

Análisis de impacto presupuestal de la inmunoterapia subcutánea para el tratamiento del asma complicada en niños

Grupo desarrollador

Grupo de Investigación en Economía de la Salud (GIES), Universidad de Cartagena – Fundación Salutia

Autores

Nelson Rafael Alvis Guzmán. MD, MSP, Ph.D. Director del GIES.

Josefina Zakzuk Sierra. MD, Ph.D.

Pablo Miranda Machado. MD, M.Sc.

María Carrasquilla Sotomayor. Eco. Esp.

Nelson Alvis Zakzuk. Eco. M.Sc (e).

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica de origen multifactorial en la que se presenta un proceso inflamatorio a nivel pulmonar asociado a hiperreactividad bronquial. La alteración fisiológica principal es la limitación del flujo aéreo respiratorio que causa episodios de sibilancia, tos, opresión torácica y/o dificultad para respirar. Es una condición fenotípicamente heterogénea en cuya patogénesis intervienen factores genéticos y ambientales que pueden variar entre individuos [1].

La susceptibilidad genética es el principal factor de riesgo para su desarrollo. A pesar de esto, como enfermedad compleja en la que intervienen múltiples factores genéticos, epigenéticos y ambientales [2], todavía no se han encontrado la(s) variante(s) genéticas precisas que expliquen su alto grado de heredabilidad. Lo que sí está claro es que la historia natural del asma está fuertemente determinada por los fenotipos parentales: el antecedente materno y paterno de asma y atopia está asociado con una mayor prevalencia de asma durante las dos primeras décadas de vida. Así mismo, hay variantes genéticas de susceptibilidad a asma que también se asocian con alergia y que guardan una clara relación biológica con la patogénesis de ambas condiciones.

Diversos factores ambientales están vinculados al desarrollo de asma en personas genéticamente predispuestas. La exposición al humo de cigarrillo y a contaminantes son de los factores ambientales que más se han relacionado con esta condición. En países del trópico, como Colombia, se ha demostrado que la sensibilización alérgica a los ácaros domésticos, especialmente a *B. tropicalis* y *D. pteronyssinus*, es el principal factor de riesgo para su desarrollo. El asma de tipo alérgico es la forma más común de presentación. Dennis et al, haciendo diagnóstico de sensibilización IgE con las dos especies de ácaros mencionadas, detectó que el 60% de los casos de asma en Colombia son atópicos [3]. La atopia, que se refiere la predisposición genética a producir anticuerpos IgE, se relaciona directamente con la patogénesis de esta enfermedad respiratoria, pues la presencia de IgE con especificidad a ciertas moléculas del ambiente (alérgenos) causa una respuesta de hipersensibilidad inmediata tras su reconocimiento, cuando dicho anticuerpo activa receptores de células pro-inflamatorias (mastocitos, basófilos y eosinófilos) y causa así su degranulación y liberación de sustancias proinflamatorias (histamina, leucotrienos, TNFalfa, entre otros).

A través de estos mecanismos celulares y moleculares se producen alteraciones en la homeostasis funcional de las vías respiratorias inferiores, tales como edema, hiper-producción de moco y bronco-constricción, que conducen a la obstrucción del flujo de aire. Además de la respuesta aguda que se presenta frente al alérgeno, las personas alérgicas desarrollan también una inflamación crónica mediada por la activación de linfocitos Th2 específicos de alérgeno, los cuales liberan sustancias pro-inflamatorias tales como IL-4, IL-5 y IL-13 que estimulan la producción de IgE específica, eosinofilia, mastocitosis e hiperproducción de moco por células

caliciformes ubicadas en el epitelio bronquial, perpetuando así el estado de inflamación. En este sentido, varias medidas terapéuticas para controlar el asma intervienen en el proceso inflamatorio a nivel general (terapia con corticoides), en alguno de sus componentes o específicamente en la modulación de la respuesta alérgica.

El asma puede iniciarse en distintas etapas de la vida, aunque es más frecuente que empiece desde la niñez. Los síntomas de asma se presentan de forma más común entre 1 y 4 años de edad, siendo las sibilancias el síntoma más frecuente y temprano [5, 6]. La mayoría de casos de niños que producen sibilancias a temprana edad son transitorios pues desaparecen antes o al inicio de adolescencia. Estas manifestaciones clínicas pueden estar causadas por infecciones virales y es difícil diagnosticar tempranamente quienes padecerán de asma persistente. Por otra parte, la limitación para evaluar la función pulmonar en la infancia dificulta también el diagnóstico de asma en esta etapa de la vida. Basados en la observación del comportamiento de la enfermedad en estudios longitudinales, se han desarrollado índices predictivos de asma que se aplican en los primeros años de vida para tomar decisiones tempranas de intervención que puedan modificar la historia natural de la enfermedad; no obstante, es importante mencionar que estos han resultado del seguimiento de poblaciones con características genéticas y sociodemográficas distintas a la nuestra, por lo cual no hay evidencia suficiente para considerar que en nosotros tenga un comportamiento similar. De acuerdo a los estudios epidemiológicos más recientes en población colombiana, alrededor del 23% de los niños en este rango de edad han tenido episodios de sibilancias recurrentes [3]. En Latino América se han hecho pocos estudios de cohorte de nacimiento para entender la historia natural de la enfermedad y los existentes tienen menos de 6 años de seguimiento.

