



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 696

Montelukast monoterapia o en combinación con antihistamínicos versus corticoides tópicos o antihistamínicos en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica crónica sin asma

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
☒ Moderada	☐ Considerable	☐ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	☒ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☒ Marginal/Nulo/Incierto	

La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que la eficacia de montelukast monoterapia en rinitis alérgica crónica sin asma es inferior a aquella de los corticosteroides tópicos y similar o inferior a la de los antihistamínicos en monoterapia. Montelukast en combinación con antihistamínicos, comparado a los antihistamínicos administrados en monoterapia, demostró una leve mejoría clínica en reducir la intensidad de los síntomas nasales diarios, y no hubo diferencias significativas en el control de síntomas nasales nocturnos, oculares y en la calidad de vida entre ambos grupos terapéuticos. La combinación de montelukast con antihistamínicos en pacientes con rinitis alérgica crónica sin asma demostró ser inferior a corticoesteroides tópicos nasales respecto al control de síntomas nasales y calidad de vida.

Existe consenso entre las diferentes guías de práctica clínica identificadas en que los inhibidores de leucotrienos no deben utilizarse como tratamiento de primera línea para la rinitis alérgica crónica. Su uso se reserva como terapia complementaria en pacientes con rinitis alérgica que no responden al tratamiento inicial con corticoides y antihistamínicos.

Si bien no se encontraron estudios de costo-efectividad realizados en Argentina, el elevado costo de la tecnología en comparación a sus comparadores, junto al escaso beneficio clínico sugeriría que no es una intervención costo-efectiva.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Salvi R, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Tecnología para indicación**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 696, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

MONTELUKAST IN PATIENTS WITH CHRONIC ALLERGIC RHINITIS AND NO ASTHMA

CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence shows that the effectiveness of montelukast monotherapy in chronic allergic rhinitis with no asthma is lower than that of topical corticosteroids and similar or lower than that of antihistamine monotherapy. Montelukast in combination with antihistamines, compared with antihistamines monotherapy, showed a mild clinical improvement in reducing the intensity of daily nasal symptoms, and there were no significant differences in nighttime nasal symptoms, eye symptoms and quality of life between both treatment groups. Montelukast in combination with antihistamines in patients with chronic allergic rhinitis and no asthma proved to be less effective than topical nasal corticosteroids in terms of nasal symptoms and quality of life.

There is consensus among the different clinical practice guidelines identified not to use leukotriene inhibitors as first-line therapy for chronic allergic rhinitis. Its use is restricted to supplementary therapy in patients with allergic rhinitis not responding to initial treatment with corticoids and antihistamines.

Although no cost-effectiveness studies conducted in Argentina have been found, the high cost of this technology, when compared with its comparators, and the poor clinical benefit would suggest it is not a cost-effective intervention.

To cite this document in English: Salvi R, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Montelukast in patients with chronic allergic rhinitis and no asthma*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 696, Buenos Aires, Argentina. November 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La rinitis alérgica (RA) consiste en la inflamación de la membrana mucosa de la nariz y, en algunos casos, de las mucosas de los ojos, trompas de Eustaquio, oído medio, senos paranasales y faringe. Se caracteriza por presentar una serie de síntomas como estornudos, congestión nasal, picazón nasal y rinorrea. Se desencadena ante la exposición de un alérgeno (proteína extrínseca), la cual genera una respuesta inmune mediada por inmunoglobulina E (IgE) con liberación de mediadores inflamatorios (histamina, triptasa, quininas, heparina, leucotrienos y prostaglandina D2).¹

La RA puede clasificarse de tres maneras, sobre la base del patrón temporal de la exposición alérgica: *estacional* (por ejemplo, alergia a pólenes), *perenne* (alergia a los ácaros del polvo doméstico) o *episódica* (exposición a alérgenos a los cuales el enfermo no está expuesto de manera regular); de acuerdo con la frecuencia de los síntomas: *intermitente* (menos de cuatro días por semana o menos de cuatro semanas por año) o *persistente* (más de cuatro días por semana y más de cuatro semanas por año); o de acuerdo a la gravedad de los síntomas: *leve* (cuando las manifestaciones clínicas no comprometen la calidad de vida) o *moderada/grave* (cuando los síntomas interfieren con la calidad de vida). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) suele definir la RA como estacional o perenne para la aprobación de nuevos fármacos.^{2,3}

