Guía de Práctica clínica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Gastroenterol Hepatol 2002;25(2):85-110.
- (2) Special report: Wireless Esophageal pH Monitoring. Blue Cross Blue Shield Association 2006.
- (3) Bodger K, Trudgill N. Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. BSG Guidelines in Gastroenterology 2006;1-10.
- (4) National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of catheterless oesophageal pH monitoring. 2006.

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE PREGABALINA**

**Reporte desarrollado por:**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

DOCUMENTO PARA DISCUSION

**Noviembre 26 de 2010**

**Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen.....	16
2. Necesidad de la evaluación.....	16
3. Descripción de la tecnología.....	17
4. Evidencia e interpretación .....	17
5. Conclusiones de efectividad y seguridad.....	24
6. Costo efectividad.....	24
7. Conclusiones del grupo de expertos.....	26
8. Bibliografía .....	26

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo:** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para la Pregabalina y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para como medicamento de elección en el manejo dolor neuropático y síndrome de fibromialgia.

**Metodología:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados:** Se encontraron en total 8 reportes HTA que evaluaban la efectividad y/o seguridad de la Pregabalina, dos de los reportes cumplieron los criterios y fueron incluidos y evaluados. Los reportes muestran que la Pregabalina es efectiva en el manejo del dolor neuropático y fibromialgia.

**Conclusión:** No se recomienda la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 de la pregabalina, en pacientes con dolor neuropático, como tratamiento de segunda línea, en virtud de los problemas de validez de la información que sustenta su efectividad.

## 2. Necesidad de la evaluación

El daño o disfunción sobre el sistema nervioso ocasionado por diferentes causas puede resultar en un dolor crónico neuropático. Esta es una condición más frecuente en mujeres mayores de 65 años (1). El tratamiento de esta entidad incluye sobrecostos por la atención de enfermedades concomitantes. El difícil manejo de este dolor con múltiples opciones de tratamiento, hace que con frecuencia los pacientes se muestren resistentes a la terapéutica instaurada y deban ser tratados por especialistas en dolor. El tratamiento del dolor neuropático debe ser individualizado. Actualmente se utilizan medicamentos llamados neuromodulares que disminuyen la excitabilidad del sistema nervioso, dentro de los cuales está la Pregabalina un anticonvulsivante que ha mostrado efecto analgésico superior a la morfina y la amitriptilina (2).

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación y las indicaciones que en la actualidad tiene la Pregabalina en nuestro medio se esquematizan en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación - Tecnología a evaluar

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
20	Pregabalina	Medicamento	1. Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. 2. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. 3. Tratamiento del dolor neuropático central en adultos. 4. Manejo de síndrome de fibromialgia. 5. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (tag)	1. Epilepsia. 2. Dolor neuropático periférico.	8

### 3. Descripción de la tecnología

La pregabalina es estructuralmente una modificación del Ácido Gama Amino Butírico (GABA) Los estudios in vitro muestran que pregabalina une a una subunidad auxiliar (proteína  $\alpha 2-d$ ) en las entradas del voltaje de los canales de calcio en el sistema nervioso central, desplazando potencialmente a [3H]-gabapentina. Este mecanismo de acción disminuye la excitabilidad neuronal de diferentes áreas en el sistema nervioso relacionadas con dolor neuropático, epilepsia o ansiedad (2).

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave Pregabalina y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)

La Tabla 2 presenta el total de estudios identificados en la búsqueda bibliográfica, el número de reportes incluidos y las razones de exclusión.

Tabla 2. Resultados de búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. HTA excluidos por otra razón	No. Final de HTA incluidos
8	0	0	0	0	6	2

La Tabla 3 muestra los resultados de la evaluación de los documentos hallados. Fue motivo de exclusión para esta revisión, las evaluaciones realizadas por la industria farmacéutica posibles conflictos de interés que afecten los resultados de las publicaciones, de igual modo los estudios primarios por considerar que estudios integrativos como revisiones sistemáticas, evaluaciones tecnológicas, evaluaciones económicas permiten valorar de manera más general el comportamiento de la intervención.

Tabla 3. Resumen de la evidencia

N o.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Pregabalin (Lyrica) for partial onset epilepsy – monotherapy	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2009	Reino Unido	Inglés	0	Financiado por industria farmacéutica
2	An RCT of longer-term clinical outcomes and cost-effectiveness of standard and new antiepileptic drugs - primary research	Health Technology Assessment	2007	Reino Unido	Inglés	0	Estudio Primario

3	Pregabalin for peripheral neuropathic pain	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2005	Canadá	Inglés	0	No están descritos claramente los criterios de inclusión, exclusión, proceso de revisión entre otros aspectos
4	A randomised controlled trial in the palliative setting regarding off-label medication: investigating the efficiency of amitriptyline versus pregabalin from a societal perspective	The Medical and Health Research Council of The Netherlands	2007	Holanda		0	Estudio Primario
5	Pregabalin (Lyrica) for fibromyalgia: horizon scanning technology briefing	National Horizon Scanning Centre	2009	Reino Unido	Inglés	0	Financiado por industria farmacéutica
6	Pregabalin for Pain in Palliative Care Patients: Clinical and Cost-Effectiveness	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health	2008	Canadá	Ing.	0	El documento reporta que no hubo estudios primarios sobre la efectividad de la Pregabalina en dolor oncológico
7	Pregabalin Treatment for Patients with Fibromyalgia: Clinical Effectiveness	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health	2010	Canadá	Ing.	1	
8	Anticonvulsants , Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health	2009	Canadá	Ingl	1	

	Analysis and Economic Evaluation						
--	----------------------------------	--	--	--	--	--	--

## Resultados

De las 8 referencias obtenidas en la búsqueda solo 2 cumplieron con los criterios de inclusión. Estas referencias fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA. Las evaluaciones tecnológicas evaluadas tuvieron alto cumplimiento de los criterios de calidad. A continuación se presentan las listas de chequeo realizadas a los documentos incluidos así como un breve resumen de cada uno de los reportes.

### Reporte 1:

El estudio realizado por la Canadian Agency for Drug and Technology Health (CADTH) en 2009 (1). Presenta una exhaustiva revisión de los diferentes esquemas terapéuticos de la pregabalina en el dolor neuropático, así como también la frecuencia de abandono del tratamiento ocasionado por efectos adversos. Aspecto que permite conocer la efectividad clínica del medicamento durante los últimos años y contrastarlo con su seguridad. Datos que de manera resumida se presentan en la Tabla 5.

Lista de chequeo evaluación tecnológica: "Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain"

LISTA DE CHEQUEO	Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>			
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?	X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?	X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?	X		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?	X		
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?	X		
<b>¿Por qué?</b>			
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?	X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?	X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?	X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?	X		
<b>¿Cómo?</b>			

<b>10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?</b>						
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información	
SI	SI	2009	SI	SI	SI	
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión		
SI		SI	SI	SI		
<b>11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?</b>						
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
SI	SI	SI	SI			
<b>¿Contexto?</b>						
<b>12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).</b>						
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
SI	SI	NO	SI	SI		
<b>Valoración final</b>				<b>Si</b>	<b>Parcialmente</b>	<b>No</b>
<b>13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?</b>				X		
<b>14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?</b>				X		
<b>15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?</b>				X		

Reporte No 2.

La revisión hecha por la CADTH en 2010 (3), evalúa la efectividad de la pregabalina en fibromialgia. La revisión incluye: 3 metanálisis, una revisión sistemática de la literatura y 8 ensayos clínicos aleatorios que muestran el beneficio en el manejo del dolor, los disturbios del sueño y el mejoramiento de calidad de vida de los participantes. A manera de conclusión, la presenta como un medicamento seguro, con efectos adversos como somnolencia y vértigo que estimulan el abandono del tratamiento.

Lista de chequeo de evaluación tecnológica: "Pregabalin Treatment for Patients with Fibromyalgia: Clinical Effectiveness"

<b>LISTA DE CHEQUEO</b>	<b>Si</b>	<b>Parcialmente</b>	<b>No</b>
<b>Preliminares</b>			

1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X		
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
SI	SI	2010	NO	SI	SI			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
SI		SI		SI		NO		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?				
SI	SI		SI	SI				
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?				
SI	SI	SI	SI	SI				
<b>Valoración final</b>						<b>Si</b>	<b>Parcialmente</b>	<b>No</b>
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X		

Los resultados presentados en La Tabla 4 muestran el resumen de la evaluación de calidad de los reportes incluidos.

Tabla 4. Resultados de la evaluación de calidad según lista de chequeo INAHTA

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
9	Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation	30	1
7	Pregabalin Treatment for Patients with Fibromyalgia: Clinical Effectiveness	30	1

Los resultados presentados en la Tabla 5 muestran una diferencia clínicamente relevante en el manejo del dolor neuropático crónico. La frecuencia de abandono del tratamiento por efectos adversos muestra un rango amplio.

Tabla 5 Resultados de efectividad y seguridad:

ID	Título HTA	Indicación 1	
		Efectividad	Seguridad
9	Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation	50% de reducción en Escala Análoga del Dolor: 36% (IC95% 30 - 42)	Abandono de tratamiento por efectos adversos: Mínimo: 3% (IC 95 0 -18 ) Máximo: 31% (IC 95 14-48)
7	Pregabalin Treatment for Patients with Fibromyalgia: Clinical Effectiveness	Mayor efectividad (sin reporte de cifras) de la Pregabalina frente a los comparadores en la reducción de al menos el 50% del dolor	Abandono de tratamiento por efectos adversos: Mínimo: 19% Máximo: 28%

Se presentan en la Tabla 6, dos indicaciones de uso de la Pregabalina evaluadas en este documento y aprobadas por el INVIMA en Colombia.

Tabla 6. Indicaciones de uso de Pregabalina

Título HTA	Indicación 1
Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation	Dolor neuropático
Pregabalin Treatment for Patients with Fibromyalgia: Clinical Effectiveness	Fibromialgia

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

De acuerdo a los resultados de efectividad y seguridad, se sugieren las siguientes indicaciones de uso. (Tabla 7).

Tabla 7. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	Fuente
9	Dolor neuropático	Evidencia de efectividad de la Pregabalina en el manejo del dolor neuropático	Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation
7	Fibromialgia	Evidencia de efectividad de la Pregabalina en el manejo de la fibromialgia	Pregabalin Treatment for Patients with Fibromyalgia: Clinical Effectiveness

## 6. Costo efectividad

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países que soportan la decisión final.

1. *The National Horizon Scanning Centre Research Programme, National Institute for Health Research. Pregabalin (Lyrica) for partial onset epilepsy – monotherapy. Septiembre, 2009.*

El costo de pregabalina (150-600mg por día en 2 o 3 dosis divididas) está entre £64 y £97 por 28 días.

2. *Iskedjian M, Einarson TR, Walker JH, Jovey R, Moulin D. Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Technology overview number 49]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.*

Tarride *et al.* encontraron que la pregabalina fue costo-efectiva comparada con otros anticonvulsivantes en el manejo del dolor neuropático que estuvo asociado con DPN (neuropatía diabética periférica) o neuralgia postherpética (PHN).

Bajo la perspectiva del Ministerio de Salud y comparando con placebo, los antidepresivos tricíclicos (TCAs) fueron menos costosos en el manejo del dolor neuropático (\$380 en costos médicos directos en 18 semanas). Los SNRIs (inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina) fueron los segundos más bajos (\$448) y los anticonvulsivantes fueron los más costosos (\$560). Esto fue similar cuando se usó la perspectiva de la sociedad, aunque las magnitudes cambiaron.

3. *Iskedjian M, Einarson TR, Walker J H, Jovey R, Moulin D. Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Technology report number 116]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.*

Los autores mencionan que Tarride *et al* encontraron que la pregabalina fue costo efectiva cuando se comparó con los otros anticonvulsivantes en el tratamiento del dolor neuropático que estuvo asociado con DPN o PHN, como se mencionó en el estudio previo.

Describen que Cepeda *et al* encontraron que la amitriptilina fue costo efectiva cuando se comparó con los anticonvulsivantes.

La Carbamazepina parece costo efectiva pero cuando no se compara con los antidepresivos tricíclicos.

El análisis farmacoeconómico muestra que los antidepresivos tricíclicos (TCAs) tuvieron una mayor respuesta (79.3%), seguidos por los anticonvulsivantes (77.8%) y los SNRIs (76.4%). Basado en el precio de la duloxetina, el costo por paciente tratado desde la perspectiva del Ministerio de la Salud fue más bajo para los TCAs (422), seguidos por los anticonvulsivantes (\$610) y la duloxetina (\$860).

Desde una perspectiva de la sociedad los TCAs tuvieron un costo esperado más bajo por paciente tratado (\$1850), los anticonvulsivantes quedaron en segundo lugar (\$2112) y la duloxetina fue la más, costosa (\$2443). Los TCAs fueron dominantes.

## **7. Conclusiones del grupo de expertos**

El grupo de expertos no recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 de la pregabalina en las indicaciones evaluadas: Pacientes con dolor neuropático, como tratamiento de segunda línea.

Esto en virtud de la existencia de reportes con dudas sobre la validez, en la literatura científica (4, 5) y en literatura de circulación general (6,7), en el que se denota la fabricación de datos en los estudios de pregabalina, motivo que causó notas retirándolos de la Revista Anestesia y Analgesia en donde habían sido publicados algunos de ellos (4).

Con base en lo anterior el Comité Técnico Científico sugiere no dejar esta tecnología en la lista de inclusiones y sugiere estudio posterior de la evidencia emergente.

## **8. Bibliografía**

1. Iskedjian M, Einarson TR, Walker J H, Jovey R, Moulin D. Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Technology report number 116]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
2. González-Escalada JR. Pregabalin for the management of peripheral neuropathic pain. Rev Soc Esp Dolor 2005; 12: 169-180.
- 3..CCOHTA Pregabalin Treatment for Patients with Fibromyalgia: Clinical Effectiveness
4. Shafer SL. Retraction notice. Anesth Analg. 2009 Apr;108(4):1351.

5. O'Connor Alec B. The Need for Improved Access to FDA Reviews JAMA. 2009;302(2):191-193 (doi:10.1001/jama.2009.973)

6. Harris G. Doctor's Pain Studies Were Fabricated, Hospital Says. New York Times.

Published: March 10, 2009

7. Marcus A. Fraud Case Rocks Anesthesiology Community Mass. Researcher Implicated in Falsification of Data, Other Misdeeds. Anesthesiology News. 2009, March; 35:3

DOCUMENTO PARA DISCUSION

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA EL RITUXIMAB**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen.....	3
2. Necesidad de la evaluación .....	3
3. Descripción de la tecnología.....	5
4. Evidencia e interpretación.....	6
5. Conclusiones de efectividad y seguridad.....	14
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	15
7. Bibliografía.....	15

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el Rituximab, y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para el tratamiento de Artritis reumatoidea., Linfoma folicular, Linfoma NH, Leucemia Linfocítica crónica.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del Rituximab en el tratamiento de Artritis reumatoidea., Linfoma folicular, Linfoma NH, Leucemia Linfocítica crónica. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA. Los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron 32 reportes HTA, de los cuales 6 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban el Rituximab en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones.** Se recomienda una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del rituximab al POS.

## 2. Necesidad de la evaluación

### Leucemia Linfocítica crónica (LLC)

Pertenece a la entidad de indolente de células B linfomas no Hodgkin (LNH) y es la leucemia más común en adultos en el mundo occidental. Representa el 40% de todas las leucemias en los individuos mayores de 65 años, los hombres son afectados dos veces más que las mujeres. La edad media de presentación es de 70 a 74 años.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la LLC incluyen la edad avanzada, sexo masculino, raza blanca, antecedentes familiares de LLC y otros tipos de cáncer de médula ósea o de la sangre y la exposición a ciertos productos químicos, como herbicidas e insecticidas.

La mayoría de los casos de LLC se diagnostica por la rutina completa examen de sangre. Las opciones de tratamiento estándar para los pacientes con LLC comprenden la radioterapia, quimioterapia, terapia con corticosteroides y anticuerpos monoclonales.

En general, la incidencia de la LLC parece depender de la etnia, los hombres blancos tienen la mayor incidencia de la LLC, de 6 / 100, 000 / año (y), seguido por las mujeres blancas con una incidencia de 3.1/100, 000 / año.

### Linfomas no-Hodgkin (LNH)

Es una enfermedad del sistema linfático. Se clasifica como indolentes (de bajo grado) o agresivos (intermedio o de alto grado) de células B y células T-neoplasms. El tratamiento depende del estadio de la enfermedad y el estado general del paciente. Las personas con enfermedad localizada son tratadas con radioterapia. Los pacientes con estadio I o II del linfoma de bajo grado pueden escoger entre opciones terapéuticas, que incluyen la espera vigilante, clorambucil, una combinación de fludarabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona o rituximab. La mayoría de los pacientes presentes en estadio incurable III o IV, pueden responder a la quimioterapia, pero por lo general se produce una recaída. Las recaídas que son tratadas con otro curso de la quimioterapia, puede incluir la radiación. Hay una respuesta más corta con cada subsiguiente curso de la terapia.