En un porcentaje variable de personas la enfermedad persiste durante toda la vida. Aunque la mayoría de casos de asma en el adulto comienzan desde la infancia, también se encuentran otros de inicio tardío. Es común que la función respiratoria se deteriore con la edad; la inflamación crónica se acompaña además de cambios estructurales en la vía aérea, lo cual se conoce como remodelación bronquial, que generalmente son irreversibles y se asocian a un deterioro progresivo de la función pulmonar y una necesidad mayor de tratamiento. Aunque clínicamente se observan variaciones individuales en la frecuencia, intensidad y progresión de los síntomas, en todos los grupos etarios el curso de la enfermedad está caracterizado por periodos libres de síntomas y periodos de exacerbaciones, estas últimas asociadas con infecciones respiratorias del tracto superior en una proporción que alcanza un 85% de las exacerbaciones en los niños y alrededor de un 50% en los adultos. La exposición a alérgenos es también una causa común de exacerbaciones. El manejo terapéutico de la crisis asmática es distinto a la terapia de control del asma crónica. En este se busca revertir el estado de broncoconstricción de una forma rápida. Los B2 agonistas inhalados son la opción primaria de tratamiento para este propósito [9].

Este estudio tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación de la inmunoterapia al Plan Obligatorio de Salud (POS) para el tratamiento del asma en niños.

TRATAMIENTO ACTUAL

El tratamiento actual del asma es sintomático. No hay una tecnología disponible en Colombia que esté incluida en el POS dirigida a modular la respuesta inmune de tipo alérgico, la cual está directamente relacionada con la patogénesis del asma atópica.

TECNOLOGÍA EVALUADA

La inmunoterapia es un procedimiento en el que se administran los alérgenos a los que el paciente este sensibilizado para modular la respuesta inmunológica hacia un estado de tolerancia frente al antígeno. Para el asma, está indicada en aquellos pacientes en los que se demuestre que es de tipo alérgico y se defina exactamente a que se encuentra sensibilizado.

El tipo de vacunas que se utilizan para tal fin varían en cuanto al tipo de sensibilización (antígenos de diversas fuentes), forma de preparación y grado de alergenidad. Las revisiones más amplias sobre su eficacia incluyen ensayos clínicos hechos en adultos.

Los mecanismos celulares y moleculares que sustentan los cambios clínicos que genera la inmunoterapia, se relacionan con la modulación de la respuesta inmune IgE que conlleva a la reacción de hiperreactividad a nivel bronquial y desencadena por la liberación de sustancias pro-inflamatorias. La inmunomodulación es un proceso que se consigue a mediano plazo, aproximadamente 3 años. El contexto de administración del antígeno (ruta de administración y adyuvantes) puede inducir una respuesta de tolerancia frente al antígeno caracterizada por producción de IL-10 y de anticuerpos IgG4 que al parecer bloquean la unión del alérgeno a la IgE. Al disminuir la inflamación alérgica, se disminuye la hiperreactividad bronquial y la obstrucción de la vía aérea causada por el infiltrado de células y el moco [11].

Los extractos alérgicos no tienen registros sanitarios pero están incluidos dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles.

INSUMOS Y MÉTODOS

- Población objeto de análisis

Para hallar el mejor estimador de la población objetivo de este análisis (pacientes con asma atópica menores de 18 años) se realizó la búsqueda en las siguientes fuentes de información:

Guías de práctica clínica nacionales: la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de asma reporta una

prevalencia de síntomas de asma en el último año de 18.98% entre 2009 y 2010 en niños de 1 a 4 años (18.980 casos por 100.000) y de 16.78% en niños entre 5 y 17 años (16.780 casos por 100.000). No se encontró información sobre la incidencia de asma infantil en Colombia.