Si bien la RA en sí misma no es potencialmente mortal (a menos que vaya acompañada de asma grave o anafilaxis) su morbilidad puede ser significativa. Algunas complicaciones pueden incluir un aumento de la frecuencia de otitis media y disfunción de la trompa de Eustaquio. Puede asociarse a una serie de condiciones comórbidas, que incluyen asma, dermatitis atópica y pólipos nasales. La RA a menudo puede causar un deterioro significativo de la calidad de vida. Los síntomas como fatiga, somnolencia (debido a la enfermedad o a los medicamentos) y malestar pueden provocar además problemas de rendimiento laboral y escolar y aumentar la ocurrencia de accidentes de tráfico.²

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) hay entre 400 y 600 millones de personas que sufren de RA. Los estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia sigue aumentando principalmente en los países en desarrollo, probablemente relacionado al medio ambiente, a los cambios climáticos y al estilo de vida urbano. En Argentina se estima que la prevalencia actual de la RA en la población entre 5 y 44 años es del 20,5% (5.5 millones de personas).⁴

El tratamiento se basa en evitar los alérgenos, asociado a farmacoterapia para un control satisfactorio de los síntomas, que incluyen corticoides tópicos nasales y antihistamínicos.^{1,5}

Se postula que la utilización de montelukast, antagonista de los receptores de leucotrienos, podría mejorar los síntomas e incrementar la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica sin asma.

2. Tecnología

Los leucotrienos cisteinílicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y eosinófilos. Estos mediadores plasmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteinílicos (CysLT) que se encuentran en las vías respiratorias y producen varios efectos sobre ellas, incluidos broncoespasmo, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. Montelukast es un antagonista de los receptores de leucotrienos que bloquea el efecto de los leucotrienos en las vías aéreas.⁶

Se encuentra autorizado por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la FDA para el tratamiento de la rinitis alérgica, el asma y profilaxis del asma inducido por el ejercicio.^{6,7} La Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés *European Medicines Agency*) lo autoriza para el tratamiento del asma, como terapia complementaria, y como profilaxis del asma en pacientes pediátricos en los que predomina el componente de broncoconstricción inducida por el ejercicio.⁸

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de montelukast para rinitis crónica alérgica en pacientes sin asma.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con diagnóstico de rinitis crónica alérgica sin asma.
Intervención	Montelukast monoterapia o en combinación con antihistamínicos.
Comparador	Corticoides tópicos. Antihistamínicos orales y tópicos.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: calidad de vida, disminución de síntomas asociados a rinitis, disminución de complicaciones asociadas: otitis media, sinusitis, pólipos nasales, obstrucción nasal, trastornos del sueño. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron cuatro RS, cinco GPC, una evaluación económica y 10 informes de políticas de cobertura de montelukast en pacientes con rinitis alérgica sin asma. Las definiciones de los desenlaces clínicos considerados y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Grainger y cols. publicaron en 2006 una RS en la que evaluaron 20 ECAs que comparaban montelukast con placebo, antihistamínicos o corticoides tópicos en RA sin asma, todos en monoterapia y combinación.⁹ La eficacia en mejorar síntomas fue evaluada a través del puntaje de síntomas nasales diarios (SND) y la calidad de vida fue relevada a través del cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ, su sigla del inglés *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire*). Se considera un valor de corte de 0,5 en el cuestionario de RQLQ, como clínicamente relevante. Montelukast mostró mejoría en el porcentaje de la puntuación de los síntomas nasales en comparación con el placebo en pacientes con RA (reducción del porcentaje de SND en un 3,4%; IC 95%: 2,5-4,2%). Montelukast monoterapia obtuvo una reducción estadísticamente significativa en el puntaje RQLQ con una mejora global de 0,2 U en comparación con el placebo (IC del 95%: 0,1-0,3 U). Los corticosteroides tópicos mostraron un efecto mayor en comparación con montelukast, en la reducción del puntaje de SND en un 8,4% (IC 95%: 6,0-10,8%); y los antihistamínicos orales lo hicieron en un 3% adicional, (IC 95%: 1,6-4,4%) comparado con montelukast. La combinación de montelukast con antihistamínicos no demostró ventajas clínicamente significativas en comparación a los corticosteroides nasales tópicos (diferencia de medias ponderada [DMP] -2,0%; IC 95%: -7,5-3,6%) en cuanto a síntomas nasales. Montelukast en combinación con loratadina fue inferior a propionato de fluticasona nasal para mejorar la calidad de vida, con una diferencia en el puntaje del RQLQ de 0,8 U (IC 95%: 0,04-1,6 U).