### **Artritis reumatoidea**

La artritis reumatoidea es una condición discapacitante progresiva y crónica, caracteriza por la inflamación del tejido sinovial de las articulaciones, lo cual puede causar sensibilidad y rigidez en las articulaciones así como su destrucción progresiva. Sus síntomas incluyen dolor y fatiga. La artritis reumatoidea afecta a todas las razas y ha sido descrita en grupos de poblaciones de todo el mundo. Aunque su prevalencia varía de acuerdo con la población estudiada, se ha determinado que la misma oscila entre 0.5 y 1% de la población, no obstante en Colombia solo se cuenta con un estudio epidemiológico realizado en la población afrocolombiana de Quibdó (Chocó) donde se encontró una prevalencia de 0,01%.

Las manifestaciones inflamatorias de la artritis reumatoidea pueden afectar otras áreas además de las articulaciones como los ojos y la boca y en los casos más severos puede presentarse fibrosis pulmonar.

El objetivo del tratamiento es inducir la remisión de la enfermedad, el control del dolor y la inflamación y reducir o prevenir el daño de las articulaciones, discapacidad y la pérdida de la función, además mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento incluye una combinación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Dentro de las intervenciones no farmacológicas se consideran la cirugía ortopédica, fisioterapia y terapia ocupacional. La terapia farmacológica involucra diferentes combinaciones de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), analgésicos, corticosteroides y fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Los DMARDs reducen los síntomas y aminoran la progresión del daño estructural; pueden clasificarse como convencionales (como el metotrexato y la sulfasalazina) o biológicos tales como los inhibidores de TNF como adalimumab, etanercept e infliximab (relevantes por rol fundamental del TNF en el proceso inflamatorio y la destrucción del cartílago) y otros como rituximab y abatacept.

### **Linfoma folicular**

Es el segundo subtipo más común de linfoma no Hodgkin (LNH). La mayoría de los pacientes presentan estado avanzado III / IV de la enfermedad que generalmente se acepta ser incurable, aunque los pacientes pueden vivir con su enfermedad durante 8-10 años. Los pacientes por lo general no son tratados de forma activa a menos que sean sintomáticos. Una vez se manifiestan los síntomas, el objetivo del tratamiento es reducir el tamaño de los tumores para proporcionar alivio sintomático y mejora de la calidad de vida. El patrón de respuesta al tratamiento se caracteriza por remisiones y recaídas con múltiples y sucesivos tratamientos que suelen producir respuestas más pobres y más cortas.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

**Tabla 1. Pregunta de investigación.**

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Rituximab	Medicamento	<p>(1) coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.</p> <p>(2) Mabthera en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes.</p> <p>(3) tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma No Hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de CVP.</p> <p>(4) Mabthera en asociación con mtx (metotrexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa.</p> <p>(5) terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.</p> <p>(6) tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.</p> <p>(7) en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.</p>	<p>1. Artritis reumatoidea.</p> <p>2. Linfoma folicular.</p> <p>3. Linfoma NH.</p> <p>4. Leucemia Linfocítica crónica.</p>	32

### 3. Descripción de la tecnología

#### **Rituximab** (MabThera, Roche)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no-glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros.

Rituximab pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antineoplásicos agentes y anticuerpos monoclonales (código ATC: L01XC02).

La unión del rituximab al CD20 desencadena reacciones inmunológicas que llevan a la lisis del linfocito B; los mecanismos posibles de muerte celular incluyen la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC).

#### 4. Evidencia e interpretación

##### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave "Rituximab" y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)ii. Se excluyeron las HTA publicadas antes de 2005, publicadas en idiomas diferentes al inglés o el español, las que evaluaban tecnologías diferentes al fármaco de interés o indicaciones no aprobadas por INVIMA, las financiadas por la industria, las que estaban repetidos o habían sido actualizadas y finalmente documentos que no correspondían a HTA. Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron 6 reportes. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3.

**Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones**

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No HTA excluidas por idioma	No reportes excluidos por no ser HTA	No. Final de HTA incluidos
32	12	3	0	2	6	0	3	6

**Tabla 3. Resumen de evidencia**

No.	Título	Agencia Realizadora	Año de Publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Rituxan (rituximab) (Genentech Inc. and Biogen Idec Inc.) for rheumatoid arthritis refractory to methotrexate and/or tumor necrosis factor (TNF) inhibitors	HAYES, Inc.	2009	Estados Unidos	Ingles	No	Resumen. Excluido por ser Financiado por la industria
2	Rituximab (Rituxan/MabThera) for the first- and second-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia	Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA)	2009	Austria	Ingles	Si	
3	PGxPredic: Rituximab Test (PGxHealth) for FCGR3A variants in follicular CD20-positive non-Hodgkin's Lymphoma	HAYES, Inc.	2008	Estados Unidos	Ingles	No	Resumen. Excluido por ser Financiado por la industria
4	Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2008	Escocia	Ingles	Si	
5	Rituximab for the	Institute for	2008	Argentina	Ingles	Si	Solo

	treatment of rheumatoid arthritis	Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)		a			resumen
6	TA137 Lymphoma (follicular non-Hodgkin's) - rituximab: Guidance	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2008	Reino Unido	Ingles	No	Misma ref. 4
7	Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis	Health Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2007	Escocia	Ingles	No	reemplazado por la TA 195. NICE
8	Rituximab for the treatment of follicular lymphoma	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2006	Escocia	Ingles	No	reemplazado por la TA 137 NICE
9	Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and economic evaluation	Unit of Health Economics and Technology Assessment in Health Care (HUNHTA)	2006	Hungria	Ingles	Si	Solo Resumen
10	Rituximab for rheumatoid arthritis	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2006	Canada	Ingles	Si	
11	Rituximab for the treatment of follicular lymphoma	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2006	Londres	Ingles	Si	
12	Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2006	Argentina	Ingles	No	Actualizado (2008)
13	Bexxar for non-Hodgkin's lymphoma	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2005	Canada	Ingles	No	Otra Tecnologia
14	Rituximab for 1 <sup>st</sup> line low- grade non-Hodgkin's lymphoma - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2004	Reino Unido	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
15	Rituximab (MabThera(R)) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2004	Reino Unido	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
16	Rituximab (MabThera) for rheumatoid arthritis - horizon scanning review	National Horizon Scanning	2003	Reino Unido	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad

		Centre (NHSC)					
17	Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2003	Reino Unido	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
18	Alemtuzumab for chronic lymphocytic leukaemias	Bazian Ltd (Editors), Wessex Institute for Health Research and Development, University of Southampton	2003	Reino Unido	Ingles	No	Otra tecnología
19	Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2003	Londres	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
20	Guidance on the use of rituximab for recurrent or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2002	Londres	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad. Actualizada (TA137)
21	Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment	2002	Reino Unido	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
22	Ibritumomab tiuxetan for NHL - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2002	Reino Unido	Ingles	No	Otra tecnología
23	Rituximab for aggressive B-cell lymphoma - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2002	Reino Unido	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
24	Rituximab for treatment of intermediate and aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)	2002	Estados Unidos	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
25	The use of rituximab for the treatment of recurrent or refractory Stage 3 or 4 non-Hodgkin's lymphoma	Health Technology Board for Scotland (HTBS) (merged into NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS))	2002	Reino Unido	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
26	Off-label uses of monoclonal antibodies for treatment of B-cell lymphoid or myeloid malignancies	Off-label uses of monoclonal antibodies for treatment of B-cell lymphoid or	2001	Estados Unidos	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad

		myeloid malignancies					
27	Rituxan(R) (rituximab)	Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR)	2000	Canada	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
28	A randomised, phase II trial in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia to compare fludarabine, cyclophosphamide and rituximab with fludarabine and cyclophosphamide, mitoxantrone and low dose rituximab. (CLL6)	Health Technology Assessment		Reino Unido	Ingles	No	No es un HTA
29	Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor: a systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment		Reino Unido	Ingles	No	Remite a la guía NICE TA 195
30	Rituximab (MabThera) for chronic lymphocytic leukaemia - first line and relapsed: horizon scanning technology briefing	National Horizon Scanning Centre (NHSC)		Reino Unido	Ingles	No	No es un HTA
31	Rituximab (Mabthera) for non Hodgkins lymphoma - first line maintenance therapy: horizon scanning technology briefing	National Horizon Scanning Centre (NHSC)		Reino Unido	Ingles	No	No es un HTA
32	Rituximab for the treatment of recurrent or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (Review of TA 37), HTA ref 06/87/01, Evidence Review Group Report for NICE	Health Technology Assessment		Reino Unido	Ingles	No	Remite a la guía NICE TA 137

## Resultados

De las 32 referencias identificadas en la búsqueda solo 6 cumplieron con los criterios de inclusión. Estas referencias fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1). Los resultados de la evaluación se consignan en la tabla No 4.

**Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Rituximab (Rituxan/MabThera) for the first- and second-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia	9	22
2	Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma	8	23
3	Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis	11	20
4	Rituximab in patients with rheumatoid arthritis:systematic review and economic evaluation	8	23
5	Rituximab for rheumatoid arthritis	9	22
6	Rituximab for the treatment of follicular lymphoma	9	22

**Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.**

DOCUMENTO PARA DISCUSIÓN

Título del reporte			
Institución que lo realizó			
Año de realización			
Persona que diligencia este formato			
Correo electrónico			

  

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
Preliminares								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								
2. ¿Se identifican los autores del informe?								
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								
¿Por qué?								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?								
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?								
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?								
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?								
¿Cómo?								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Periodo (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?				
¿Contexto?								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?				
Valoración final						Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?								
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?								
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?								

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

## Evidencia de eficacia

### Leucemia Linfocítica crónica

Hasta la fecha, no hay ensayos controlados aleatorios sobre la primera y segunda línea en el tratamiento de la LLC con rituximab, fludarabina y cyclofosfamida (FCR). Sin embargo, hay dos ensayos de fase III completos, que evaluaron la combinación de FCR en comparación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) en pacientes con LLC no tratados previamente con ninguno y pacientes en recaída o refractario de LLC.

Los dos ensayos de fase III con una mediana de seguimiento de 25 meses mostraron una tasa significativamente mayor de respuesta general, la tasa de remisión completa y la supervivencia libre de progresión en el grupo de comparación FCR con FC, no hubo diferencia en la supervivencia general entre los de la intervención y grupo control, tras una

mediana de seguimiento de seis años, el general la supervivencia fue del 77% y la supervivencia libre de fracaso 2 fue de 51%.

Una comparación retrospectiva de tres grupos consecutivos de pacientes con LLC recurrente o refractaria tratados con fludarabina ± prednisona (n = 251), FC (n = 111) o FCR (n = 143). Entre esos tres grupos, el más largo de la mediana de supervivencia estimada fue observada en pacientes que recibió FCR

### **Linfomas no-Hodgkin (LNH)**

La Guía NICE recomienda que es necesario tener cuidado con el supuesto de que el rituximab es muy eficaz en pacientes que ya habían recibido el medicamento como en pacientes que están recibiendo rituximab. Los especialistas clínicos declararon que las pruebas indicaron que el linfoma folicular no-Hodgkin podría ser tratados con rituximab con poca o ninguna eficacia.

### **Artritis reumatoidea (AR)**

En un estudio publicado por Cohen y cols. En septiembre de 2006, 520 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con uno o más agentes anti TNF fueron aleatorizados a recibir rituximab o placebo en combinación con Metotrexato (MTX). Los resultados fueron medidos a 24 semanas según los criterios de la Academia Estadounidense de Reumatología (ACR20). Un 33% más de pacientes tratados con rituximab tuvieron una respuesta ACR20 que los tratados con placebo (51% vs 18%), las respuestas ACR50, ACR70 y EULAR también fueron mayores en este grupo que además presento mejoría en la calidad de vida, discapacidad y menor progresión radiográfica.

En el estudio publicado por Edwards y cols en 2004, se aleatorizaron 161 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con metotrexate, a recibir metotrexate o rituximab como monodrogas, rituximab mas iclofosfamida o rituximab en combinación con metotrexate. Los resultados fueron medidos a las 24 y 48 semanas de tratamiento según ACR50. Los pacientes tratados solo con rituximab no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta con aquellos tratados con MTX, mientras que los grupos que recibieron Rituximab en combinación con ciclofosfamida o MTX presentaron un 28 y 30% más de respuesta ACR50 que los tratados con MTX como monodroga.

En el seguimiento posterior a 2 años de los pacientes de este estudio se observó un beneficio objetivado, a través del HAQ-DI en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con metotrexate más rituximab. Por otra parte, el 45% de los pacientes asignados a tratamiento con metotrexate y rituximab completaron el seguimiento sin requerir otros tratamientos. Mientras que este porcentaje fue de 22% en el grupo rituximab y ciclofosfamida, 15% en el grupo metotrexate monodroga, y 10% en los que solo recibieron rituximab.

El uso de Rituximab (RTX) con metotrexato (MTX) resultados estadísticamente significativos en la mejoras clínica de los pacientes con AR que tienen una respuesta inadecuada a las terapias estándar.

## Linfoma folicular

No hay suficiente evidencia estadísticamente significativa de la eficacia del Rituximab en el tratamiento de linfoma Folicular

## Efectos adversos

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para la aparición de un síndrome de liberación de citoquinas (CRS) con reacciones severas, tales como disnea grave, broncoespasmo o hipoxia, que requieren la interrupción intermedia de la infusión. Si los síntomas se resuelven, la infusión de rituximab puede ser reiniciada a la mitad de la tasa anterior.

Los EA más frecuentes reportados con el tratamiento con rituximab son las reacciones durante la administración del fármaco que se presentan fundamentalmente durante la primera infusión.

En general estas reacciones son leves o moderadas y pueden ser disminuidas con la administración más lenta de la medicación o con la interrupción temporal de la misma.

La incidencia de infecciones severas fue baja en los estudios publicados con un RR entre 1,32-1,4 para los grupos que recibieron rituximab como monodroga o en combinación.

En los ensayos clínicos, aparecieron acontecimientos adversos con más frecuencia en los pacientes que tomaron Rituximab (RTX) que los que recibieron placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la infusión aguda reacciones, informó en un 15% (RTX) frente al 5% (placebo) en los pacientes después de la primera infusión. La tasa se redujo a 2% después de la segunda infusión, en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en eventos adversos graves que amenazaran la vida entre los beneficiarios que recibieron RTX más MTX (7%) en comparación con MTX (8%) (IC 95%: 0.045, 0.029).

En 2006 Health Canada emitió una alerta sobre el riesgo de obstrucción intestinal y perforación intestinal en pacientes tratados con rituximab<sup>iii</sup>. La misma agencia alertó en 2007 sobre la aparición de casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con Lupus Eritematoso tratados con Rituximab<sup>iv</sup>, no obstante, en 2009 la alerta se generalizó a pacientes con otras patologías como artritis reumatoidea<sup>v</sup>.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las diferentes evaluaciones de tecnología en cada una de las indicaciones evaluadas.

**Tabla 5. Conclusiones de las HTA**

No.	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA
	<b>Leucemia Linfocítica crónica</b>	
1	Rituximab (Rituxan/MabThera) for the first- and second-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia	Hay en curso varios ensayos clínicos de fase II para evaluar la eficacia de rituximab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia para el tratamiento de LLC, pacientes no tratados previamente, así como aquellos en recaída/refractorio. Además, Rituximab es intensamente investigado como terapia de

		mantenimiento en la LLC, LNH y otros.
<b>Linfoma No Hodgkin's</b>		
2	Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma	El uso de rituximab como se recomienda (Sólo en el contexto de una serie de casos posibles) como monoterapia para el tratamiento de los pacientes en etapa de recaída/refractar III o IV de linfoma folicular no-Hodgkin, cuando todas las opciones de tratamiento alternativas han sido agotados (es decir, cuando hay resistencia o intolerancia a la quimioterapia). La resistencia se define como la ausencia de una respuesta al último curso de la quimioterapia después de varios cursos de tratamiento, limitando las recomendaciones de tratamiento basadas en la necesidad de recopilación de datos en el futuro.
<b>Artritis Reumatoidea</b>		
3	Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis	A partir de los datos publicados el rituximab, utilizado en combinación con MTX ha mostrado beneficios en el tratamiento de la AR refractaria a otros fármacos. Sin embargo, se necesita mayor número de estudios controlados, con un seguimiento más prolongado y comparaciones con otras drogas dado que no hay estudios donde se compare el rituximab con las demás opciones terapéuticas distintas de MTX. Se trata una droga que representa un alto costo potencial para los sistemas de salud. Por esta razón, en los países donde esta droga es cubierta, su uso suele reservarse para aquellos subgrupos seleccionados de pacientes con AR activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional con MTX y agentes biológicos o no lo han tolerado.
4	Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and economic evaluation	Rituximab (RTX) es un tratamiento eficaz para la Artritis Rematoidea en comparación con el placebo en términos de mejorar los síntomas y prevenir el daño radiológico. RTX es el único agente en esta indicación aprobado por la FDA y la EMEA hasta el momento,
5	Rituximab for rheumatoid arthritis	Ministerio de Salud ha aprobado la combinación de Rituximab (RTX) con Metotrexato (MTX) para el uso en pacientes adultos con moderada a severa artritis reumatoide activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia > 1 a un tumor con factor de necrosis (TNF) con terapias de inhibidores.
<b>Linfoma folicular</b>		
6	Rituximab for the treatment of follicular lymphoma	A partir de los datos disponibles no hay suficiente evidencia estadísticamente significativa de la eficacia del Rituximab en el tratamiento de linfoma Folicular.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad.