Búsqueda en literatura: se realizó revisión de la literatura especializada en las bases de datos Medline a través de PubMed, Cochrane a través de Ovid, Lilacs, Scielo y Google Académico utilizando los siguientes términos de búsqueda = ((prevalence AND incidence)) AND (asthma) o prevalencia – incidencia – asma - niños. El dato más actual sobre la prevalencia de asma en niños corresponde al reportado en la GPC [17-20]. Este fue tomado del estudio de Dennis y Colaboradores de 2012. En este mismo estudio, se reportó la prevalencia de asma diagnosticada por médico, la cual fue del 7% (1-4 años 9.19% y 5-17 años 8.59%). Además, se reportó que en Colombia el 58% de los pacientes se despiertan debido a síntomas de asma, de los cuales el 29% reportaron síntomas nocturnos de asma de 1 a 3 veces por semana y el 43% requirieron atención en urgencias u hospitalización. El 63% de los pacientes con síntomas de asma eran atópicos [21]. No se identificaron estudios en población colombiana que informaran sobre la incidencia de asma infantil. Según el estudio AIRLA (The Asthma Insights and Reality in Latin America Survey) de 2005, el control de asma en Colombia es deficiente (intermitente 33%, persistente leve 32%, persistente moderada 10%, persistente grave 25%)[22].

Se usaron las siguientes bases de datos con los siguientes criterios de búsqueda:

- **Medline (a través de PubMed):** Desensitization, Immunologic, efficacy, safety, asthma, humans.
- **Lilacs** Allergen-specific immunotherapy AND asthma
- **Scielo** Allergen-specific immunotherapy AND asthma
- **Google Académico** Allergen-specific immunotherapy AND asthma

Consultas en SISPRO: se realiza búsqueda de SISPRO por diagnóstico principal de asma. Los diagnósticos compatibles con asma son: asma predominantemente alérgica (J450), asma no alérgica (J451), asma mixta (J458), asma no especificada (J459) y estado asmático (J46X). Se identificaron 501.951 personas atendidas < 18 años con los diagnósticos de asma en el año 2012 (asma predominantemente alérgica (102.032), asma no alérgica (22.771), asma mixta (25.408), asma no especificada (373.625) y estado asmático (93791)).

Población con la condición de salud: teniendo en cuenta las proyecciones de población del DANE, el total proyectado de personas menores de 18 años es de 16.408.139 en 2013. Con base en esta población y en los datos obtenidos en el SISPRO, asumiendo que las personas atendidas menores de 18 años con diagnósticos compatibles con asma, se estima una prevalencia de asma en menores de 18 años es del 3%. Se identificaron 128.466 personas atendidas con diagnóstico compatible de asma marcado como confirmado nuevo, con lo que se estima una incidencia de asma en < 18 años es del 0.78%. Sin embargo, estas cifras comparadas con el dato de prevalencia informado en la GPC pueden ser compatibles con un subregistro de la prevalencia de asma infantil en Colombia. Con base a esta información, se decide tomar el dato de la prevalencia de síntomas de asma de 2009-2010, reportado en la GPC (prevalencia de síntomas de asma en el último año de 18.98% entre 2009 y 2010 en niños de 1 a 4 años (18.980 casos por 100.000) y de 16.78% en niños entre 5 y 17 años (16.780 casos por 100.000).

Población refinada: con relación a la población objeto de la nueva tecnología (Inmunoterapia), teniendo en cuenta las recomendaciones de la GPC del Ministerio de Salud (2013) [23] y las Guías GINA 2012[9], se asume una población objeto de la nueva tecnología del 10%.

Con respecto a los eventos evitados, tomando como referencia el metaanálisis de Abramson y colaboradores, se estimó que la inmunoterapia evitaba aumentar la dosis del corticoide inhalado en el 20% de las personas que la reciben [12].

Referente a eventos adversos, solo se incluyó en el análisis la presentación de exacerbación asmática, una reacción adversa de tipo sistémica de la IT, que según un estudio colombiano se presenta en alrededor del 1% de los pacientes que la reciben [16]. Otros estudios han mostrado cifras similares. Las reacciones adversas de tipo local no se incluyeron en el análisis por ser de poco impacto.

- Horizonte temporal

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

- Perspectiva

La perspectiva de este AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

- Costos y métodos de costeo

La administración de la inmunoterapia se realiza por vía subcutánea con dosis mensuales, utilizando extractos despigmentados y polimerizados de ácaros (0.5 mL Der f/Der p, 50 DPP, laboratorios Leti, Madrid, España). En la primera dosis se administra la concentración total dividida en dos partes: primero 0.2 mL y después de media hora de observación 0.3 mL. Las siguientes dosis se administran en una sola aplicación. Las inyecciones se aplican bajo supervisión médica en un centro de salud que cuenta con los materiales necesarios para reanimación.

Generalmente se hace por 2 o 3 años. En el CUPS aparece con el código: 991201. En las tarifas del SOAT 2013 aparece: ARTÍCULO 36: Las tarifas establecidas en Salarios Mínimos Legales Diarios Vigentes para los procedimientos de Alergología, son las siguientes: Tratamiento mensual inmunoterapéutico completo (hipo sensibilización). Incluye: preparación, suministro y aplicación de antígenos con uno o más extractos alergénicos y controles médicos. \$259,800.