Guo Liu y cols. publicaron un meta-análisis en el año 2018, en el cual se evaluaron ocho ECAs (n= 1886) que comparaban la eficacia de antihistamínicos en monoterapia o en combinación con montelukast en pacientes con RA sin asma.¹⁰ La eficacia fue evaluada a través de un sistema de puntaje de los síntomas nasales diarios (SND), síntomas nasales compuestos (SNC, promedio de SND y nasales nocturnos), los síntomas oculares y la calidad de vida a través del RQLQ (ver anexo II), además se realizó un análisis por subgrupo, preespecificado en el protocolo de la RS, entre RA estacional y perenne. Se considera una diferencia mínima clínicamente significativa un valor de 0,07 en el puntaje de los SND y SNC; y para RQLQ una diferencia de 0.15. El tratamiento combinado demostró un beneficio clínicamente significativo en el puntaje de los SND en toda la población estudiada (DMP -0,11; IC 95%: -0,19 a -0,03; $I^2=31\%$). En el análisis por subgrupo, los pacientes con RA perenne tuvieron una mejoría superior en comparación a los pacientes con RA estacional (DMP -0,28 [IC 95%: -0,43 a -0,12] vs. DMP -0,06 [IC 95%: -0,13 a -0,001]). La combinación de montelukast con antihistamínicos presentó una mejoría en los SNC (DMP -0,12, IC 95%: -0,23 a -0,01; $I^2 = 70\%$), aunque esta diferencia podría no ser clínicamente relevante. En el análisis de subgrupo, la mejoría fue también mayor en pacientes con RA perenne que en aquellos con RA estacional (DMP -0,30 [IC 95%: -0,42 a -0,18; $I^2 = 0\%$] vs DMP -0,05 [IC 95%: -0,10 a 0,01; $I^2 = 0\%$]). No se observaron diferencias significativas en los síntomas nasales nocturnos, oculares y en la calidad de vida entre los dos grupos terapéuticos.

Wei y cols. publicaron una RS en el año 2016 dónde se evaluaron 20 ECAs (n= 12309) que comparaban la eficacia de montelukast, antihistamínicos o su combinación en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica sin asma.¹¹ El objetivo del estudio era evaluar la eficacia terapéutica de los distintos medicamentos a través de los puntajes de SNC, SND, síntomas oculares, síntomas nocturnos y calidad de vida a través del RQLQ. Los resultados se presentan como diferencia de medias (DM), con un nivel de significancia de $P=0,017$. Cuando la DM es negativa y $P<0,017$, indica que montelukast es más efectivo que el comparador; cuando la DM es positiva y $P<0,017$, el comparador es más efectivo que montelukast; y en los casos en que $P>0,017$, sin importar el valor de la DM, montelukast y el comparador tienen el mismo efecto. Los antihistamínicos fueron superiores a montelukast en los SND (DM=0,09; IC 95%: 0,05 a 0,12; $P<0,01$), síntomas oculares (DM=0,06;

IC 95%: 0,02 a 0,10; $P < 0,01$), y RQLQ (DM=0,09; IC 95%: 0,02 a 0,15; $P < 0,01$). Sin embargo, montelukast fue superior a los antihistamínicos para el alivio de síntomas nocturnos (MD=-0,04; IC 95%: -0,08 a -0,01; $P < 0,01$). No hubo diferencias entre montelukast y antihistamínicos monoterapia para los SNC (DM=0,03; IC 95%: -0,01 a 0,07; $P = 0,10$). Montelukast en combinación con antihistamínicos fue más efectivo que montelukast monoterapia en SND (DM=0,15; IC 95%: 0,07 a 0,24; $P < 0,01$), pero no hubo diferencias en los SNC (DM=0,08, IC 95%: 0,00 a 0,15; $P = 0,04$).

