

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de Óxido Nítrico Inhalado para el tratamiento de Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal en Colombia (protocolo)

Marzo de 2019

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Autores

Metodólogos

Laura van der Werf Cuadros. MD, MSc en Política en Salud, Innovación y Gerencia. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Funciones: formulación de la pregunta, elaboración del protocolo; búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica y síntesis de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Nathaly Garzón Orjuela. ND, MSc Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología Clínica. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia. Médico. Estudiante de Doctorado de Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Linde, en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud para el año 2019.

Fuentes de financiación

The Linde Group

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del grupo desarrollador constituido por los autores.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403

<http://www.neuroeconomix.com/> - lauravdw@neuroeconomix.com

1. Objetivo y Alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de óxido Nítrico en el tratamiento de Hipertensión pulmonar persistente neonatal.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de óxido nítrico inhalado para Neonatos a término o próximos al término, que presentan falla respiratoria hipóxica asociada con Hipertensión Pulmonar Persistente en Colombia frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud en el marco de la Actualización Integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC) que busca determinar las tecnologías en salud que harán parte del mecanismo de protección colectiva.

2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

- En Neonatos a término o próximos a término, que presentan falla respiratoria hipóxica asociada con Hipertensión Pulmonar Persistente severa, ¿cuál es la efectividad y seguridad de Óxido Nítrico Inhalado comparado con el cuidado estándar sin incluir óxido nítrico inhalado, para mortalidad, uso de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO), parámetros de oxigenación, parálisis cerebral, desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, hipotensión sistémica, sangrado, eventos adversos y eventos adversos serios?

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

La población, comparadores y desenlaces se delimitaron a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

Además, se complementó la consulta con una rápida búsqueda de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios

- Se revisó la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para construir un listado preliminar de desenlaces.
- Se identificó en la literatura las diferencias mínimas clínicamente importantes (DMCI) de los desenlaces incluidos en la pregunta PICOT.
- Se verificó la vigencia del registro sanitario, mediante consulta en la página web del instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA).

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1 Pregunta de evaluación en estructura PICOT

| | |
|---|--|
| <p>Población</p> <p>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio</p> | <p>Neonatos a término o próximos a término, que presentan falla respiratoria hipóxica asociada con Hipertensión Pulmonar Persistente severa.</p> |
| <p>Intervención</p> <p>La tecnología en salud de interés</p> | <p>Óxido nítrico inhalado</p> |
| <p>Comparación</p> <p>Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p> | <p>Cuidado estándar sin óxido nítrico inhalado</p> |
| <p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las</p> | <p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Uso de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) • Parámetros de oxigenación (índice de oxigenación [OI], presión arterial de oxígeno PaO₂) • Parálisis cerebral |

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

| | |
|---|---|
| tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos) | <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos serios <ul style="list-style-type: none"> ○ Metahemoglobinemia ○ Toxicidad por dióxido nitroso ○ Hipotensión sistémica ○ Sangrado <p><i>Se tendrán en cuenta aquellos resultados en salud clasificados como desenlaces críticos para la toma de decisiones, los cuales serán identificados a partir del método GRADE Working Group (2).</i></p> |
| Subgrupos de interés | Neonatos con hipoplasia pulmonar (incluyendo neonatos con hernia diafragmática) |
| <p>Tipo de estudio</p> <p>Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p> | Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (<i>overviews</i> , <i>umbrella</i> o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. |
| <p>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta previa antes de la validación con los expertos y pacientes.</p> | |
| Ninguna | |

3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos y cuidadores respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (2).

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
| De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia). | | | Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia) | | | Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia) | | |

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Se contó con la participación de especialistas en neonatología y pediatría.

Con base en el promedio del puntaje dado por los especialistas, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. 5 de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos (mortalidad, uso de ECMO, parámetros de oxigenación y eventos adversos serios), mientras que eventos adversos, parálisis cerebral, hipotensión, toxicidad, metahemoglobinemia y sangrado fueron importantes, pero no críticos. La discapacidad auditiva se consideró un desenlace de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación de cada desenlace se presenta en la Tabla 2

Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace (categoría con el mayor número de votos)

Tabla 2 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace (categoría con el mayor número de votos)

| Desenlace | Promedio y Categoría |
|---|--|
| Mortalidad | 9- Crítico |
| Uso de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) | 9- Crítico |
| Índice de oxigenación (OI) | 8- Crítico |
| Presión arterial de oxígeno | 7.5- Crítico |
| Eventos adversos serios | 8.5- Crítico |
| Eventos adversos | 6.5- Importante pero no crítico |
| Parálisis cerebral | 5- Importante pero no crítico |
| Hipotensión | 5.5- Importante pero no crítico |
| Toxicidad por dióxido nitroso | 6.5- Importante pero no crítico |
| metahemoglobinemia | 6.5- Importante pero no crítico |
| Sangrado | 4.5- Importante pero no crítico |
| Discapacidad auditiva | 3.5- Baja importancia para la toma de decisiones |

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos para la toma de decisiones y los desenlaces importantes, pero no críticos para la toma de decisiones.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.
 - Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (3).

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

4.2. Criterios de exclusión

No se considerarán como parte del cuidado estándar sin óxido nítrico inhalado los antagonistas de receptores de endotelina ni los análogos sintéticos de la prostaciclina.

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

La milrinona solamente se considerará como parte del cuidado estándar cuando sea usado como parte del soporte cardiovascular.

4.3. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

4.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (*Wiley*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el *Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL* (plataforma *Ovid*).

Se realizará una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

4.3.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores,

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

6. Documentación de modificaciones al protocolo

| Fecha | Motivo de la modificación | Autor de la modificación |
|------------|--|--------------------------|
| 05/03/2019 | Adaptación de pregunta PICOT de acuerdo con recomendaciones de expertos en neonatología y pediatría. Adición de selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud por parte de expertos clínicos. | Laura van der Werf |
| 13/03/2019 | Eliminación del sildenafil como comparador. Esto debido a que este medicamento no se encuentra aprobado para población pediátrica por el Invima (4). Adicionalmente debido a que su uso no está aprobado por la agencia Federal de Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)(5,6), y la Agencia Europea de Medicamentos solo aprueba su uso para niños de 1 a 17 años (EMA)(7). | Laura van der Werf |

Referencias

1. Díaz M, Cañon L, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2018.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395–400.
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
4. INVIMA. Acta 06 de 2018 de la sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos [Internet]. 2018. Available from: https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2018v2/Acta-No-06-de-2018-SEMNNIMB.doc
5. Center for Drug Evaluation and Research- FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension [Internet]. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>
6. Center for Drug Evaluation and Research- FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA clarifies Warning about Pediatric Use of Revatio (sildenafil) for Pulmonary Arterial Hypertension [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; 2012 [cited 2019 Mar 13]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm390876.htm>
7. CHMP. Assessment report for Revatio (sildenafil) [Internet]. 2011 [cited 2019 Mar 14]. Available from: www.ema.europa.eu