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS
1	Leucemia Linfocítica crónica	La evidencia sobre la eficacia y la seguridad del uso del Rituximab para las indicaciones aprobadas en Colombia, es limitada. Se sugiere hacer un estudio farmacoeconómico detallado para definir la pertinencia de la inclusión de este medicamento en el Plan Obligatorio de Salud Colombiano.
2	Linfoma No Hodgkin's	
3	Artritis Reumatoidea	
4	Linfoma folicular	

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó una evaluación formal POSTERIOR con el componente de costo efectividad para Colombia, para la posible inclusión del rituximab al POS.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Noviembre 03 de 2010.
2. Warmuth M. Rituximab (Rituxan/MabThera) for the first- and second-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Decision Support Document: Horizon Scanning in Oncology Vol. 04. 2009
3. Health Canada. Reports of Bowel Obstruction and Gastrointestinal Perforation with RITUXAN® (rituximab). Fecha de publicación: Noviembre 10 de 2006. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/rituxan\\_3\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/rituxan_3_hpc-cps-eng.php). Fecha de consulta: 23 de noviembre de 2010.
4. Health Canada. Association of RITUXAN® (rituximab) with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and vasculitis Fecha de publicación: Agosto 7 de 2007. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/rituxan\\_3\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/rituxan_3_hpc-cps-eng.php). Fecha de consulta: 23 de noviembre de 2010.
5. Health Canada. Association of Rituxan (rituximab) with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) - For the Public. Fecha de publicación: Octubre 21 de 2009. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2009/rituxan\\_5\\_pc-cp-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2009/rituxan_5_pc-cp-eng.php). Fecha de consulta: 23 de noviembre de 2010.
6. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS) 2008
7. Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Bardach A, Galante J, Lopez A, Regueiro A, Glujovsky D, Aruj P, Calcagno J, Linetzky B. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2008
8. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of rituximab for recurrent or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2002: 17
9. Unit of Health Economics and Technology Assessment. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and economic evaluation. Budapest: Unit of Health Economics and Technology Assessment in Health Care (HUNHTA) 2006

10. Palylyk-Colwell E, McGahan L. Rituximab for rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2006: 4
  11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Rituximab for the treatment of follicular lymphoma. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2006: 20
  12. Centre for Reviews and Dissemination. <http://www.crd.york.ac.uk/>
- 

DOCUMENTO PARA DISCUSION

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA LA SOMATROPINA**

**Reporte desarrollado por:**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	5
4. Evidencia e interpretación .....	5
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	10
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	11
7. Impacto sobre la UPC .....	11
8. Recomendaciones.....	11
9. Perfil epidemiológico usado para estimaciones .....	12
10. Bibliografía .....	12

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para la Somatropina y evaluar la pertinencia de incluir al Plan de Beneficios, para el Tratamiento en niños con enfermedad crónica renal (ERC), Síndrome de Turner, Niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (cath-up) de talla a los 2 años de edad.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso de la Somatropina para las indicaciones aprobadas. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA. Los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron en total 16 reportes HTA, de los cuales 3 cumplían con los criterios de inclusión establecidos y evaluaban la Somatropina en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento.

**Conclusiones.** Se recomienda la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 de la somatropina, por su efectividad comprobada exclusivamente en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento documentada, niños con insuficiencia renal o síndrome de Turner.

## 2. Necesidad de la evaluación.

### ***Tratamiento en niños con enfermedad crónica renal (ERC),***

Se define como una elevación persistente de la creatinina sérica y/o urea. Puede ser causada por una variedad de enfermedades, incluyendo trastornos congénitos, trastornos glomerulares e infecciones. El retraso del crecimiento asociado con la IRC por lo general comienza cuando la tasa de filtración glomerular cae a 50% de lo normal. No todas las personas con IRC en la infancia serán más bajas que el promedio, las cifras de la Secretaría renal del Reino Unido indican que el 29% de los niños que se someten a trasplante renal y 41% de los niños en diálisis están por debajo del percentil segundo en altura en su primer año y lo siguen siendo durante la infancia debido a la desaceleración más pronunciada en la velocidad de crecimiento. Los niños con trastornos congénitos que conducen a la IRC (aproximadamente el 60% de los niños con IRC) son de longitud normal al nacer, pero están por debajo del percentil 3 para la altura en su primer año y permanecen así durante toda la infancia.

### ***Síndrome de Turner***

Es un trastorno cromosómico caracterizado por la falta total o parcial de un cromosoma X en las niñas. Las dos manifestaciones clínicas más comunes son la baja estatura y el fallo ovárico. No todas las niñas con el Síndrome de Turner necesitan tratamiento con

Somatropina. El síndrome de Turner se presenta entre 1 de cada 1500 y 1 de cada 2.500 nacidos vivos. Si no se trata, las niñas con síndrome de Turner tienen una altura adulta final de 136 a 147 cm. Las mujeres adultas con síndrome de Turner son en promedio 20 cm más cortas que otras mujeres adultas.

***Niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (cath-up) de talla a los 2 años de edad***

La definición consensuada de "pequeños para la edad gestacional" es una longitud o peso al nacer que es de 2 desviaciones estándar por debajo del promedio de la población en el parto o el peso. Los niños nacidos clasificados como pequeños para la edad gestacional pueden tener diagnósticos concurrentes, tales como estatura baja familiar, el síndrome de Turner, o deficiencia de la hormona del crecimiento. Aproximadamente el 10% de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional no alcanzan el rango de altura normal. Aquellos cuyo crecimiento no ha alcanzado los 4 años de edad son susceptibles de tratamiento con hormona de crecimiento.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta de investigación.

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Somatropina	Medicamento	(1) terapia sustitutiva en la deficiencia de la hormona de crecimiento. Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o (2) asociada con disgénesis gonadal (síndrome de turner). (3) desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica (4) terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento (5) indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (cath-up) de talla a los 2 años de edad. (reg san invima 2007m-0006959).	1. Deficiencia de hormona de crecimiento en adultos y niños. 2. Síndrome de turner. 3. Falla renal crónica. 4. Estatura corta idiopática.	16

### 3. Descripción de la tecnología

La somatropina es la hormona del crecimiento. Estimula el crecimiento de los huesos largos e incrementa el número y tamaño de las células musculares en niños con deficiencia en hormona del crecimiento. En los adultos, incrementa la masa muscular y aumenta la sensación de bienestar.

La indicación autorizada para la somatropina es el tratamiento de padecimientos por deficiencia de secreción de la hormona de crecimiento, enanismo hipofisiario y en niños de talla baja por el síndrome de Turner.

En deficiencia de hormona de crecimiento se recomienda 0.25 a 0.30 mg/kg de peso corporal por semana o 0.07 a 0.10 U.I./kg de peso corporal por día. En síndrome de Turner 0.14 U.I./kg de peso corporal por día. En deficiencia de hormona de crecimiento en adultos 0.018 a 0.036 U.I./kg de peso corporal por día.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews & Dissemination* (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave “Somatropina” y “*Recombinant human growth*” filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés). Se excluyeron las HTA publicadas antes de 2005, publicadas en idiomas diferentes al inglés o el español, las que evaluaban tecnologías diferentes al fármaco de interés o indicaciones no aprobadas por INVIMA, las financiadas por la industria, las que estaban repetidos o habían sido actualizadas y finalmente documentos que no correspondían a HTA. Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron en la revisión 3 documentos. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3.

**Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones**

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención o tecnología	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No HTA excluidas por idioma	No reportes excluidos por no ser HTA	No. Final de HTA incluidos
16	9	2	0	2	0	0	3

**Tabla 3. Resumen de evidencia**

No	Título	Agencia Realizadora	Año de Publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	<i>Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure</i>	<i>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>	2010	Londres	Ingles	Si	
2	<i>Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2010	Reino Unido	Ingles	Si	

No	Título	Agencia Realizadora	Año de Publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
	<i>systematic review and economic evaluation</i>						
3	<i>Effectiveness of recombinant human growth hormone in the treatment of cystic fibrosis</i>	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2010	Estados Unidos	Ingles	No	Por indicación
4	<i>Evaluation of triage methods used to select patients with suspected pandemic influenza for hospital admission: cohort study</i>	Health Technology Assessment	2010	Reino Unido	Ingles	No	Otra Tecnología
5	<i>Recombinant human growth hormone for treatment of Turner Syndrome: systematic review and economic evaluation</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007	Canada	Ingles	Si	
6	<i>Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency</i>	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2003	Londres	Ingles	No	Más de 5 años de publicado
7	<i>Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency</i>	NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	2003	United Kingdom	Ingles	No	Es la misma de NICE
8	<i>Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure</i>	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2002	Londres	Ingles	No	Actualizada en el 2010
9	<i>Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure</i>	National Institute for Clinical Excellence	2002	United Kingdom	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad
10	<i>Recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with age-related GH deficiency</i>	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)	2001	Estados Unidos	Ingles	No	Más de 5 años de publicado
11	<i>The use of human growth hormone for children with idiopathic short stature</i>	Health Technology Advisory Committee (HTAC)	2000	Estados Unidos	Ingles	No	Más de 5 años de publicado
12	<i>In women labelled as poor responders to ovulation stimulation in an assisted reproduction program, is there evidence for the effectiveness of increasing the total dose of FSH above 3000 IU?</i>	Centre for Clinical Effectiveness (CCE)	2000	Australia	Ingles	No	Más de 5 años de publicado
13	<i>Recombinant human growth hormone for the treatment of idiopathic short stature</i>	Plymouth Meeting, PA: ECRI	2000	Estados Unidos	Ingles	No	Más de 5 años de publicado
14	<i>Human growth hormone for Turner's syndrome.</i>	Alberta Heritage Foundation for Medical Research	1998	Canada	Ingles	No	Más de 5 años de publicado

No	Título	Agencia Realizadora	Año de Publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
		(AHFMR)					
15	<i>Recombinant human growth hormone for AIDS wasting</i>	<i>Plymouth Meeting, PA: ECRI</i>	1998	Reino Unido	Ingles	No	Mas de 5 años de publicado
16	<i>Growth hormone in children (for growth hormone deficiency, Turner's syndrome, chronic renal failure and idiopathic short stature)</i>	<i>Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD)</i>	1998	United Kingdom	Ingles	No	Más de 5 años de antigüedad

## Resultados

De las 16 referencias obtenidas en la búsqueda inicial, 3 referencias cumplieron con los criterios preestablecidos y fueron incluidas y evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1), los resultados de la evaluación se consignan en la tabla 4.

**Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	<i>Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation</i>	22	9
2	<i>Recombinant human growth hormone for treatment of Turner Syndrome: systematic review and economic evaluation</i>	21	10
3	<i>Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth</i>	5	26

**Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.**

Título del reporte			
Institución que lo realizó			
Año de realización			
Persona que diligencia este formato			
Correo electrónico			

  

LISTA DE CHEQUEO				Si	Parcialmente	No
Preliminares						
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						
2. ¿Se identifican los autores del informe?						
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						
¿Por qué?						
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						
¿Cómo?						
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?						
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información	
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?						
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
¿Contexto?						
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).						
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?		
Valoración final				Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

### Evidencia de eficacia

#### ***Tratamiento en niños con enfermedad crónica renal (ERC)***

El análisis de 15 ensayos clínicos controlados que incluyeron 629 niños encontró que el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante ó somatropina (28 IU/m2/semana) resultó en un aumento significativo en la puntuación de la desviación estándar de la estatura a un año (MD 0.78 SDS, 95% CI 0.52 a 1.04) y un aumento también significativo de la velocidad de crecimiento a seis meses (MD 2.85 cm/6 meses, 95%CI 2.22 a 3.48) y a un año (MD 3.80 cm/año, 95%CI 3.20 a 4.39), comparado con los resultados obtenidos en el grupo que recibió 14 IU/m2/semana.

Basados en la información existente de ensayos clínicos controlados, un año de tratamiento con somatropina 28 IU/m<sup>2</sup>/semana en niños con enfermedad renal crónica independientemente de su estado pubertal y tratamiento (pre-diálisis, diálisis, post-transplante), da lugar a un aumento en la estatura promedio de 3.80cm/año. Los datos de estudios de cohortes sugieren que el tratamiento con somatropina resulta en un aumento de la estatura final en el adulto y que los niños en la pre-pubertad y/o estadio de la ERC 3 ó 4 tienen una respuesta mayor a la hormona que aquellos que ya están en la pubertad y/o en el estadio 5 de la enfermedad renal crónica.

### ***Síndrome de Turner***

En la revisión de 4 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 365 participantes después de un año de tratamiento, solo uno reportó la estatura final, en 61 mujeres tratadas con somatropina se alcanzaron 148cm y en 43 mujeres no tratadas se alcanzaron 141cm (diferencia media (MD) 7cm, 95% CI 6 a 8). La velocidad de crecimiento a corto plazo fue mayor en las niñas tratadas en comparación con las no tratadas después de un año (dos ensayos clínicos MD 3cm/año, 95% CI 2 a 4) y después de dos años (un ensayo clínico MD 2cm/año, 95% CI 1 a 2.3). La madurez del esqueleto no se aceleró por el tratamiento con somatropina.

La somatropina a dosis entre 0.3 y 0.375mg/kg/semana aumenta el crecimiento a corto plazo de niñas con síndrome de Turner en aproximadamente 3 cm (2) en el primer (segundo) año de tratamiento. El tratamiento en un año, en un estudio, aumentó la estatura final en aproximadamente 6 cm por encima del grupo control no tratado. A pesar de dicho incremento, la estatura final de las mujeres tratadas no alcanzó los rangos normales. Estudios adicionales sobre los efectos de la somatropina realizados con grupos controlados hasta alcanzar la estatura final permitirían tomar decisiones con mejor información acerca de si los beneficios del tratamiento con somatropina superan la necesidad de tratamiento durante varios años a un costo considerable.

### ***Niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (catch-up) de talla a los 2 años de edad.***

En la revisión realizada por NICE se identificaron 6 estudios clínicos que comparaban la somatropina con no tratamiento para esta indicación. La duración del tratamiento fue comparable a través de 5 de los 6 estudios. En el sexto estudio los niños recibieron tratamiento por 2 años pero solo el primer año se mantuvo la comparación aleatoria entre somatropina y no tratamiento. Solo un estudio incluyó un brazo con la dosis autorizada de somatropina. Los otros estudios usaron aproximadamente 2 ó 3 veces la dosis autorizada en el Reino Unido. La evaluación concluyó que en general los estudios tenían baja calidad metodológica.

### **Efectos adversos**

La terapia con hormona de crecimiento está contraindicada en casos de actividad tumoral, y no debe ser utilizada luego de trasplante renal de niños con enfermedad complicada o para promoción del crecimiento en niños con epífisis cerrada.

Los efectos adversos pueden incluir cefalea, problemas visuales, náuseas y vómito, retención de líquidos (edema periférico), artralgia, mialgia, parestesia, formación de anticuerpos, hipotiroidismo y reacciones en el sitio de inyección. Aunque hay indicios

sobre la inducción o recaída de tumores por la administración de somatropina, este riesgo no se ha evaluado en niños que no tengan otros factores de riesgo. La formación de anticuerpos en general no tiene consecuencias clínicas, no obstante, en algunos pacientes puede asociarse con disminución de la tasa de crecimiento.

Aunque los efectos adversos son raros deben realizarse controles a los pacientes para hiperinsulinemia, tumores, y en el caso de la insuficiencia renal debe tenerse precaución con el aumento de riesgo de rechazo de trasplante y de hipertensión intracraneana.

En la tabla 5 se resumen las conclusiones de las diferentes evaluaciones de tecnología en cada una de las indicaciones evaluadas.