Xiao y cols. publicaron un metanálisis en red en el año 2015 para evaluar la eficacia de distintos antihistamínicos y montelukast en monoterapia en la RA a través de RQLQ.¹² Se analizaron 13 ECAs (N= 6867) que evaluaron cuatro terapias diferentes (loratadina, montelukast, desloratadina y cetirizina) comparadas a placebo. Las cuatro terapias trataron la RA de manera efectiva (Cetirizina: media -0,62, IC 95%: -0,90 a -0,34; $P < 0,01$. Loratadina: media -0,32, IC 95%: -0,55 a -0,097; $P < 0,01$. Montelukast: media -0,28, IC 95%: -0,54 a -0,023; $P = 0,03$. Desloratadina: media -0,39, IC 95%: -0,60 a -0,18; $P < 0,01$). La probabilidad acumulada de ser el mejor tratamiento fue mayor para cetirizina, seguida por desloratadina, loratadina y montelukast. Este meta-análisis no evaluó combinaciones de uso frecuente, como la de antihistamínicos más corticoides.

5.2 Evaluaciones Económicas

Saverno y col publicaron en 2009 una evaluación económica en Estado Unidos sobre la combinación de antihistamínicos de segunda generación (levocetirizina, fexofenadina y desloratadina) y montelukast en pacientes con rinitis alérgica en relación a mejoría de la calidad de vida.¹³ Se excluyeron pacientes con RA y asma que requerían tratamiento con corticoesteroides. Levocetirizina tuvo el costo promedio más bajo (USD\$ 3255) por una mejora de RQLQ clínicamente relevante, seguido de desloratadina (USD\$ 4165). Montelukast tuvo el costo más alto (USD\$ 7871) por mejora de RQLQ clínicamente relevante y menor eficacia en comparación con los otros comparadores. Montelukast es dominado en la relación costo-efectividad incremental (ICER, su sigla del inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) de levocetirizina (ICER -1317; IC 95%: -7471, -212). Además, esta relación de costo-efectividad también fue favorable para levocetirizina respecto a desloratadina (ICER -2189; IC 95%: -10,138, 17,275) y fexofenadina -198 (IC 95%: -3241, 1186). Por lo que se obtiene como conclusión que levocetirizina es la opción terapéutica más costo-efectiva para el tratamiento de RA.

5.3 Costos de la tecnología

En Argentina, el precio de venta al público de un envase de montelukast que contiene 30 comprimidos de 10 mg, oscila entre ARS 650 y ARS 950 (pesos argentinos, septiembre 2018), equivalentes aproximadamente a USD 16 y USD 23 (dólares estadounidenses, septiembre 2018).^{14,15} La dosis recomendada de montelukast es de 10 mg/día durante dos o seis semanas de tratamiento, dependiendo de la intensidad de los síntomas.

El listado de precios para los comparadores, considerando los genéricos más económicos, son (Tabla 2):

Tabla 2: Precio de los comparadores

	Presentación	Precio ARS	Precio USD15
Corticoides tópicos nasales			
Fluticasona nasal (Fluticasona Teva®, Teva)¹⁶	50 mcg por 120 aplicaciones	207,66	5
Mometasona (Metason Nasal®, Fortbenton) Spray nasal¹⁷	50 mcg por 120 aplicaciones	333,57	8,1
Antihistamínicos			
Cetirizina (Dexalergin Novo CB®, Teva Argentina)¹⁸	10 mg por 30 comprimidos	450	11
Levocetirizina (Tiriz®, Eurofarma Arg)¹⁹	5 mg por 30 comprimidos	603	15
Loratadina (Loratadina Tauro®, Tauro)²⁰	10 mg por 30 comprimidos	170	4
Desloratadina (Desaler®, Fortbenton)²¹	5 mg por 30 comprimidos	452	11
Combinación de montelukast con antihistamínicos			
Montelukast/levocetirizina (Lukast compuesto®, Bagó)²²	10 mg/5 mg por 30 comprimidos	902	22
ARS: Pesos argentinos; USD\$: Dólares americanos			
^a: Precios a septiembre 2018			

Estos valores son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo, el costo final de compra puede variar como resultado de acuerdos de comercialización/negociaciones entre los financiadores y la empresa farmacéutica o los intermediarios.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación.