- Modelo

- Población objeto del análisis: Personas de ambos sexos, menores de 18 años.
- Prevalencia: 16.780 por 100.000.
- Población objetivo (porcentaje de la población objeto de la nueva tecnología): 10%
- Duración del tratamiento: 1 vez por mes.
- Costos de tratamiento: Costo por mes = \$259.800.
- Eventos adversos: Exacerbaciones asmáticas que se tratan con inhalador de $\beta 2$ agonista de acción corta (salbutamol), aplicando el protocolo que recomienda la Guía de asma pediátrica en Colombia
- Costos de eventos adversos: Salbutamol 1mcg= Precio mínimo (\$11,76), precio medio (\$14,10) y precio máximo (\$22,82).
- Costos casos evitados: Evita aumentar la dosis del medicamento empleado en el control del asma. Se toma como referencia beclometasona para el costeo por estar incluido en el POS y ser primera elección para tratamiento de asma persistente.
 - Precios 1mcg: mínimo (\$0,30), medio (\$0,40) y máximo (\$1,60).

Escenarios

Tabla 3. Escenarios

| Año | Escenario 1 | Escenario 2 |
|-------|-------------|-------------|
| Año 1 | 30% | 40% |
| Año 2 | 60% | 70% |
| Año 3 | 70% | 80% |

En el escenario más plausible, se asume que la inmunoterapia sería ofrecida al 30% de la población objeto, hasta llegar a un 70%.

Los escenarios planteados fueron definidos por un grupo de expertos en el área de la economía de la salud, liderado por el Dr. Nelson Alvis Guzmán, médico y cirujano, magíster en salud pública y doctor en economía de la salud; y el Dr. Martin Romero Prada, médico y cirujano, magíster en economía de la salud y candidato a doctor en salud pública.

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la tabla 4, para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional deberá hacer un esfuerzo presupuestario entre 163 mil y 218 mil millones de acuerdo a los supuestos de cada escenario.

Tabla 4. Impacto Presupuestal

| Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1 | Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1 |
|--|--|
| Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 30% | Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 40% |
| \$ 163.528.480.374,48 | \$ 218.037.973.832,64 |

REFERENCIAS

1. García, E. and L. Caraballo, Asma. 2006: Ed. Panamericana.
2. Martinez, F.D. and D. Vercelli, Asthma. *Lancet*, 2013. 382(9901): p. 1360-72.
3. Dennis, R., et al., Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*, 2012. 12(1): p. 17.
4. Cottini, M. and R. Asero, Asthma phenotypes today. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2013. 45(1): p. 17-24.
5. Bisgaard, H. and K. Bonnelykke, Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 126(2): p. 187-97; quiz 198-9.
6. Reed, C.E., The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(3): p. 543-8; quiz 549-50.
7. Acevedo, N., et al., Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med*, 2012. 12(1): p. 13.
8. Caraballo, L., et al., Sensitization to mite allergens and acute asthma in a tropical environment. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1998. 8(5): p. 281-4.
9. GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). <http://www.ginasthma.org/>. 2012.
10. Silverstein, M.D., et al., Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. *N Engl J Med*, 1994. 331(23): p. 1537-41.
11. Zakzuk, J. and J. Caraballo, Asma, in *Neumología pediátrica*, E.M. Panamericana, Editor. 2006: Bogotá.
12. Abramson, M.J., R.M. Puy, and J.M. Weiner, Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(8): p. CD001186.
13. Larenas- Linnemann, D.E., D.R. Pietropaolo-Cienfuegos, and M.A. Calderon, Evidence of effect of subcutaneous immunotherapy in children: complete and updated review from 2006 onward. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011. 107(5): p. 407-416 e11.
14. Zielen, S., P. Kardos, and E. Madonini, Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 126(5): p. 942-9.
15. Sánchez, J., et al., Comparación del efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con asma alérgica según la edad y el patrón de sensibilización.
16. Cardona, R., et al., Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup. A retrospective study. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2012.
17. Garcia, E., et al., Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6-7 and 13-14 yr old in Bogota, Colombia. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008. 19(4): p. 307-14.
18. Dennis, R., et al., Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004. 93(6): p. 568-74.

19. Neffen, H., et al., Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Pública*, 2005. 17(3): p. 191-7.
20. Caraballo, L., A. Cadavid, and J. Mendoza, Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy*, 1992. 68(6): p. 525-9.
21. Dennis, R.J., et al., Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009–2010: a cross-sectional study. *BMC pulmonary medicine*, 2012. 12(1): p. 17.
22. Jover, E., Asma bronquial I: epidemiología, patogenia, definición. *Medwave*, 2007. 7(01).
23. MinSalud, Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de Asma. Guía N° 01, 2013.