Título HTA	Síndrome de Turner	Insuficiencia Renal	Niños nacidos pequeños para la edad gestacional
<i>Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation</i>	En resumen, hay cierta evidencia de la eficacia a través de todos los resultados reportados de crecimiento para las niñas con Trastorno del crecimiento como resultado del TS. También hay pruebas de composición corporal mejorada. El cálculo del coste-efectividad del tratamiento con rhGH en TS es sobre £ 39,500 por QALY ganado, o £ 6,500 por centímetro ganado.	En resumen, el tratamiento con rhGH indicó mejorías estadísticamente significativas en el crecimiento en los niños con IRC en dos ensayos. El cálculo del coste-efectividad del tratamiento con rhGH en la IRC es de aproximadamente £ 39,300 por QALY ganado o £ 3.700 por centímetro ganado.	La ganancia de talla de la revisión clínica indica que la ganancia de SGA fue menor que la de las demás condiciones. El cálculo del coste-efectividad del tratamiento con rhGH en el SGA es de alrededor de £ 33,000 por QALY ganado o £ 9,700 por centímetro ganado.
<i>Recombinant human growth hormone for treatment of Turner Syndrome: systematic review and economic evaluation</i>	La evidencia disponible sugiere que el tratamiento con rhGH acelera el crecimiento y mejoran la altura final, pero no hay pruebas concluyentes acerca de si el tratamiento con rhGH mejora la calidad de vida. En los RCT y los estudios comparativos, sobre los datos de AE se informó poco, y hay una variabilidad. Los estudios a largo plazo de alta calidad son necesarios para determinar las ventajas e inconvenientes del tratamiento con rhGH.		
<i>Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure</i>	Los estudios identificados reportaron valores de SDS estadísticamente significativamente en el aumento de estatura en los niños tratados con somatropina que para los niños sin tratamiento para todas las indicaciones. La notificación de eventos adversos fue limitada.	Los estudios identificados reportaron valores de SDS estadísticamente significativamente en el aumento de estatura en los niños tratados con somatropina que para los niños sin tratamiento para todas las indicaciones. La notificación de eventos adversos fue limitada.	Los estudios identificados reportaron valores de SDS estadísticamente significativamente en el aumento de estatura en los niños tratados con somatropina que para los niños sin tratamiento para todas las indicaciones. La notificación de eventos adversos fue limitada.

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad.

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS
1	Síndrome de Turner	Si bien la eficacia de la somatropina para estas indicaciones ha sido probada, la relevancia de las mismas en el contexto colombiano es desconocida, por tanto, se sugiere que para tomar la decisión de la inclusión o no de este medicamento en el POS se realice una evaluación farmacoeconómica detallada.
2	Insuficiencia Renal	
3	Niños nacidos pequeños para la edad gestacional	

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 de la somatropina, por su efectividad comprobada en la siguiente indicación:

- Pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento documentada, niños con insuficiencia renal o síndrome de Turner.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Impacto sobre la UPC

La inclusión de somatropina para tratamiento del síndrome de Turner tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,09% y sobre la UPC del contributivo del 0,06%; en tratamiento de niños con insuficiencia renal crónica tendría un impacto en la UPC del contributivo de 0,90% y de 0,59% en el subsidiado; para tratamiento de deficiencia de hormona de crecimiento documentada tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,90% y sobre la UPC del contributivo del 0,587% (Ver informe anexo).

## 8. Recomendaciones

Según la evidencia consultada la administración de somatropina tiene un efecto positivo sobre la estatura final en niños con insuficiencia renal crónica, síndrome de Turner y deficiencia de hormona de crecimiento, por lo que se sugiere la inclusión de este medicamento para estas indicaciones en el listado POS. Debe tenerse en cuenta que la administración de éste medicamento está contraindicada en pacientes que tengan la epífisis cerrada.

Se recomienda la inclusión de todas las formas farmacéuticas disponibles dado que el tratamiento debe ajustarse de acuerdo al peso del paciente.

## 9. Perfil epidemiológico usado para estimaciones

De acuerdo a la literatura, la prevalencia del síndrome de Turner es de 1 por cada 2500 niñas vivas; la prevalencia de la deficiencia de hormona de crecimiento en niños menores de 15 años es de 1 por cada 4000 niños; y la prevalencia de insuficiencia renal crónica es de 7,7 casos de cada 1.000.000 de jóvenes y niños.

## 10. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Noviembre 02 de 2010.
2. NICE technology appraisal guidance 188. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children (review). Issue date: May 2010. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).
3. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, Welch K, Bryant J. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2010; 14(42): 1-237
4. Li H, Banerjee S, Dunfield L, Kirby J, Jones M, Hamilton J, Deal C, Hadjiyannakis S, Normandin S, Tsakonas E. Recombinant human growth hormone for treatment of Turner Syndrome: systematic review and economic evaluation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2007: 56.
5. Carolyn A. Bondy. "Turner Syndrome 2008". Horm Res 2009; 71(suppl 1): 52–56.
6. Prevalence and Incidence of Growth Hormone Deficiency. Disponible en: [http://www.wrongdiagnosis.com/g/growth\\_hormone\\_deficiency/prevalence.htm](http://www.wrongdiagnosis.com/g/growth_hormone_deficiency/prevalence.htm). Fecha de consulta: 22 de noviembre de 2010.
7. Esbjörner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. Pediatr Nephrol. 1997 Aug;11(4):438-42.

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE STENT  
CORONARIO MEDICADO**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	9
6. Costo efectividad .....	9
7. Conclusiones del grupo de expertos .....	11
8. Impacto sobre la UPC .....	11
9. Recomendaciones.....	11
10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones.....	12
11. Bibliografía.....	13

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo:** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para el stent medicado y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para el tratamiento de estenosis coronaria.

**Metodología:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del stent medicado para el tratamiento de estenosis coronaria. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados:** Se encontraron en total 16 reportes HTA que evaluaban la efectividad y/o seguridad del stent medicado, 4 documentos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron evaluados. Los estudios muestran consistentemente una mayor efectividad del stent medicado frente al stent metálico en la prevención de reestenosis coronaria así como también de eventos coronarios mayores.

**Conclusión:** se recomienda la inclusión del stent medicado para el tratamiento de estenosis coronaria en el POS 2011.

## 2. Necesidad de la evaluación

Desde finales de los años 70 la angioplastia coronaria revolucionó el manejo de la enfermedad coronaria. Alrededor del mundo se hacen aproximadamente 1.5 millones de procedimientos al año pero su efectividad se ha visto alterada por la alta frecuencia en la reestenosis de la luz de los vasos sanguíneos. El uso de la inserción de un dispositivo metálico llamado stent posterior a la angioplastia muestra reducción de la mortalidad, reinfarto y eventos cerebrovasculares. A pesar de esta disminución, la reestenosis en el largo plazo termina afectando hasta el 30% de los procedimientos de angioplastia. El stent medicado fue desarrollado con el propósito de disminuir el número de revascularizaciones miocárdicas por reestenosis, pero ha sido relacionado con mayor frecuencia que el stent metálico en el número de trombosis posterior a su colocación. Actualmente persiste la incertidumbre sobre la verdadera eficacia del stent medicado frente al metálico (1)

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación y las indicaciones INVIMA para la intervención a evaluar se esquematizan en la tabla 1.

Tabla 1 Pregunta de investigación - Tecnología a evaluar

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
25	Stent coronario medicado	Intervención	Enfermedad coronaria	Enfermedad coronaria	8

### 3. Descripción de la tecnología

El stent coronario medicado es recubierto con materiales biocompatibles como carbón, oro, silicona y fosforocolina y son pensados para reducir la inflamación y la aparición de trombos, así como la hiperplasia del tejido neointima. Se recomienda su uso en enfermedad coronaria de pequeños vasos, menores a 2,5 mm, en lesiones mayores a 18 mm y en pacientes diabéticos (4)

Las drogas con las que se recubre el stent son agentes antimicrobianos que inhiben los procesos intracelulares como la mitosis y la migración de células evitando de esta manera la re-estenosis del vaso intervenido.

El INVIMA tiene registros sanitarios tanto para stent metálico como para stent medicado con diferentes fármacos, para su uso en estenosis coronaria.

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews & Dissemination* (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave stent coronario y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)

La tablas 2 y 3 presentan las evaluaciones tecnológicas incluidas en la presente revisión así como los motivos de exclusión.

Tabla 2. Resultados la búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. HTA excluidos por otra razón	No. Final de HTA incluidos
8	0	1	2	0	1	4

No todas las evaluaciones incluidas comparaban la efectividad/seguridad del stent medicado vs metálico. La evaluación tecnológica desarrollada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* en 2010 (1) muestra que el beneficio obtenido en la disminución de la frecuencia de reestenosis con el stent medicado es un efecto que no se mantiene a largo plazo (frecuencia de reestenosis con stent medicado en tiempo menor de un año: 2,9%; stent medicado vs 5,3% con stent metálico. Frecuencia a 5 años con stent medicado 1,4%, vs metálico 1,7%. No se reportan datos de significancia estadística)

Los datos de la evaluación Drug Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: from *Clinical Evidence to Policy in Canada* (2), presenta los datos de mayor efectividad del stent coronario vs el medicado en pacientes diabéticos: Reestenosis. RR 0.31  $p < 0.001$  y para eventos coronarios mayores. RR 0.42  $p < 0.001$ .

Tabla 3. Resumen de evidencia

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	<i>Implantation of Drug Eluting Stents during Percutaneous Coronary Interventions: Review of Revascularization Rates due to In-Stent Restenosis</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	2010	Canadá	Inglés	1	
2	<i>Drug Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: from Clinical Evidence to Policy in Canada.</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	2008	Canadá	Inglés	1	
3	<i>Assessment of drug-eluting stents</i>	HAS	2009	Francia	Inglés	1	
4	<i>Effectiveness of invasive treatment for coronary artery disease: overview of systematic reviews</i>	Finnish Office for Health Care Technology Assessment	2005	Finlandia	Finlandés	0	Idioma
5	<i>Drug-eluting stents for treatment of coronary artery disease</i>	Hayes Inc	2007	Estados Unidos	Inglés	0	Datos faltantes
6	<i>Drug eluting stents in comparison to uncoated stents in the treatment of cardiopathy</i>	Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA)	2006	Austria	Alemán	0	Idioma
7	<i>Drug-eluting stents</i>	Medical Services Advisory Committee (MSAC)	2005	Canadá	Inglés	1	
8	<i>Economic evaluation of drug eluting stents</i>	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	2005	Canadá	Inglés	0	Evaluación de costo-efectividad

El tercer HTA presentado en la Tabla 3, hace una comparación de los stents medicados y mide entre otros resultados, los eventos cardiovasculares mayores, re-estenosis, muerte e infarto no fatal. No hay datos concluyentes de efectividad de un medicamento sobre otro entre los que se agregan al stent. Este reporte presenta además medidas estadísticamente significativas de la mayor efectividad del stent medicado.

### Resultados:

De las 8 referencias obtenidas en la búsqueda inicial, 4 cumplieron con los criterios de inclusión. Estas referencias fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA. Las evaluaciones tecnológicas incluidas tuvieron alto cumplimiento de los criterios de calidad medido de acuerdo al número de aciertos en las plantillas que se adjuntan a continuación:

#### Reporte 1: "Implantation of Drug Eluting Stents during Percutaneous Coronary Interventions: Review of Revascularization Rates due to In-Stent Restenosis" (1)

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X			
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X			
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
NO	SI	2010	SI	SI	NO				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
SI		SI		SI	SI				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?						
SI	SI	SI	SI						
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
NO	NO	NO	SI	SI					
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No

13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?	X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?	X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?	X		

Reporte No 2: “*Drug-eluting stents*” (4)

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X			
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X			
<b>¿Por qué?</b>									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
SI	SI	2005	SI	SI	SI				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
SI		SI		SI	SI				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?						
SI	SI	SI	SI						
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
SI	SI	SI	SI	SI					
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X			

Los resultados de la evaluación realizada por medio de la lista de chequeo a los reportes HTA incluidos, se resumen en la tabla No 4.

Tabla 4. Resultados de la evaluación por lista de chequeo INAHTA:

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	<i>Implantation of Drug Eluting Stents during Percutaneous Coronary Interventions: Review of Revascularization Rates due to In-Stent Restenosis</i>	27	4
2	<i>Drug Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: from Clinical Evidence to Policy in Canada.</i>	21	10
5	<i>Assessment of drug-eluting stents</i>	26	5
7	<i>Drug-eluting stents</i>	31	0

La descripción de los principales resultados respecto a efectividad y seguridad reportados en los estudios incluidos se describen en la tabla numero 5; Los datos presentan una diferencia entre los resultados de evaluaciones hechas en el largo plazo (1) a favor del stent medicado. El RR agrupado por un modelo de efectos fijos en metanálisis (4) muestra de manera consistente la mayor efectividad del stent medicado frente al metálico. Se considera pertinente contrastar estos resultados con evaluaciones que comparan diferentes medicamentos, aspecto que no fue objeto de la presente revisión.

Tabla 5. Resultados de efectividad y seguridad

Título HTA	Indicación 1	
	Efectividad	Seguridad
<i>Implantation of Drug Eluting Stents during Percutaneous Coronary Interventions: Review of Revascularization Rates due to In-Stent Restenosis</i>	<i>Re-estenosis con Stent Medicado a los 3.2 años: 7,9% ; con stent metálico: 16,8 % p &lt; 0.0001. Reestenosis con Stent Medicado a los 5 años: 1.6 % ; con stent metálico: 2 % p &lt; 0.19</i>	El documento registra diferencias no significativas en complicaciones y efectos adversos. No hay cifras.
<i>Drug Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: from Clinical Evidence to Policy in Canada.</i>	<i>Re-estenosis con Stent Medicado vs. Metálico HR 0.7 (IC95 0.56 - 0.84) p= 0.0211</i>	Mortalidad por evento trombótico por colocación del stent fue similar, el documento no registra cifras.
<i>Assessment of drug-eluting stents</i>	<i>Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores Stent Medicado vs Metálico RR= 0.07 (IC 95 0.04 - 0.11)</i>	Muerte por todas las causas RR= 0.44 (IC 95% 0.03 - 6.89)

<i>Drug-eluting stents</i>	<i>Re-estenosis con Stent Medicado vs Metálico seguimiento a 12 meses RR (metanálisis modelo de efectos fijos)= 0.29 (IC95% 0.29 - 0.43)</i>	Incidencia 1.1% (IC95% 0.2 - 2.2) de trombosis posterior al stent medicado vs stent metálico 100 días de seguimiento.
----------------------------	--	---

En la tabla Numero 6 se resumen las conclusiones e indicaciones para el uso del stent medicado, encontradas en las 4 evaluaciones tecnológicas las cuales evaluaron el desempeño de esta intervención para el manejo de la enfermedad coronaria.

Tabla 6. Conclusiones e Indicaciones de los reportes HTA

ID	Título HTA	Indicación 1
1	<i>Implantation of Drug Eluting Stents during Percutaneous Coronary Interventions: Review of Revascularization Rates due to In-Stent Re-estenosis</i>	Enfermedad coronaria
2	<i>Drug Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: from Clinical Evidence to Policy in Canada.</i>	Enfermedad coronaria
5	<i>Assessment of drug-eluting stents</i>	Enfermedad coronaria
7	<i>Drug-eluting stents</i>	Enfermedad coronaria

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Según los documentos revisados hay mayor efectividad en la disminución de estenosis con el stent medicado que con el metálico y no hay diferencias significativas en el riesgo de trombosis posterior a su colocación. Las conclusiones y recomendaciones para el uso de esta intervención se resumen en la tabla No 7.

Tabla 7. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
Indicación 1	Menor frecuencia de re-estenosis con el Stent Medicado y de Eventos Cardiovasculares Mayores en el corto, mediano y largo plazo. No hay suficiente evidencia para identificar el medicamento más efectivo en el stent. Incluir en el POS.	<i>Implantation of Drug Eluting Stents during Percutaneous Coronary Interventions: Review of Revascularization Rates due to In-Stent Restenosis</i>
		<i>Drug Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: from Clinical Evidence to Policy in Canada.</i>
		<i>Assessment of drug-eluting stents</i>
		<i>Drug-eluting stents</i>

## 6. Costo efectividad

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países:

1. *Medikamentfreisetzende Stents bei Koronarinterventionen im Vergleich zu nicht beschichteten Stents. Rapid Assessment. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA). 2006*

Esta revisión menciona algunos estudios:

- Noruega: razón de costo efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) de € 4500 por revascularización evitada.
- Gorenai et al: € 7400 a € 8.900 y € 12.200 entre PSE y € 13.700.
- SIRIUS mostró un ICER de \$ 1.650, por revascularización evitada.
- Austria: €4665 por un stent y €7765 por 2 stent.

### Conclusión

Recomiendan el uso selectivo de estos stent medicados en pacientes con elevada re-estenosis, y en pacientes con re-estenosis después de stent metálicos.

No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia o imposibilidad de tener terapia antitrombótica a largo plazo.