La guía de Rinitis Alérgica y su impacto en Asma 2016 (ARIA, su sigla del inglés *Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma Guidelines*), la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, el Servicio de Salud Nacional inglés (NHS, su sigla del inglés *National Health Services*), la Sociedad Británica para Alergia e Inmunología Clínica (BSACI, su sigla del inglés *British Society for Allergy and Clinical Immunology*), y el Consenso Internacional sobre Alergia y Rinología y el Consenso Argentino de Rinitis Alérgica en Pediatría coinciden en que el costo de montelukast es mayor a los antihistamínicos orales para la RA, con una eficacia similar o inferior, y por ser menos efectivo que los corticoides tópicos, no debería ser utilizado de manera rutinaria un antileucotrieno como terapia inicial en pacientes con RA.^{2,23-26} La combinación de montelukast más un antihistamínico no tiene ninguna ventaja sobre cualquiera de los dos fármacos utilizados en monoterapia y no es más eficaz que el corticosteroide tópico solo.²³ Sin embargo, puede haber un subconjunto de pacientes con RA y asma que puede beneficiarse de este medicamento.^{2,23-26}

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Montelukast en rinitis alérgica no asmática
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{27,28}	Argentina	2017	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁹	Brasil	2017	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁰	Brasil	2018	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³¹	Chile	2016	NM*
	POS (#) ³²	Colombia	2018	No
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³³	México	2016	Sí
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁴	Uruguay	2018	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ³⁵	Alemania	2016	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ³⁶	Australia	2009	NM
	Provincial Funding Summary ³⁷	Canadá	20XX	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁸	Canada	2007	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁹	Francia	2015	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁴⁰	EE.UU.	2018	Sí
	Aetna ⁴¹	EE.UU.	2018	Sí
	Anthem ⁴²	EE.UU.	2018	Sí
	Cigna ⁴³	EE.UU.	2015	Sí
	NHS ²⁶	Escocia	2005	No
Guías de	Guía ARIA ⁴⁴	Europa	2016	Sí
	Academia Americana de ORL y Cirugía de Cabeza y Cuello ²	EE.UU.	2015	No
	Sociedad Británica para Alergia e Inmunología Clínica (BSACI) ²³	Reino Unido	2017	NM
	Consenso Internacional sobre Alergia y Rinología ²⁵	EE.UU.	2018	Sí
	Consenso Argentino de Rinitis Alérgica en Pediatría ²⁴	Argentina	2009	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología, Federación Argentina de Sociedades de Otorrinolaringología, Asociación Argentina de Otorrinolaringología Pediátrica y a Fundaler.

Informe de Respuesta Rápida

Montelukast para pacientes con rinitis crónica alérgica

Fecha de realización: Noviembre 2018

ISSN 1668-2793

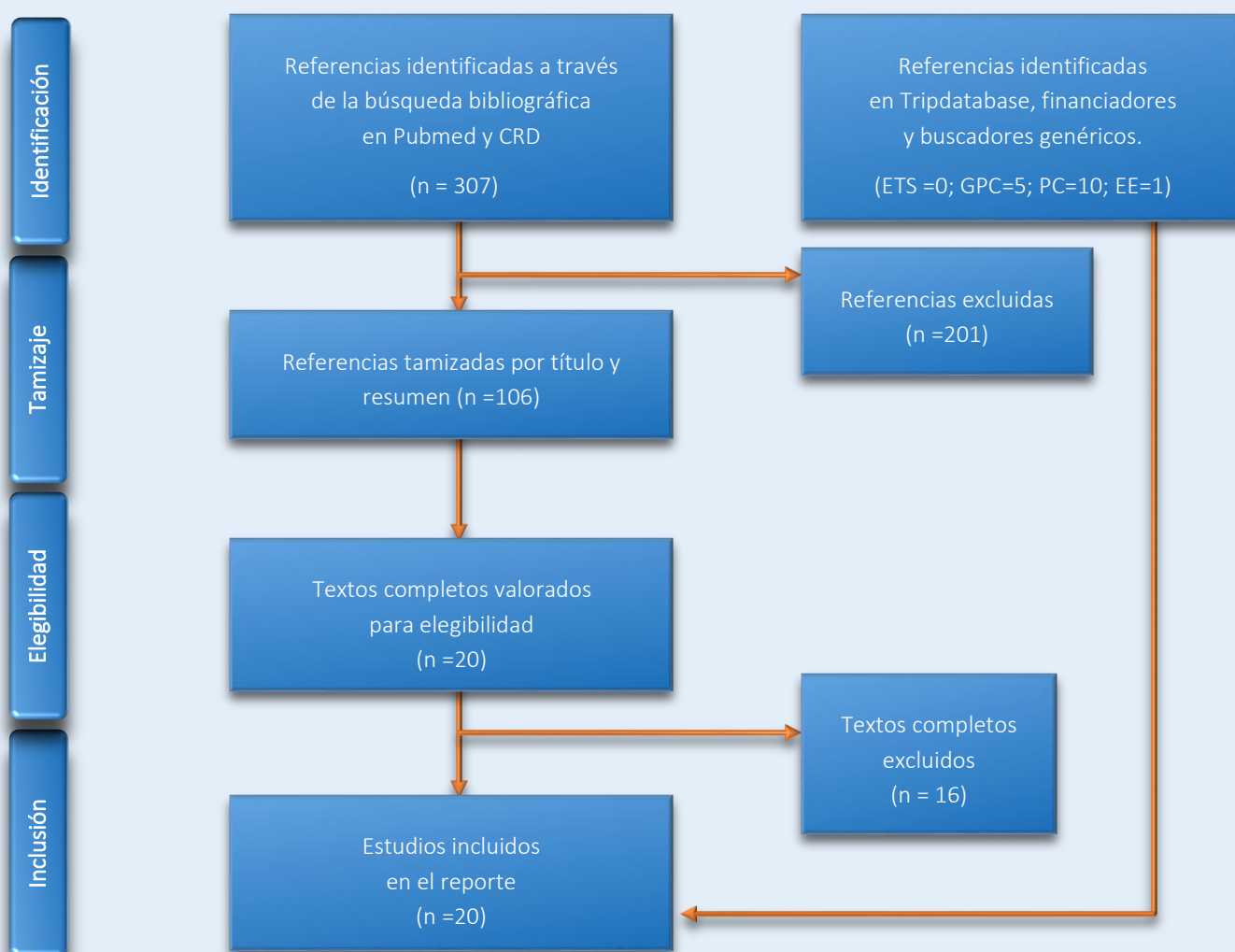
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 29 de septiembre 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Rhinitis, Allergic[Mesh] OR Allergic Rhinit*[tiab]) AND (Montelukast[Supplementary Concept] OR Montelukast[tiab] OR Singulair[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados

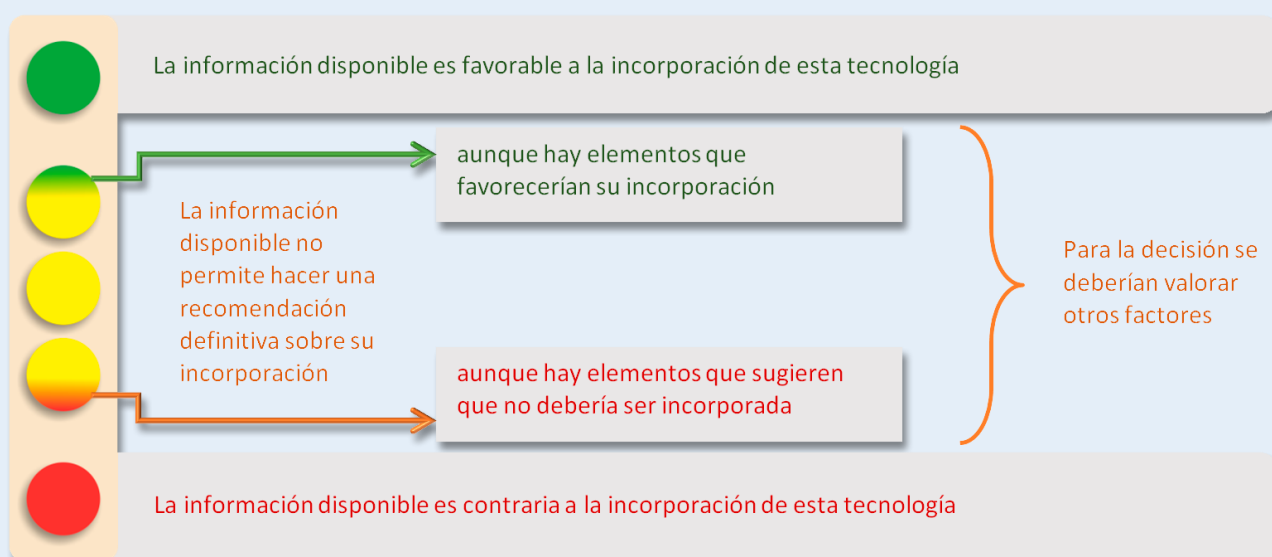


Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes

Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	- Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ^ó - Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ^ó - Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	- Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ^ó - Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

Anexo II. GLOSARIO

Sistema de puntuación de síntomas nasales diarios (SND): Es la suma de cuatro puntuaciones individuales de los síntomas evaluados por el paciente para la rinorrea, congestión nasal, picazón nasal y estornudos, cada uno con una escala de 0 = ninguno, 1 = leve, 2 = moderado, o 3 = severo. Es decir, puede ir de 0 a 12.

Sistema de puntuación de síntomas nasales nocturnos (SNN): Misma evaluación que SND, pero evaluados a la noche. Es la suma de cuatro puntuaciones individuales de los síntomas evaluados por el paciente para la rinorrea, congestión nasal, picazón nasal y estornudos, cada uno con una escala de 0 = ninguno, 1 = leve, 2 = moderado, o 3 = severo. Es decir, puede ir de 0 a 12.

Sistema de puntuación de síntomas nasales compuestos (SNC): Es el promedio de los SND y SNN.

Cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ): El cuestionario evalúa los siete síntomas más frecuentes de la rinitis, con calificación a través de una escala que va de 0 a 4 puntos, según la intensidad de los síntomas (ausente a severa). Se considera leve si el paciente califica con 9 puntos o menos, moderada de 10 a 19 puntos y severa de 20 a 28 puntos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kemp SF. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/>. Published 2018. Accessed September 13, 2018.
2. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2015;152:S1-S43. doi:10.1177/0194599814561600
3. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment Guidance for Industry Allergic Rhinitis : Developing Drug Products for Treatment. Guidance for Industry. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071293.pdf>. Published 2018. Accessed September 29, 2018.
4. Neffen H, Mello JF, Sole D, et al. Nasal allergies in the Latin American population: Results from the Allergies in Latin America survey. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(SUPPL. 1):9-27. doi:10.2500/aap.2010.31.3347
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy*. 2008;63:8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
6. Agencia Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N° 6331. Singulair (Montelukast). http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2013/Dispo_6331-13.pdf. Published 2013. Accessed September 30, 2018.
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Singulair® (Montelukast Sodium). Tablets , Chewable Tablets, and Oral Granules. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020829s051_020830s052_021409s028lbl.pdf. Published 1998. Accessed September 30, 2018.
8. European Medicines Agency (EMA). Singulair® (Montelukast). Opinion Following an Article 30 Referral. https://www.ema.europa.eu/documents/referral/singulair-article-30-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf. Published 2008. Accessed September 30, 2018.
9. J. Grainger AD-L. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31:360-367. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01276.x>.
10. Liu G, Zhou X, Chen J, Liu F. Oral Antihistamines Alone vs in Combination with Leukotriene Receptor Antagonists for Allergic Rhinitis: A Meta-analysis. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2018;158(3):450-458. doi:10.1177/0194599817752624
11. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:989-997. doi:10.1016/j.biopha.2016.08.003
12. Xiao J, Wu W-X. A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Focusing on Different Allergic Rhinitis Medications. *Am J Ther*. 2015;11:1-11.
13. Saverno KR, Seal B, Goodman MJ, Meyer K. Economic evaluation of quality-of-life improvement with second-generation antihistamines and montelukast in patients with allergic rhinitis. *Am Heal Drug Benefits*. 2009;2(7):309-316.
14. K@iros. Precio de medicamentos: Montelukast. http://ar.kairosweb.com/resultado_busq.html?input_buscar=montelukast&boton_buscar=. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
15. Banco Central de la República Argentina (BCRA). Cotizaciones por fecha. www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha_2.asp. Published 2018. Accessed September 29, 2018.
16. K@iros. Precio de medicamentos: Fluticasona (Teva). <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-fluticasona-teva-26728>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
17. K@iros. Precio de medicamentos: Mometasona (Metason Nasal). <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-metason-nasal-12905>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
18. K@iros. Precio de medicamentos: Cetirizina (Dexalergin Novo CB). <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-dexalergin-novo-cb-25317>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
19. K@iros. Precio de medicamentos: Levocetirizina (Tiriz). <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-tiriz-24818>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
20. K@iros. Precio de medicamentos: Loratadina (Tauro). <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-loratadina-tauro-22602>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
21. K@iros. Precio de medicamentos Desloratadina (Desaler). <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-desaler-19482>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.