2. *Mittmann N, Brown A, Seung SJ, Coyle D, Cohen E, Brophy J, Title L, Oh P. Economic evaluation of drug eluting stents [Technology report no 53]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005.*

- El stent recubierto con paclitaxel tuvo un ICER con respecto al stent convencional entre \$26 562 and \$29 048 por TLR (revascularización de la lesión blanco) evitada. (Perspectiva del hospital).
- Desde la perspectiva del Ministerio el ICER para stent recubierto con paclitaxel se estimó de \$25 202 a \$27 687 por TLR evitada.
- Para el stent recubierto con sirolimus, desde la perspectiva hospitalaria, el ICER fue de \$12 527 a \$16 600 por TLR evitada. Desde la perspectiva del Ministerio de salud fue de \$11 133 a \$15 192 por TLR evitada.
- Mencionan según la literatura revisada, un umbral de 10 000 a 15 000 dólares por revascularización evitada podría ser aceptable.

### Conclusión

Los stent medicados son una alternativa promisoría en pacientes con alto riesgo de re-estenosis.

3. *Medical Services Advisory Committee (MASC). Drug-eluting Stents Noviembre 2004. Alberta, Australia.*

ICER: Costo por TLR evitado a los 12 meses:

- \$3 746 / TLR evitado para Stent Cypher.
- \$6 117 / TLR evitado para Stent Taxus.

ICER: Costo por MACE evitado a los 12 meses

- \$ 3 955 por MACE (Major Adverse Cardiac Event) evitado para stent Cypher.
- \$ 6 583 por MACE evitado para stent Taxus.

Consideran que la alternativa es costo efectiva si pagar 3700 a 6200 dólares se considera aceptable para evitar una revascularización de la lesión blanco.

## Conclusión

Con base en lo anterior fue incluido en Australia.

### 7. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del stent coronario medicado, para enfermedad coronaria que lo requiera.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

### 8. Impacto sobre la UPC

El impacto de la inclusión de esta tecnología sobre la UPC del régimen subsidiado es de 0,282% y sobre la UPC del régimen contributivo es de 0,243%. Ver informe anexo.

### 9. Recomendaciones

El uso del stent posterior a la angioplastia muestra reducción de la mortalidad, reinfarto y eventos cerebro-vasculares. A pesar de esta disminución, la re-estenosis en el largo plazo termina afectando hasta el 30% de los procedimientos de angioplastia. La re-estenosis con stent medicado vs metálico con un seguimiento a 12 meses muestra un RR de 0.29 (IC95% 0.29 - 0.43). Debido a la menor frecuencia de re-estenosis con el Stent Medicado y de Eventos Cardiovasculares Mayores en el corto, mediano y largo plazo se sugiere incluir en POS. Se recomienda su uso en enfermedad coronaria de pequeños vasos, menores a 2,5 mm, en lesiones mayores a 18 mm y en pacientes diabéticos

Actualmente en Colombia se disponen de las siguientes presentaciones comerciales (5):

MARCA	TITULAR DEL REGISTRO	NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO
Sistema de Stent Coronario con Elución de Medicamento BIOMATRIX	BIOSENSORS EUROPE S.A.	INVIMA 2010DM-0005560
NOBORI, Sistema de Stent con Liberación de Medicamento	TERUMO LATIN AMERICA CORPORATION	INVIMA 2009DM-0005048
Monarch Paclitaxel-Eluting Stent	INSITU	INVIMA 2008DM-

	TECHNOLOGIES INC.	0002480
Sistema de Stent Coronario para Elución de Paclitaxel Taxcor I	COMPÑÍA DE REPRESENTACIONES MÉDICAS S.A. C.T.P. MEDICA S.A.	INVIMA 2008DM-0001898
Sistema de Stent de Liberación de Paclitaxel Coroflex Please – B. Braun	B. BRAUN MELSUGEN A.G.	INVIMA 2008DM-0001829
Sistema de Stent Coronario de Elución de Rapamicina FIREBIRD	DIAGNÓSTICOS CARDIOLÓGICOS ESPECIALIZADOS S.A. DIACORSA	INVIMA 2007DM-0001351
Sistema de Stent con Opción de Impregnación con Medicamento TRANSLUMINA	TRANSLUMINA GMBH	INVIMA 2008DM-0001660
Sistema de Stent Coronario con Elución de Everolimus	BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION USA	INVIMA 2007DM-0001009
Stent Coronario Medicado – Xience V	ABBOTT VASCULAR INC	INVIMA 2007DM-0000858
Stent Coronario Medicado Recubierto con Óxido nítrico TITAN 2 de HEXACATH	HEXACATH	INVIMA 2008DM-0002244
Pico Elite Paclitaxel Eluting Coronary Stent	AMG VASCULAR PRODUCTS S.R.L.	INVIMA 2006DM-0000378
Sistema de Stent Coronario Costar Paclitaxel Eluting	WORLD MEDICAL S.A.S.	INVIMA 2006DM-0000078
Endeavor Zotarolimus Eluting Coronary Stent System	MEDTRONIC INC.	INVIMA 2005V-0003755
Stent Coronario con Dexametasona Dexamet	COMPANÍA DE REPRESENTACIONES MÉDICAS S.A. C.T.P. MEDICA S.A.	INVIMA 2003V-0002044

## 10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones

Para efectos de las estimaciones, se presentan las incidencias de infarto agudo de miocardio (Tabla 8). Para los cálculos fue utilizada la población reportada en la Base de Datos Única de Afiliación (BDUA) del Ministerio de la Protección Social clasificada por sexo, grupo etario y régimen de afiliación (subsidiado y contributivo). El número esperado de casos para el régimen subsidiado es de 6500 y para el contributivo 5589 casos anuales. (Para detalles del cálculo, ver anexo).

**Tabla 8. Casos Infarto Agudo de Miocardio esperados para 2011**

Distribución de casos esperados por sexo y grupo etario				
	Mujeres		Hombres	
Grupo Etario	Régimen Subsidiado	Régimen Contributivo	Régimen Subsidiado	Régimen Contributivo
19-24	5.06	3.78	4.53	3.41
25-29	4.41	4.85	3.69	4.45
30-34	9.53	11.25	7.89	10.42
35-49	13.29	14.87	10.95	13.96
40-44	27.31	31.36	22.98	28.71
45-49	53.56	63.62	47.07	56.08
50-54	92.44	112.12	84.63	93.98
55-59	138.61	172.77	134.77	138.95
60-64	178.19	215.92	170.94	179.62
65-69	293.97	318.23	277.96	267.76
70-74	430.64	430.69	389.00	345.55
75-79	606.78	546.47	523.55	410.97
80 +	1631.06	1263.40	1337.88	846.32
<b>Total</b>	<b>3484.85264</b>	<b>3189.34361</b>	<b>3015.84</b>	<b>2400.18</b>

Fuente: Cálculos CID, 2010.

## 11. Bibliografía

1. CADTH. Drug Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: from Clinical Evidence to Policy in Canadá. Health Technology Inquiry Services (HTIS) 2008.
2. CADTH. Implantation of Drug Eluting Stents during Percutaneous Coronary Interventions: Review of Revascularization Rates due to In-Stent Restenosis. Health Technology Inquiry Services (HTIS) 2010.
3. Cucherat, M. Assessment of drug-eluting stents. HAS. Francia 2009
4. Medical Services Advisory Committee (MASC). Drug-eluting Stents Noviembre 2004. Alberta, Australia.
5. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea – Consultas Públicas – Registros Sanitarios. En URL: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) (Nov 2010)

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE TELEMETRÍA  
PARA MONITOREO CARDÍACO**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	3
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	9
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	10
7. Bibliografía.....	10

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo:** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria acerca de la efectividad y seguridad del monitoreo cardiaco remoto ambulatorio y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios.

**Metodología:** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del monitoreo cardiaco remoto ambulatorio. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005. Búsqueda electrónica en bases de datos que retribuyó 6 documentos. Dos fueron incluidas para evaluación.

**Resultados:** Se encontraron en total 6 reportes HTA que evaluaban la efectividad y seguridad de la tecnología. Los reportes sugieren que la intervención tiene efectividad clínica demostrada.

**Conclusión:** Se considera que la Telemetría, NO debe ser incluida en el POS, ya que se considera que las tecnologías de comunicación hacen parte de los procesos de atención médica y no deben incluirse como tal en el POS, sino que deben ser implementados por las IPS y EPS.

## 2. Necesidad de la evaluación

La identificación de eventos cardiacos de interés clínico requiere de un adecuado funcionamiento del monitoreo realizado al paciente. La falla en el registro o en la detección temprana de arritmias y otros eventos pone en riesgo la seguridad del paciente y retrasa el adecuado diagnóstico. El servicio de monitoreo cardiaco ambulatorio remoto, permite conocer el funcionamiento permanente de los monitores y hacer los ajustes necesarios evitando así mayores complicaciones por presencia inadvertida de eventos cardiovasculares.

La siguiente Tabla describe la pregunta de investigación y el tipo de evaluación así como las indicaciones que en la actualidad tiene el monitoreo cardiaco ambulatorio remoto en nuestro medio.

Tabla 1. Pregunta de investigación - Tecnología a evaluar

ID	Intervención	No. de HTA encontrados
29	Telemetría	6

## 3. Descripción de la tecnología

Los pacientes con dispositivos cardiacos implantados deben hacer visitas regulares a centros de atención en salud para verificar que éstos funcionan correctamente y para monitorizar eventos de arritmia cardiaca; se requieren visitas adicionales si los pacientes experimentan nuevos síntomas cardiacos o disfunción del dispositivo que podría resultar en retardos en los cambios de medicación o en los ajustes del dispositivo. El monitoreo remoto de los pacientes (telemetría) con dispositivos implantados permite la supervisión y la realización de pruebas diagnósticas a distancia. El monitoreo remoto puede detectar más tempranamente las arritmias como la fibrilación auricular, el deterioro clínico y el funcionamiento del dispositivo. El componente principal es el dispositivo cardiaco implantado que puede ser un marcapasos, un desfibrilador de cardioversión implantable o un dispositivo de terapia de resincronización cardiaca. Se requiere además de dispositivos remotos sensores en el hogar de los pacientes y de los centros de servicio de monitoreo remoto que operan en colaboración con proveedores de telefonía celular e internet, adicionalmente incluyen medios para que los clínicos evalúen los datos de los pacientes o reciban alertas. Se accede a los reportes de los pacientes a través de sitios virtuales seguros, correo electrónico, fax o servicios de mensajería corta (1).

En Colombia se cuenta con la aprobación del INVIMA para monitoreo cardiaco ambulatorio. Adicionalmente la tecnología está disponible en nuestro medio y es usada en diferentes áreas.

#### 4. Evidencia e interpretación

##### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Centre for Reviews & Dissemination (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave Telemetría y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)

Los hallazgos de la búsqueda bibliográfica en bases de datos son presentados en la Tabla 2.

Los criterios de inclusión utilizados para seleccionar las referencias fueron: evaluaciones tecnológicas publicadas con posterioridad a enero de 2005 en inglés o español que tuvieran como objetivo principal la evaluación de efectividad/seguridad del monitoreo cardiaco remoto. Se excluyeron estudios primarios observacionales o experimentales.

Tabla 2. Resultados búsqueda y exclusiones

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. HTA excluidos por otra razón	No. Final de HTA incluidos
6	1	1	0	1	1	2

La Tabla 3 describe los resultados de la búsqueda de literatura y los motivos de exclusión de las evaluaciones y las agencias financiadoras de los estudios. Para el caso de la presente revisión no fueron incluidas aquellas revisiones patrocinadas o realizadas por la industria farmacéutica.

Tabla 3. Resumen de evidencia

No	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Monitoring heart functions using telemetry	German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA DIMDI)	2006	Alemania	Alemán	0	Idioma
2	Mobile cardiac outpatient telemetry (MCOT) for home monitoring of cardiac patients	Hayes Inc	2008	United States	Inglés	0	No es HTA
3	Evidence for the benefits of telecardiology applications: a systematic review	Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR)	2004	Canada	Inglés	1	
4	Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care	Health Technology Assessment	2004	Reino Unido	Inglés	0	Diferente indicación
5	Cardiac pacemakers, electrodes and cardioverter defibrillators: health products comparison.	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA)	1996	España	Inglés	0	Fecha
6	Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac device (Project record)	Medical Services Advisory Committee (MSAC)	2008	Australia	Inglés	1	

## Resultados

De las 6 referencias obtenidas en la búsqueda solo 2 cumplieron con los criterios de inclusión. Una vez identificados los estudios incluidos en la revisión, se realizó la evaluación de calidad de los mismos a través de la lista de chequeo INAHTA. A pesar de ser una valoración cualitativa, se considera de buena calidad si el documento tiene un buen número de aciertos. Las evaluaciones tecnológicas evaluadas tuvieron alto

cumplimiento de los criterios de calidad. A continuación se presentan las listas de chequeo realizadas a los documentos incluidos:

Reporte No 1:

Resultados evaluación tecnológica: “Evidence for the Benefits Of Telecardiology Applications: A systematic Review” (1)

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X		
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X		
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
SI	SI	SI	NO	SI	NO			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
SI		NO		NO		NO		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
SI	SI		SI		SI			
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?				
SI	NO	NO	SI	NO				
<b>Valoración final</b>						Si	Parcialmente	No

13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?	X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?	X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?	X		

Reporte No 2:

Resultados evaluación tecnológica: "Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac device" (2)

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No
<b>Preliminares</b>								
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X		
2. ¿Se identifican los autores del informe?						X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								X
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X		
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X		
<b>¿Por qué?</b>								
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X		
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X		
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X		
<b>¿Cómo?</b>								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información			
SI	SI	SI	SI	SI	NO			
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
SI		SI		SI		SI		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
SI	SI		SI		SI			
<b>¿Contexto?</b>								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).								
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?				
SI	SI	NO	SI	SI				

Valoración final	Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?	X		
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?	X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?	X		

Los resultados presentados en La Tabla 4 muestran el resumen de la evaluación de calidad de los reportes incluidos.

Tabla 4. Resultados de la evaluación de calidad según lista de chequeo INAHTA

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
3	Evidence for the benefits of telecardiology applications: a systematic review	23	8
6	Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac device (Project record)	28	3

La descripción de las principales características y resultados de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

La evaluación tecnológica realizada por la AHFMR (1) incluyó estudios que evalúan el beneficio del monitoreo cardiaco remoto en hogares, salas de cuidado neonatal, salas de emergencias y hospitalización de adultos y niños. El 14% de los estudios incluidos en la revisión fueron clasificados de alta calidad. Dentro de los incluidos, los mejor conducidos fueron los Ensayos Clínicos Aleatorios. A pesar de la evidente baja calidad de la mayoría de los estudios, concluye que la intervención es benéfica pues economiza costos y evita remisiones innecesarias pero la decisión debe ser contrastada con la calidad y confiabilidad de los datos presentados. Los estudios realizados con el monitoreo en el hogar presenta una sólida evidencia especialmente en los casos de monitoreo en falla cardiaca como lo muestra la Tabla 5

Tabla 5. Resultados de efectividad y seguridad

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA			
		Indicación 1		Indicación 2	
		Efectividad	Seguridad	Efectividad	Seguridad
3	Evidence for the benefits of telecardiology applications: a systematic review	Pediatría: 58% en reducción hospitalizaciones. Monitoreo en casa: Disminución del 86% de readmisiones en comparación con el cuidado usual. Reducción del 46%	No reportada		

		de hospitalizaciones por falla cardiaca.			
6	Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac device (Project record)	Éxito en la transmisión de los datos programados: 88%. -100. El estudio no presenta la efectividad clínica de este resultado en la transmisión.	No reportada		

El segundo estudio incluido (2) en la presente revisión presenta una alta cifra de éxito en la transmisión de los datos.

Los dos estudios describen la baja o nula frecuencia de eventos adversos lo que significa un procedimiento sin riesgos, pero no se encontraron cifras específicas.

Las indicaciones de telemetría cardiaca incluyen una gran variedad de patologías y dispositivos susceptibles de ser monitoreadas y desde esa perspectiva es una intervención muy amplia para dar una única recomendación de uso. La Tabla 6 muestra dos de ellas.

Tabla 6. Indicaciones de uso de Monitoreo Cardiaco Remoto

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA				
		Indicación 1	Indicación 2	Indicación 3	Indicación 4	Indicación 5
3	Evidence for the benefits of telecardiology applications: a systematic review	Monitoreo cardiaco ambulatorio				
6	Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac device (Project record)	Monitoreo cardiaco ambulatorio				

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso de la intervención se resumen en la tabla No 7.

Tabla No 7. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	Fuente
29	Monitoreo cardiaco ambulatorio	Evidencia de efectividad y seguridad de la tecnología. Efectividad clínica demostrada en algunos estudios. Se recomienda su inclusión en el POS.	1. Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac device (Project record). 2. Evidence for the benefits of telecardiology applications: a systematic review

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos considera que la Telemetría, NO debe ser incluida en el POS, ya que se considera que las tecnologías de comunicación hacen parte de los procesos de atención médica y no deben incluirse como tal en el POS, sino que deben ser implementados por las IPS y EPS.