22. K@iros. Precio de medicamentos: Montelukast/Levocetirizina (Lukast compuesto). <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-lukast-compuesto-26598>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
23. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017;47(7):856-889. doi:10.1111/cea.12953
24. Víctor C, Alejandro L, Ricardo S, Elsa M, Guillermo B, Hugo N. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(1):67-81.
25. Wise SK, Lin SY, Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis—executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):85-107. doi:10.1002/alr.22070
26. National Health Services (NHS). Scottish Medicines Consortium: Montelukast 10 mg tablets (Singulair®). *Scottish Med Consort*. 2005;(April):1-12. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/montelukast-singulair-fullsubmission-18505/>.
27. Superintendencia Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (SUR). Resolución 46/2017. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm>. Published 2017. Accessed September 26, 2018.
28. Superintendencia Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Res 201/2002. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación. https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php. Published 2002. Accessed September 30, 2018.
29. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. RENAME 2017. <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. Published 2017. Accessed September 30, 2018.
30. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Cobertura de plano. <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
31. Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas: Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). Chile. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf. Published 2016. Accessed September 30, 2018.
32. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
33. Consejo de Salubridad General (CSG). Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. México. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Published 2016. Accessed September 30, 2018.
34. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Sistema Nacional Integrado de Salud. Uruguay. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Published 2018. Accessed September 30, 2018.
35. Des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf. Published 2016. Accessed September 30, 2018.
36. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Montelukast sodium, chewable tablets, 4 mg (base), chewable tablets 5 mg (base), and film coated tablet, 10 mg (base), Singulair®. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/pbac-psd-Montelukast-jul09>. Published 2009. Accessed September 30, 2018.
37. Ministry of Health. *Ministry of Health and Long-Term Care Exceptional Access Program (EAP) EAP Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs*. Ontario.; 2018. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/pdf/frequently_requested_drugs.pdf.
38. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Leukotriene Receptor Antagonist (LTRA) for Asthma. Policy. <https://www.cadth.ca/leukotriene-receptor-antagonists-ltra-treatment-asthma>. Published 2007.
39. Haute Autorité de Santé. SINGULAIR® (montelukast), antileukotriene. Brief summary of the transparency committee opinion. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/singulair_ri_summary_ct13755.pdf. Published 2015. Accessed September 28, 2018.
40. Center for Medicare and Medicaid Services (CMS). Medicare Prescription Drug Formulary Guidance CY18 Formulary Reference File (v08.24.18). https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html. Published 2018.

- Accessed September 30, 2018.
41. Aetna Inc. 2018 List of Covered Drugs/Formulary.
https://www.aetnabetterhealth.com/michigan/assets/pdf/Formulary-updates/2018/MI_Formulary.pdf. Published 2018. Accessed September 29, 2018.
 42. Anthem Health Insurance Inc. *2018 Formulary (List of Covered Drugs).*; 2018.
 43. Cigna Inc. Generics prescription list.
<https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/resourceLibrary/prescription/GenericsDrugList.pdf>
 . Published 2015. Accessed September 30, 2018.
 44. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958.
 doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050