Lo que debe tarifarse es el servicio de monitoreo prestado a través de la telemetría, como un servicio de atención domiciliaria y no los instrumentos empleados para la prestación de dicho servicio.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía

1. Hailey D, Ohinmaa A, Roine R. Evidence for the benefits of telecardiology applications: a systematic review. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 2004.
2. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac device. Australia 2008.

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS DE LA  
TOMOGRAFÍA OCULAR DE COHERENCIA**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:**

**COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen .....	3
2. Necesidad de la evaluación.....	3
3. Descripción de la tecnología .....	4
4. Evidencia e interpretación .....	4
5. Conclusiones de efectividad y seguridad .....	10
6. Conclusiones del grupo de expertos .....	11
7. Bibliografía.....	11

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**OBJETIVO:** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para la Tomografía Ocular de Coherencia y Evaluar la pertinencia de incluirla al Plan Obligatorio de Salud de 2011 para el diagnóstico y monitoreo de pacientes con enfermedad macular y glaucoma.

**METODOLOGÍA:** Se realizó una búsqueda sistemática centralizada de Evaluaciones de Tecnologías en Salud, Metaanálisis y Ensayos Clínicos, en ese orden de preferencia. El objetivo era encontrar evidencia acerca de la pertinencia o no del uso de la Tomografía Ocular de Coherencia (OC) en el diagnóstico de enfermedad macular y Glaucoma. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de sensibilidad, efectividad asociada y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores. Esta información fue base para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos respecto a la pertinencia de la inclusión de esta prueba diagnóstica al plan de beneficios.

**RESULTADOS:** La Revisión Sistemática arrojó nueve documentos tipo Evaluación de Tecnologías en Salud que evaluaban la sensibilidad, efectividad asociada y/o seguridad de la Tomografía OC. De éstas, 2 cumplieron con los criterios de inclusión. De 31 puntos posibles en la evaluación según la guía INAHTA se le otorgaron puntajes de 19 y 20. Se encontró que este procedimiento resulta seguro pero hasta el momento no se cuenta con información suficiente que soporte su sensibilidad y efectividad asociada.

**CONCLUSIÓN:** Se considera que la tomografía OC, NO debe ser incluida en el POS, ya que su efectividad no ha sido plenamente comprobada.

## 2. Necesidad de la evaluación

La incidencia de ceguera a nivel mundial viene en crecimiento. La degeneración macular relacionada con la edad y el edema diabético macular son causas de esto. Se trata de enfermedades de la retina. En el centro de ésta se ubica la mácula, una región de 5mm que es responsable por la visión, la detección de color y el detalle fino. El daño de la mácula lleva a la pérdida de la visión, pero la detección temprana de esta enfermedad asintomática puede llevar a la prevención o desaceleramiento del proceso de pérdida de la visión (1).

El edema macular diabético es causado por complicaciones de la diabetes mellitus, tanto tipo 1 como tipo 2. Se estima que una de cuatro personas con diabetes tiene esta condición, aunque ésta ocurre con mayor frecuencia a en aquellos con diabetes tipo 2 (1). Si a esto se suma que desde el 2000 se viene calculando un aumento en la prevalencia de la diabetes para América Latina del 250%, es de esperarse un aumento de sus complicaciones. Un estudio en Colombia reveló que el 31,8% (IC95%:30,1-33,5%) de los pacientes diabéticos, ya sea con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2 presentan algún tipo de complicación ocular asociada a su enfermedad; estas incluyen Retinopatía no proliferativa, Retinopatía proliferativa y Ceguera por diabetes (2).

La degeneración de la mácula relacionada con la edad puede ser de dos tipos, 'seca' y 'húmeda'. La primera es la más prevalente de las dos, contando con el 85% de los casos (1). Esta enfermedad predomina en pacientes mayores de 50 años, quienes pueden o no

presentar sintomatología visual. La literatura científica describe incidencia del 10% en pacientes menores de 45 años y del 30% en mayores de 85.(3)

Se reconocen como factores de riesgo relacionados con la enfermedad los siguientes: Hipertensión arterial, enfermedad arteriosclerótica, enfermedad coronaria, exposición prolongada a las rayos uv, ingesta crónica de alcohol y bajos niveles hormonales en mujeres (menopausia), el hábitos de fumar y la mutación el gen CFH (3)

El glaucoma cuenta también como otra causa más de ceguera en la población, el cual puede también ser diagnosticada a través de este método. Corresponde a un grupo de enfermedades caracterizadas por neuropatía óptica que llevan a la pérdida progresiva del campo visual. Los factores de riesgo incluyen presión intraocular, edad e historia familiar. (2).

Como se ve se trata de enfermedades que revisten importancia en el contexto nacional. La pregunta a desarrollarse en el presente trabajo se describe a continuación.

Tabla 1. Estructura de la pregunta de la tecnología sanitaria a evaluar:

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
30	Tomografía OC	Intervención	N/A	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóstico y monitoreo de pacientes con enfermedad de retina, específicamente degeneración macular relacionada con la edad y edema macular diabético</li> <li>2. Diagnóstico y monitoreo de pacientes con glaucoma</li> </ol>	9

### 3. Descripción de la tecnología

La Tomografía de Coherencia Óptica es una técnica de imagen no invasiva, sin contacto de alta resolución que provee imágenes tomográficas transversales de la microestructura ocular a través del espesor de la retina. Es análogo al ultrasonido, midiendo la intensidad de la reflexión de la luz infrarroja en lugar del sonido. Para la visualización, los datos se presentan en una imagen en dos dimensiones en escala de grises. También se puede hacer reconstrucciones a imágenes en tres dimensiones (4).

Estas imágenes pueden ser analizadas cualitativa y cuantitativamente para detectar anomalías en la retina. Ya que provee información detallada de la morfología de la retina al nivel de las capas de la retina individuales, se ha propuesto el uso de esta técnica para detectar cambios patológicos tempranos, aun antes de que se manifiesten los síntomas visuales (4).

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología:

Durante la búsqueda fueron encontrados 9 artículos, de los cuales se incluyeron 2 en la presente revisión. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Evaluación de la tecnología en cuestión Tomografía OC
2. No existir conflictos de interés
3. Idioma inglés o español
4. Solo evaluaciones publicadas a partir de enero de 2005
5. No hay evaluaciones emitidas por la misma agencia que sean más actuales.

La tabla 2 describe el número de artículos incluidos y excluidos según el correspondiente criterio de inclusión valorado.

**Tabla 2: Resultados de la Búsqueda y exclusiones**

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por idioma	No. HTA excluidos por contar de hecho con HTA más recientes de la misma agencia	No. HTA excluidos por diferente indicación	No. Final de HTA incluidos
9	2	3	2	0	2

La Tabla 3 presenta la lista completa de artículos encontrados.

**Tabla 3. Resumen de la evidencia.**

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis	Medical Advisory Secretariat (MAS)	2009	Canada	Inglés	1	-
2	Optical coherence tomography	Medical Services Advisory Committee	2008	Australia	Inglés	1	-
3	Optical coherence tomography. Systematic review	Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA)	2008	Germany	Alemán	0	Idioma
4	Evaluation of optical coherence tomography in the diagnosis of age related macular degeneration compared with fluorescence angiography	German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA DIMDI)	2007	Germany	Alemán	0	Idioma
5	Optical coherence tomography of the posterior pole of the eye	Haute Autorite de Sante (HAS)	2007	Francia	Alemán	0	Idioma
6	Macular optical coherence tomography (OCT)	Medical Services Advisory Committee (MSAC)	2007	Australia	Inglés	0	Hay disponibles HTAs más actualizadas de esta agencia.
7	Macular optical coherence tomography (OCT) for glaucoma	Medical Services Advisory Committee (MSAC)	2007	Australia	Inglés	0	Hay disponibles HTAs más actualizadas de esta agencia.

8	Optical coherence tomography for diagnosing retinal disease	Alberta Heritage Foundation for Medical Research	2003	Canada	Inglés	0	Fecha de publicación
9	Optical coherence tomography for the diagnosis of eye disorders - horizon scanning review	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2002	United Kingdom	Inglés	0	Fecha de publicación

## Resultados

De las 9 referencias obtenidas en la búsqueda inicial, 2 referencias cumplieron con los criterios preestablecidos. Los dos artículos seleccionados fueron evaluados conforme a la guía INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment como se muestra a continuación:

Reporte No 1:

Título del reporte	Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis
Institución que lo realizó	Medical Advisory Secretariat – Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario.
Año de realización	2009

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?						X			
2. ¿Se identifican los autores del informe?							X		
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?						X			
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X			
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?						No			
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						Si			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						Si			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						Si			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda		Bases de datos		Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información		
Si		Si		Si	No	Si	No		
Lista completa de referencias de los estudios incluidos			Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión		Criterios de exclusión		
Si			No		Si		Si		
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?		¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?		¿Describe el método de síntesis de datos?		¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?			
No		No		No		Si			
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?		¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?		¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?			
No		Si	No		Si	No			
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?							X		
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X			

Reporte No 2:

Título del reporte	Optical coherence tomography .
Institución que lo realizó	Medical Services Advisory Committee
Año de realización	2008

LISTA DE CHEQUEO						Si	Parcialmente	No	
<b>Preliminares</b>									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?								X	
2. ¿Se identifican los autores del informe?								X	
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								X	
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?						X			
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?						X			
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?							X		
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?						X			
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?						X			
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?						X			
<b>¿Cómo?</b>									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Período (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
Si	Si	Si	No	Si					
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión				
Si		No		Si	No				
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?						
Si	Si	No	Si						
<b>¿Contexto?</b>									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
No	Si	No	Si	Si					
<b>Valoración final</b>							Si	Parcialmente	No
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?						X			
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?						X			
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?						X			

El resumen de las puntuaciones obtenidas se presenta a continuación en la tabla 4. Si bien se nota que varias preguntas de la lista de chequeo no fueron resueltas satisfactoriamente para los dos documentos evaluados, el segundo de la MSAC resulta ser un informe de aceptable calidad al notarse que preguntas relevantes respecto a la metodología son favorables. El primer artículo de la Medical Advisory Secretariat – Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario no se desempeña igual de bien en los puntos importantes del chequeo, pero aún así puede considerarse de calidad aceptable.

**Tabla 4: Resumen de la puntuación obtenida en la evaluación de calidad de la evidencia conforme la guía INAHTA.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
1	Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis (1)	19	12
2	Optical coherence tomography. (4)	20	11

Las HTA buscaban evaluar para esta tecnología diagnóstica la sensibilidad y seguridad, además de la efectividad asociada si se considera las posibilidades de tratamiento que vienen después del diagnóstico. Las dos HTA coinciden en reconocer la falta de evidencia respecto a la sensibilidad, pues este parámetro ha sido evaluado respecto a otras pruebas como Angiografía Fluorescente y Biomicroscopía, las cuales distan de ser el patrón de oro. La carencia de evidencia en la literatura científica llevó a las dos agencias a consultar grupos de expertos al respecto. El ambiente es muy optimista respecto a esta nueva tecnología pero la carencia de evidencia suficiente ha llevado a estas agencias a abstenerse de hacer recomendaciones que promuevan su uso.

La tabla 5 resume los hallazgos de efectividad asociada, sensibilidad y seguridad extraídos de los documentos.

**Tabla 5: Datos de efectividad asociada, sensibilidad y seguridad extraídos de los artículos seleccionados.**

ID	Título HTA	EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE HTA		
		Indicación 1: Enfermedades Maculares	Indicación 2: Glaucoma	
		Efectividad asociada/ sensibilidad	Efectividad asociada/ sensibilidad	Seguridad
1	Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis (1)	La sensibilidad de la prueba tomando como patrón la Angiografía Fluorescente es del 73%. Tomando como referencia la Biomicroscopía es del 80,2% . en ambos casos la especificidad es del 100%. No se reportan pruebas de significancia estadística. Para los paneles de expertos consultados por los autores nos incorrectas estas evaluaciones y se debe tener un Gold Standard para la correcta evaluación de la prueba. Con un nivel de evidencia	No reporta	No reporta

		de 5 se concluye que esta técnica es parte esencial en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad de retina. Además puede ser una alternativa útil si se considera la existencia de tratamientos efectivos para estas enfermedades.		
2	Optical Coherence Tomography (4)	No hay evidencia directa del impacto de la Tomografía OC en el desenlace de los pacientes con enfermedad macular. Al no contarse con estudios del pronóstico de pacientes con resultados discordantes no es posible demostrar efectividad a partir de la evidencia disponible, ya sea para diagnóstico o el monitoreo.	No hay estudios que provean evidencia directa del impacto de la tomografía OC en el desenlace de pacientes con glaucoma. Por eso no es posible estimar la efectividad relacionada a la inclusión de esta técnica.	Se considera un procedimiento seguro, pues no es invasivo, no tiene contacto e involucra una luz una fuente de luz infrarroja coherente baja.

Finalmente el resumen de las recomendaciones fue el siguiente:

Tabla 6: Resumen de recomendaciones.

ID	Título HTA	CONCLUSIONES DE HTA	
		Indicación 1	
1	Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis (1)	No hay evidencia concluyente acerca de la sensibilidad de la prueba calcula frente a un Gold Standard y comparada con las técnicas usadas en la actualidad. Es considerada como 'esencial en el diagnóstico y tratamiento' por los expertos consultados al no contarse con evidencia suficiente en la literatura.	
2	Optical Coherence Tomography (4)	<b>Indicación 1 y 2.</b>	
		Es un procedimiento seguro pero actualmente hay evidencia insuficiente para recomendar la financiación pública para la evaluación de la enfermedad macular o el glaucoma.	

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso de la intervención se resumen en la tabla No 7.

Tabla No 7. Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

Tabla 7. Resumen de conclusiones para Colombia

No.	INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	Fuente
1	Diagnóstico y monitoreo de pacientes con enfermedad de retina, específicamente degeneración macular relacionada con la edad y edema macular diabético.	No se recomienda la inclusión de la Tomografía OC.	1,2
	Diagnóstico y monitoreo de pacientes con glaucoma	No se recomienda la inclusión de la Tomografía OC.	2

## 6. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos considera que la tomografía OC, NO debe ser incluida en el POS, ya que su efectividad no ha sido plenamente comprobada.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 7. Bibliografía

- (1) Medical Advisory Secretariat. Optical Coherence Tomography for Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2009;9(13).
- (2) Villegas Perrasse A, Abad SB, Faciolince S, Hernández N, Maya C, Parra L, et al. El control de la diabetes mellitus y sus complicaciones en Medellín, Colombia, 2001–2003. Rev Panam Salud Publica. 2006;20(6):393–402.
- (3) Sociedad Colombiana de Oftalmología. GUIA DE MANEJO DEL PACIENTE CON DEGENERACION MACULAR REALCIONADA CON LA EDAD. En URL: [http://www.socoftal.com/public/website/oftalmologos/guiasmanejo/Degeneracion\\_macular\\_relacionad\\_a\\_edad.aspx](http://www.socoftal.com/public/website/oftalmologos/guiasmanejo/Degeneracion_macular_relacionad_a_edad.aspx). (Noviembre, 2010)
- (4) Medical Services Advisory Committee. Optical Coherence Tomography. MSAC application 1116 / reference 40. 2008.

**REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS  
PARA TRASTUZUMAB**

**Reporte desarrollado por: UNIVERSIDAD**

**NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO DE  
INVESTIGACIONES CLÍNICAS**

**Para:  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD – CRES**

**Noviembre, 26 de 2010  
Bogotá, D.C.**

## TABLA DE CONTENIDO

1.	Resumen.....	3
2.	Necesidad de la evaluación .....	3
3.	Descripción de la tecnología.....	5
4.	Evidencia e interpretación.....	5
5.	Conclusiones de efectividad y seguridad.....	12
6.	Costo efectividad .....	13
7.	Conclusiones del grupo de expertos.....	14
8.	Impacto sobre la UPC.....	15
9.	Recomendaciones .....	15
10.	Bibliografía.....	16

DOCUMENTO PARA DISCUSION

## 1. Resumen

**Objetivo.** Analizar los reportes de Evaluación de Tecnología sanitaria para trastuzumab y evaluar la pertinencia de incluirlo al Plan de Beneficios para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

**Metodología.** Se revisaron los reportes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) que aportaran evidencia acerca de la pertinencia o no del uso del trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Se aplicó un formato de análisis rápido con las herramientas y matrices desarrolladas por el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos se seleccionaron documentos para ser incluidos en el análisis. La información principal fue resumida destacando datos de efectividad y seguridad para finalmente describir las recomendaciones de los autores y así ofrecer la información suficiente para la posterior evaluación y decisión por parte del panel de expertos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos HTA; los reportes fueron incluidos si su publicación era posterior al año 2005.

**Resultados.** Se encontraron un total de 28 reportes HTA que evaluaban la efectividad y/o seguridad del trastuzumab en las indicaciones aprobadas por INVIMA para este medicamento, del total de documentos encontrados inicialmente fueron seleccionados e incluidos 3 que cumplían con los criterios de inclusión establecidos.

**Conclusiones.** De acuerdo a la evidencia disponible, se sugiere incluir el trastuzumab en el POS con restricciones, siempre y cuando se garantice el acceso de las pacientes a los métodos diagnósticos para detectar la sobreexpresión HER2 y hacer seguimiento a su función cardíaca.

## 2. Necesidad de la evaluación

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que actualmente está indicado en Colombia para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de la proteína her2<sup>i</sup>.

### Cáncer de mama

La etiología del cáncer de seno no es clara, aunque probablemente factores genético y hormonales jueguen un papel importante. La incidencia del cáncer de seno aumenta con la edad, doblándose cada año hasta la menopausia. Los factores de riesgo incluyen edad temprana de aparición de la menarquia, edad tardía del primer embarazo a término, menopausia y antecedentes familiares de cáncer de mama<sup>ii</sup>. En Colombia esta patología es una de las principales causas de mortalidad relacionadas al grupo de enfermedades cancerígenas<sup>iii</sup>.

Las cifras sugieren que aproximadamente el 13% de las mujeres que inicialmente presentan cáncer de mama tienen la enfermedad avanzada (estadio III o IV) y aproximadamente el 50% de las pacientes con cáncer de mama temprano o localizado eventualmente desarrollará estadios avanzados de la enfermedad (etapa III o IV)<sup>ii</sup>.

El riesgo de cáncer de mama metastásico (CMM), es decir, la etapa IV, se relaciona con factores pronósticos conocidos en el tumor primario original. Estos factores incluyen el

grado del tumor, la enfermedad negativa para receptor de estrógeno, los tumores primarios  $\geq 3$  cm de diámetro y compromiso de nodo axilar. Los resultados de una revisión sistemática demostraron que la recurrencia se produjo dentro de los 10 años siguientes a la quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama temprano en el 60-70 % de las mujeres con compromiso ganglionar y del 25-30% de las mujeres sin compromiso ganglionar<sup>ii</sup>.

El pronóstico del CMM depende de la edad, la extensión de la enfermedad, el estado del receptor de estrógeno, el tamaño del tumor y el tratamiento de quimioterapia previo. Algunos tumores de mama contienen una mutación en el receptor humano del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) oncogénico (también conocido como C-erbB-2) que hace que las células produzcan cantidades anormalmente altas de la proteína HER2 (sobrexpresión), las cuales aparecen como un receptor en la superficie de la célula. Estos receptores están implicados en la regulación del crecimiento celular. Existe evidencia de que la sobreexpresión del producto del oncogén HER2 se asocia también con un mal pronóstico, lo que indica una forma más agresiva de la enfermedad con una progresión más rápida y menor tiempo de supervivencia. Aproximadamente entre el 25 y 30% de las mujeres con cáncer de seno presentan sobreexpresión de la proteína HER2<sup>ii</sup>.

El CMM se considera incurable, el tiempo de supervivencia promedio después del diagnóstico de un cáncer de seno avanzado, es decir, estadio III o IV varía entre 18 y 24 meses. El tiempo de supervivencia promedio de pacientes con CMM que sobre expresan HER2 se reduce en más del 50%. En mujeres que reciben tratamiento para la enfermedad metastásica, el tiempo de supervivencia promedio desde el diagnóstico es de 12 meses. El tratamiento de la enfermedad en estadio IV provee solamente control temporal del crecimiento del cáncer, por lo que usualmente se enfoca en el control de los síntomas y en brindar al paciente la mejor calidad de vida posible<sup>ii</sup>.

La pregunta de investigación relacionada con la necesidad de evaluación se esquematiza en la tabla 1.

**Tabla 1. Pregunta de investigación.**

ID	Intervención	Tipo	Indicaciones INVIMA (solo para medicamentos)	Indicaciones por HTA	No. de HTA encontrados
1	Trastuzumab	Medicamento	(1) tratamiento del cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de la proteína her2. (a) en monoterapia para el tratamiento de los pacientes que han recibido una o más pautas quimioterapicas previas para su enfermedad metastásica. Terapia combinada con docetaxel. (b) en politerapia con paclitaxel para el tratamiento de los pacientes sin quimioterapia previa para su enfermedad metastásica. Tratamiento del cáncer de mama precoz her2-	1. Ca de mama. 2. Ca gástrico avanzado.	28

			positivo tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).		
--	--	--	---	--	--

### 3. Descripción de la tecnología

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado, dirigido contra el factor de crecimiento epidermal humano HER-2<sup>iv</sup>. Este medicamento está indicado en el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo<sup>i</sup>:

- Como monoterapia para el tratamiento de los pacientes que han recibido una o más pautas quimioterapicas previas para su enfermedad metastasica o en terapia combinada con docetaxel.
- En politerapia con paclitaxel para el tratamiento de los pacientes sin quimioterapia previa para su enfermedad metastásica.
- Tratamiento del cáncer de mama precoz HER2-positivo tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).

### 4. Evidencia e interpretación

#### Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews & Dissemination* (CDR) de la Universidad de York, empleando como palabra clave trastuzumab y filtrando por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (HTA por sus siglas en inglés)<sup>v</sup>.

Se encontraron en total 28 documentos, de los cuales 5 fueron excluidos debido a que presentaban fecha de publicación mayor a 5 años (publicadas antes de 2005), 1 fue excluido debido a que la publicación se encontraba en idiomas diferentes al inglés o el español, 8 fueron excluidos debido a que evaluaban tecnologías diferentes al fármaco de interés y 1 más por tratarse de evaluación de indicaciones no aprobadas por INVIMA. También fue excluido 1 documento por ser financiado por la industria farmacéutica, y otros 3 por tratarse de referencias repetidas o que habían sido actualizadas, finalmente 4 documentos fueron excluido dado que no correspondían a HTA. Tras la aplicación de los anteriores criterios se incluyeron en la revisión 5 documentos. Los resultados de la búsqueda se describen en las tablas 2 y 3.

**Tabla No 2. Resultados de la búsqueda y exclusiones**

No. de HTA encontrados	No. HTA excluidos por fecha	No. HTA excluidos por diferente intervención	No. HTA excluidos por diferente indicación	No HTA excluidos por financiación de la industria	No HTA repetidas o actualizadas	No HTA excluidas por idioma	No reportes excluidos por no ser HTA	No. Final de HTA incluidos
28	5	8	1	1	3	1	4	5

**Tabla 3. Resumen de evidencia**

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
1	<i>Trastuzumab (Herceptin) in addition to standard chemotherapy as first-line therapy for advanced gastric cancer</i>	Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA)	2010	Austria	Inglés	NO	Indicación no aprobada por INVIMA
2	<i>Invitrogen SPOT-Light HER2 CISH Kit</i>	HAYES, Inc	2009	Estados Unidos	Inglés	NO	Otra intervención
3	<i>Diagnostic performance of techniques used for HER-2 testing in breast cancer</i>	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS)	2008	Canadá	Inglés	NO	Otra intervención
4	<i>[HER2 in selecting candidates to treatment with Trastuzumab. Determining HER2 status in breast cancer women.]</i>	Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA)	2008	España	Español	NO	Otra intervención
5	<i>[HER2 in selecting candidates to treatment with Trastuzumab. Determining HER2 status in breast cancer women.]</i>	Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA)	2008	España	Español	NO	Referencia repetida o actualizada
6	<i>Gene expression profiling of breast cancer to select women for adjuvant chemotherapy</i>	Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)	2007	Estados Unidos	Inglés	NO	Otra intervención
7	<i>Testing for HER2 positive breast cancer. Challenge for improvement of current conditions and practice</i>	Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA)	2007	Austria	Inglés	NO	Otra intervención
8	<i>Trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer</i>	HAYES, Inc.	2007	Estados Unidos	Inglés	NO	Financiado por la industria
9	<i>Trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer</i>	HAYES, Inc.	2007	Estados Unidos	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada
10	<i>HTA of trastuzumab in early stage breast cancer</i>	Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	2006	Bélgica	Inglés	SI	
11	<i>Trastuzumab (Herceptin) in combination with aromatase inhibitors for stage IV - metastatic breast cancer: horizon scanning technology briefing</i>	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2006	Reino Unido	Inglés	SI	
12	<i>Trastuzumab for the adjuvant treatment of</i>	NHS Quality Improvement Scotland	2006	Escocia	Inglés	NO	Referencia repetida o actualizada

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
	<i>early-stage HER2-positive breast cancer</i>	(NHS QIS)					
13	<i>Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy</i>	Health Technology Assessment	2006	Reino Unido	Inglés	NO	Otra intervención
14	<i>Testing for HER2 positive breast cancer: a cost-effectiveness analysis</i>	Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC)	2006	Canadá	Inglés	NO	Otra intervención
15	<i>Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer</i>	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2006	Reino Unido	Inglés	SI	
16	<i>Preliminary working paper for health technology assessment of trastuzumab (Herceptin) as adjuvant treatment of early breast cancer after surgical treatment - accelerated assessment</i>	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA)	2005	Dinamarca	Danés	NO	Idioma diferente al inglés o español
17	<i>Lapatinib (GW572016) for advanced or metastatic breast cancer - horizon scanning review</i>	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2005	Reino Unido	Inglés	NO	Otra intervención
18	<i>Trastuzumab as adjuvant therapy for early stage breast cancer - horizon scanning review</i>	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	2005	Reino Unido	Inglés	SI	
19	<i>Trastuzumab for breast cancer treatment</i>	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	2005	Argentina	Español	SI	
20	<i>Trastuzumab [Herceptin (R)] for the treatment of breast cancer</i>	ECRI	2003	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
21	<i>Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer</i>	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
22	<i>The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review</i>	Health Technology Assessment	2002	Reino Unido	Inglés	NO	Antes de 2005
23	<i>The use of trastuzumab (Herceptin) for the treatment of advanced</i>	Health Technology Board for	2001	Escocia	Inglés	NO	Antes de 2005

No.	Título	Agencia realizadora	Año de publicación	País	Idioma	Incluido	Motivo de exclusión
	<i>breast cancer</i>	<i>Scotland (HTBS) (merged into NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS))</i>					
24	<i>Trastuzumab (Herceptin) for metastasized breast cancer - early assessment briefs (Alert)</i>	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	2001	Suecia	Sueco	NO	Antes de 2005
25	<i>The clinical and cost-effectiveness of trastuzumab and vinorelbine for breast cancer</i>	<i>Health Technology Assessment</i>		Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA
26	<i>Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor positive breast cancer which over-expresses HER2</i>	<i>Health Technology Assessment</i>		Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA
27	<i>PERSEPHONE - Duration of Trastuzumab Study with Chemotherapy in Early Breast Cancer: Six versus twelve months, HTA ref 06/303/98</i>	<i>Health Technology Assessment</i>		Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA
28	<i>Trastuzumab (Herceptin) for gastric cancer - metastatic HER2 positive, first line: horizon scanning technology briefing</i>	<i>National Horizon Scanning Centre (NHSC)</i>		Reino Unido	Inglés	NO	No es un HTA

## Resultados

De las 28 referencias obtenidas en la búsqueda solo 5 cumplieron con los criterios de inclusión. Estas referencias fueron evaluadas aplicando la lista de chequeo INAHTA (Recuadro 1). Dos de las referencias tuvieron puntajes menores de 10 y fueron excluidas por calidad. Los resultados de la evaluación se consignan en la tabla No 4.

**Tabla 4. Resultados de la evaluación de las referencias incluidas.**

No.	Título HTA	No. de aciertos en Lista de chequeo	No. de preguntas que NO cumplió en lista de chequeo
10	HTA of trastuzumab in early stage breast cancer	13	18
11	Trastuzumab (Herceptin) in combination with aromatase inhibitors for stage IV - metastatic breast cancer: horizon scanning technology briefing	8*	23
15	Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer	13	18
18	Trastuzumab as adjuvant therapy for early stage breast cancer - horizon scanning review	7*	24
19	Trastuzumab for breast cancer treatment	15	16

\* Referencias excluidas por calidad

**Recuadro 1. Lista de chequeo INAHTA.**

Título del reporte									
Institución que lo realizó									
Año de realización									
Persona que diligencia este formato									
Correo electrónico									
LISTA DE CHEQUEO				Si	Parcialmente	No			
Preliminares									
1. ¿Se indican los datos de contacto para solicitar más información?									
2. ¿Se identifican los autores del informe?									
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?									
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?									
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?									
¿Por qué?									
6. ¿Se describe la Pregunta de Política Sanitaria planteada?									
7. ¿Se describe la Pregunta de Investigación planteada?									
8. ¿Se especifica el ámbito o alcance de la evaluación?									
9. ¿Se describe la Tecnología Sanitaria evaluada?									
¿Cómo?									
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?									
Estrategia de búsqueda	Bases de datos	Periodo (año)	Restricción idiomática	Datos primarios	Otros tipos de fuentes de información				
Lista completa de referencias de los estudios incluidos		Lista de estudios excluidos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión					
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?									
¿Describe el método de extracción de datos?	¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía)?	¿Describe el método de síntesis de datos?	¿Presenta de forma clara los resultados de la evaluación (Ej: tablas de evidencia)?						
¿Contexto?									
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada ETS).									
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	¿Considera las implicaciones sociales?	¿Considera otras perspectivas (grupos de interés, pacientes, consumidores)?					
Valoración final					Si	Parcialmente	No		
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?									
14. ¿Se indican claramente las conclusiones obtenidas en la evaluación?									
15. ¿Se sugiere alguna otra acción a realizar?									

La descripción de las principales características de los estudios incluidos en los reportes de HTA se describe a continuación:

### **Evidencia de eficacia**

El HTA publicada por Huybrechts, *et al.* el trastuzumab causó una reducción dramática en la recurrencia a distancia y mejoró 2 ó 3 años la sobrevida libre de enfermedad (SLE) 75-78% a 86-89% en mujeres con cáncer de seno en estadio temprano, tanto cuando se administra durante 9 semanas antes de las antraciclina como durante un año después de las antraciclina. El número necesario a tratar para SLE basados los resultados de los estudios a en 2 o 3 años son de 9 a 12. La administración pre – antraciclina de 9 semanas de trastuzumab proveyó eficacia en un ensayo clínico pequeño. En dicho estudio se incluyeron personas con una función cardiaca limitada, no se detectaron casos de falla cardiaca congestiva. De acuerdo a los datos de eficacia combinado de un año de tratamiento con trastuzumab la eficacia en términos de SLE en el cáncer en estadio temprano parece ser más débil cuando el trastuzumab es administrado secuencialmente después del tratamiento con taxanos comparado con la administración concomitante de trastuzumab con el taxano. De otro lado el trastuzumab no previene el desarrollo de metástasis cerebrales<sup>vi</sup>.

Resultados similares fueron obtenidos en la evaluación de tecnología desarrollada por NICE en el Reino Unido en la que se llevó a cabo un meta-análisis de los datos de los cinco estudios con trastuzumab disponibles y se encontró que la adición de trastuzumab llevó a una mejora del 33% respecto de la supervivencia global (HR: 0.67, IC 95%: 0,52 a 0,87) y una mejora del 50% respecto de la supervivencia libre de enfermedad (HR: 0.50, IC 95%: 0,44 a 0,77)<sup>iv</sup>.

Los resultados obtenidos por el Instituto de Efectividad Clínica de Argentina (IECS)<sup>vii</sup> se enuncian a continuación:

Se identificaron 2 estudios clínicos aleatorizados y controlados (ECA) con 469 y 186 pacientes que evaluaban la efectividad de Trastuzumab en enfermedad metastásica como primera línea asociado a otros quimioterapéuticos. En el primero de los estudios, la adición de trastuzumab a la quimioterapia estuvo asociada con un aumento de la mediana de tiempo a la progresión de la enfermedad (7.4 vs. 4.6 meses;  $p < 0.001$ ) una menor tasa de mortalidad al año (22% vs. 33%,  $p = 0.008$ ). En el otro estudio, la adición de trastuzumab a docetaxel estuvo asociado a una mayor mediana de sobrevida (31,2 vs. 22,7 meses;  $p = 0,03$ ), una mayor mediana de tiempo a la progresión de la enfermedad (11,7 vs. 6,1 meses;  $p < 0,001$ ). Además, una serie de casos con 114 pacientes, que empleó trastuzumab como primera línea en monoterapia, encontró una tasa de respuesta objetiva (respuesta completa o parcial) del 26% (IC 95% 18,2 a 34,4%), inferior a la respuesta obtenida con los regímenes estándar de primera línea.

Para el uso de trastuzumab como segunda línea y subsecuentes se identificaron dos series de casos con 222 y 46 pacientes, que reportaron una tasa de respuesta total de 15% y 11,6%, una mediana de duración de la respuesta de 9,1 meses y 20 meses, y una mediana de sobrevida de 13 meses en uno de los estudios.

La Efectividad de trastuzumab en cáncer de mama estadio temprano como terapia neoadyuvante (previa a la cirugía) fue evaluada en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que incluyó pacientes a recibir previo a la cirugía paclitaxel seguido de 5-fluorouracilo +

epirubicina + ciclofosfamida o el mismo esquema asociado a trastuzumab semanal por 24 semanas, este fue suspendido en forma prematura por superioridad del segundo esquema: la tasa de remisión completa fue de 26,3% para quimioterapia sola y 65,2% para quimioterapia asociada a trastuzumab.

Como terapia adyuvante (post cirugía) Se identificaron 5 ECAs que incluyeron pacientes con ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo. Un análisis interino de los estudios NCCTG y NSABP, con 3.676 pacientes que recibieron doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o el mismo régimen más 52 semanas de trastuzumab. El punto final combinado de recurrencia, segundo cáncer primario o muerte fue mayor en los grupos control que en los grupos trastuzumab: 261 vs. 133 eventos (HR 0,48;  $p < 0.001$ ), a 2 años. El porcentaje de pacientes libres de enfermedad a 4 años fue de 67,1% y 85,3%, a favor de trastuzumab. Hubo 62 muertes en el grupo trastuzumab y 92 en el grupo control (HR 0,67 con IC95% 0,48 a 0,93;  $p = 0.015$ ).

Un análisis interino del estudio HERA aleatorizó 3401 pacientes a recibir (neo) adyuvancia con quimioterapia habitual o el mismo esquema asociado a trastuzumab por un año. La mortalidad fue del 5% en el grupo control y del 3% en el grupo trastuzumab (HR 0,66; IC 95% 0,47 a 0,91;  $p = 0,0115$ ), con una mediana de seguimiento de 23,5 meses. En el grupo trastuzumab hubo un mayor número de pacientes libres de enfermedad a 3 años (80,6% vs. 74,3%).

En un análisis interino del estudio BCIRG 006, que incluyó 1073 pacientes con doxorubicina y ciclofosfamida seguido de docetaxel, 1074 pacientes con el mismo esquema asociado a trastuzumab y luego trastuzumab solo, y 1075 pacientes con docetaxel, carboplatino y trastuzumab, la tasa de sobrevida fue del 86%, 92% y 91% respectivamente. La sobrevida libre de enfermedad fue de 73%, 84% y 80% respectivamente. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

El estudio FinHer incluyó 1010 mujeres que recibieron quimioterapia con docetaxel o vinorelbina, seguidos de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida en ambos grupos. Las 232 mujeres en las que los tumores sobre expresaban HER2/Neu, fueron aleatorizadas a recibir o no trastuzumab por 9 semanas. En el grupo trastuzumab hubo un mayor número de pacientes libres de enfermedad a 3 años (89% vs. 78%;  $p = 0,01$ ).

### **Efectos adversos**

El evento adverso más grave del trastuzumab lo constituye la disfunción cardíaca. Algunos estudios muestran un incremento relativo en la cardiotoxicidad grado 3 y 4 del 550% riesgo relativo 5.54, (95% CI: 2.07 a 14.82), aunque esto refleja un incremento absoluto de 1,6%<sup>iv</sup> y se ha asociado a tasas de disfunción cardíaca de entre 2 y 13%, ascendiendo a valores de hasta 20% cuando se asocia a antraciclinas, especialmente doxorubicina<sup>vii</sup>.

La administración post-antraciclinas de trastuzumab causa falla cardíaca congestiva severa, especialmente en mujeres mayores de 50 años de edad y con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida. No obstante el régimen de administración post-antraciclina secuencial de trastuzumab parece ser menos cardiotóxico en comparación con el régimen de administración concomitante<sup>vi</sup>.

En la tabla No 5 se resumen las conclusiones de las evaluaciones de tecnología incluidas.

Tabla 5. Conclusiones de las HTA

ID	Título HTA	Conclusión
10	<i>HTA of trastuzumab in early stage breast cancer</i>	El reembolso debe estar supeditado a estrictos criterios de inclusión y exclusión y la inclusión en los procedimientos de calidad de los programas de oncología en los hospitales belgas. Si los criterios se basan en el estudio HERA, el trastuzumab dada por 1 año o hasta la recurrencia de cáncer de mama es la mayoría de las veces en una efectiva, pero no siempre es un tratamiento coste-efectivo para las mujeres con una fracción ventricular izquierda de 55% o más, y sin otros criterios de exclusión cardiovasculares. Durante el tratamiento de la función cardíaca debe ser vigilado.
15	<i>Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer</i>	<p>El trastuzumab administrado en intervalos de 3 semana durante un año o hasta la recurrencia de la enfermedad (cualquiera que sea el periodo más corto) se recomienda como opción de tratamiento para mujeres con cáncer de seno HER2 positivo en estadio temprano después de la cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si aplica)</p> <p>La función cardíaca debe evaluarse antes del inicio de la terapia y el tratamiento con trastuzumab no debe ofrecerse a mujeres quienes tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor o igual a 55%, o a quienes tengan alguna de las siguientes condiciones: (a) historia de falla cardíaca congestiva documentada; (b) alto riesgo de arritmias incontroladas; (c) angina pectoris que requiere medicación (d) enfermedad vascular clínicamente significativa; (e) Evidencia e infarto transmural en el electrocardiograma; y (f) hipertensión arterial no controlada.</p> <p>La función cardíaca debe ser evaluada cada 3 meses durante el tratamiento con trastuzumab. Si se presenta un descenso de la FEVI de 10 puntos porcentuales o más del valor basal o alcanza valores por debajo del 50%, el tratamiento con trastuzumab debe ser suspendido. La decisión de reiniciar el tratamiento con trastuzumab debe basarse en una evaluación y</p>
19	<i>Trastuzumab for breast cancer treatment</i>	<p>En el tratamiento del cáncer de mama metastásico, el trastuzumab utilizado como monoterapia no demostró superioridad con respecto a los esquemas habituales. Sin embargo su asociación presentó un beneficio marcado, demostrando una menor tasa de mortalidad al año en estas pacientes con mal pronóstico a corto plazo.</p> <p>Su utilización en segunda línea o ulteriores demostró una tasa de respuesta objetiva discreta que permite considerarlo como una alternativa. En el cáncer de mama estadio temprano (pacientes con compromiso ganglionar o con alto riesgo de progresión), consistentemente se observan beneficios al adicionar trastuzumab a la terapia habitual, tanto en parámetros relacionados con la repuesta tumoral como en la mortalidad.</p> <p>Aunque existe evidencia acerca del beneficio de la utilización de trastuzumab, la cardiotoxicidad, principalmente en el grupo de pacientes en estadio temprano que tienen una mayor sobrevida, y la duración del tratamiento son puntos que aún quedan por dilucidar en los estudios en curso.</p>

## 5. Conclusiones de efectividad y seguridad

Las conclusiones y recomendaciones para el uso del medicamento se resumen en la tabla No 6.

Tabla No 6 Matriz de indicaciones sugeridas por efectividad y seguridad

INDICACIÓN	INDICACIONES SUGERIDAS	FUENTE
Tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo	<p>La evidencia soporta la adición de trastuzumab a los regímenes de quimioterapia de primera línea para el tratamiento de cáncer de seno temprano HER2 positivo para mejorar los resultados de la terapia. Con respecto a su seguridad, el riesgo de cardiotoxicidad es un aspecto a evaluar en cada paciente particular, especialmente mujeres mayores de 50 años y con compromiso de la función ventricular.</p> <p>En principio se sugiere la inclusión de este medicamento en el POS con restricciones, siempre y cuando se garantice a las pacientes el acceso los métodos diagnósticos necesarios para determinar la presencia de HER 2 y el seguimiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>HTA of trastuzumab in early stage breast cancer</i></li> <li>• <i>Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer.</i></li> <li>• <i>Trastuzumab for breast cancer treatment</i></li> </ul>

## 6. Costo efectividad

A continuación se presentan resultados de costo efectividad en otros países que soportan la decisión final.

1. *Trastuzumab (Herceptin) in combination with aromatase inhibitors for stage IV - metastatic breast cancer. National Horizon Scanning Center. University of Birmingham, Diciembre de 2006.*

El costo por vial de trastuzumab es £407.40. Un tratamiento de 20 semanas para mujer de 65 kg costaría £8 555.40

El costo de un paquete de 28 tabletas de Anastrozole es de £68.56. Los medicamentos se combinarían. Si un paciente permanece libre de progresión, 10 semanas adicionales costarían £171.40 extras.

2. *National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 107 Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. Reino Unido, 2007.*

£ 33 000 por QALY ganado.

3. *Augustovski F, Pichon A, Alcaraz Andrea, Bardach A, Ferrante D, García S, Glujovsky D, López A, Regueiro A. Trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida N° 113. Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2007.*

El precio de lista del trastuzumab es de aproximadamente \$8 800 (pesos argentinos 2007) por la ampolla de 440mg. El costo anual de la terapia sería de aproximadamente \$150000, que debe sumarse al costo del tratamiento habitual. Si se tiene en cuenta que en Argentina la incidencia de nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados es de 64,7 por cada 100 000 habitantes y que aproximadamente el 25% sobre-expresan HER2, 16 nuevas pacientes por cada 100 000 habitantes por año serían potenciales candidatas para recibir quimioterapia con trastuzumab.

Conclusión: Inglaterra y Argentina recomiendan inclusión en pacientes Her2 positivas.

4. Sanchez O, Díaz J, Echeverry J. Estudio de costo efectividad del uso de Trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano HER2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología. Tesis de Grado meritoria. Maestría en Epidemiología Clínica, Universidad Nacional de Colombia, Nov. 2008.

Los autores estiman que el tratamiento con trastuzumab produce 17.5 AVG (años de vida ganados) con un costo de \$ 266 449 718, el tratamiento sin trastuzumab produce 15.23 AVG con un costo de \$ 176 844 191.

El año de vida ganado con el uso del trastuzumab cuesta \$ 39 516 226. Cuando se aplica la tasa de descuento del 3%, el año de vida ganado con el uso de trastuzumab cuesta \$ 58 090 827.

Tabla 7. Resultados caso base

<b>Sin descuento</b>						
<b>Estrategia</b>	<b>Costos (\$)</b>	<b>Costo increme ntales (\$)</b>	<b>Esperanza de vida (Años)</b>	<b>Años de vida ganados (AVG)</b>	<b>RCE (\$/AVG)</b>	<b>RCEI (\$/AVG)</b>
No trastuzumab	176.844.191		15,23		11.609.679	
Trastuzumab	266.449.718	89.605.527	17,50	2,27	15.225.661	39.516.226
<b>Con descuento</b>						
No trastuzumab	144.274.634		11,56		12.482.250	
Trastuzumab	233.359.830	89.085.195	13,09	1,53	17.824.703	58.090.827

Tomado de Sánchez O et al. 2008.

Los autores asumen que una estrategia es muy costo efectiva si la razón de costo efectividad incremental está por debajo del PIB per cápita, costo efectiva si está entre 2 y 3 veces el PIB per cápita y no costo efectiva si está por encima de 3 veces. El PIB por habitante para Colombia fue de \$8 819 602 para el año 2006.

Según los autores, los resultados fueron sensibles al costo del tratamiento con Trastuzumab, si los costos se reducen en 30% la terapia es costo efectiva y si se reducen en 75% el tratamiento con Trastuzumab domina al tratamiento sin trastuzumab; es decir este último tratamiento es más costoso y menos efectivo. Los resultados aplicando la tasa de descuento del 3% son similares.

Los resultados no fueron sensibles a los costos de las recaídas, falla cardiaca y probabilidad de muerte por falla cardiaca.

## 7. Conclusiones del grupo de expertos

El grupo de expertos recomendó la inclusión en el Plan Obligatorio de Salud para el año 2011 del trastuzumab, en las siguientes indicaciones:

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER 2+.

El panel también sugirió la inclusión al POS de procedimientos del diagnóstico confirmatorio del estado HER 2+.

Se anexa copia del acta y firma de los expertos.

## 8. Impacto sobre la UPC

La inclusión del trastuzumab para terapia adyuvante en cáncer de mama temprano que sobreexpresa HER2+ tendría un impacto sobre la UPC del régimen subsidiado de 0,834% y sobre la UPC del contributivo del 0,897%; y en cáncer de mama metastásico tendría un impacto en la UPC del contributivo de 0,352% y de 0,327% en el subsidiado. Ver informe anexo.

## 9. Recomendaciones

Según la evidencia consultada el trastuzumab tiene un impacto positivo en el tratamiento **del cáncer de seno HER 2+** medido en desenlaces como sobrevida, tiempo libre de progresión y la recurrencia del cáncer se sugiere incluir esta tecnología en el POS. Se debe tener en cuenta que según las evaluaciones de tecnología incluidas en la revisión, esta intervención solo es costo-efectiva si se garantiza el diagnóstico de la hiperexpresión HER 2 y un seguimiento estrecho de la función cardíaca de las pacientes tratadas.

Actualmente en Colombia solo hay una presentación comercial disponible:

MARCA	FORMA(S) FARMACÉUTICAS(S)	CONCENTRACION	VIA DE ADMON	TITULAR DEL REGISTRO	REG SAN
HERCEPTIN®	POLVO LIOFILIZADO	440mg	INTRAVENOSA	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. BASILEA - SUIZA	INVIMA 2010 M-14188-R1

## 10. Perfil epidemiológico usado para estimaciones

Para efectos de las estimaciones, se presentan las incidencias de cáncer de mama temprano y avanzado (Tabla 8 y 9). Esta incidencia por cáncer de mama está discriminada por grupo etáreo, calculada a partir de los datos de mortalidad reportados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE), y la información consignada en la Base de Datos Única de Afiliación (BDUA)<sup>viii</sup>. La población que se estima será tributaria de esta tecnología para el 2011, es de 337 pacientes en el régimen subsidiado y de 362 en el contributivo para la indicación de cáncer de mama avanzado; y de 889 en el régimen contributivo y de 829 en el régimen subsidiado para la indicación de cáncer de mama temprano (Para detalles del cálculo, ver anexo).

Tabla 8. Incidencias estimadas cáncer de mama temprano

Grupo Etario	Mujeres	Incidencia Anual
<1	420989,00	0,000000
1-4	1671859,00	0,000000
5-9	2095393,00	0,000000
10-14	2151803,00	0,000000
15-18	1724242,00	0,000000
19-24	2434925,00	0,000000
25-29	1860014,00	0,000003
30-34	1703103,00	0,000010
35-39	1523637,00	0,000028
40-44	1525554,00	0,000052

45-49	1457783,00	0,000073
50-54	1245374,00	0,000115
55-59	991127,00	0,000127
60-64	773895,00	0,000141
65-69	576399,00	0,000150
70-74	456352,00	0,000181
75-79	345802,00	0,000207
80 +	354581,00	0,000287

Tabla 9. Incidencias estimadas cáncer de mama avanzado

Grupo Etario	Mujeres	Incidencia Anual
<1	420989,00	0,000000000
1-4	1671859,00	0,000000000
5-9	2095393,00	0,000000000
10-14	2151803,00	0,000000000
15-18	1724242,00	0,000000086
19-24	2434925,00	0,000000093
25-29	1860014,00	0,000001122
30-34	1703103,00	0,000004229
35-39	1523637,00	0,000011577
40-44	1525554,00	0,000021360
45-49	1457783,00	0,000029694
50-54	1245374,00	0,000046961
55-59	991127,00	0,000051848
60-64	773895,00	0,000057415
65-69	576399,00	0,000061082
70-74	456352,00	0,000073599
75-79	345802,00	0,000084344
80 +	354581,00	0,000116857

## 11. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Base de datos de Registros Sanitarios disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) Fecha de consulta: Octubre 30 de 2010.
2. Ochoa F, Montoya F. Mortalidad por cáncer en Colombia en 2005. *Rev.Fac.Med.* 2009; 57 (4): 304-15.
3. Lewis R, Bagnall A-M, Forbes C, Shirran E, Duffy S, Kleijnen J, *et al*. The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2002;6(13).
4. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 107

- Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. Reino Unido, 2007.
5. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  6. Huybrechts M, Hulstaert F, Neyt M, Vrijens F, Ramaekers D. Trastuzumab in Early Stage Breast Cancer KCE reports vol. 34C. Belgian Health Care Knowledge Centre 2006
  7. Augustovski F, Pichon A, Alcaraz Andrea, Bardach A, Ferrante D, García S, Glujovsky D, López A, Regueiro A. Trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida N° 113. Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2007.
  8. Fuente: Ministerio de Protección Social, (2010)
- 

DOCUMENTO PARA DISCUSION