



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 39-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FUROATO DE FLUTICASONA (SPRAY  
NASAL) PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON RINITIS  
ALÉRGICA PERENNE QUE NO RESPONDEN A LOS ANTIHISTAMÍNICOS  
ORALES**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Agosto, 2017*



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-EsSalud.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-EsSalud.
6. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.
7. Jorge Luis Vela Zegarra – Médico Otorrinolaringólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de furoato de fluticasona (spray nasal) para el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a antihistamínicos orales. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 039-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AO	Antihistamínico oral
CIN	Corticosteroides intranasales
DME	Diferencia media estandarizada
DMNE	Diferencia media no estandarizada
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluaciones de Tecnología Sanitaria
FDA	USA Food and Drug Administration
FF	Furoato de fluticasona
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
ITNSS	Puntaje total de síntomas nasales instantáneos
ITOSS	Puntaje total de síntomas oculares instantáneos
MDCI	Mínima diferencia clínicamente importante
RA	Rinitis alérgica
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
RR	Riesgo relativo
rTNSS	Puntaje total de síntomas nasales reflexivos
rTOSS	Puntaje total de síntomas oculares reflexivos
TNSS	Puntaje total de síntomas nasales
TOSS	Puntaje total de síntomas oculares



## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
	A. ANTECEDENTES.....	9
	B. ASPECTOS GENERALES .....	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FUROATO DE FLUTICASONA.....	12
III.	METODOLOGÍA.....	14
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	14
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	15
	D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA .....	16
IV.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA EVIDENCIA: META-ANÁLISIS.....	17
V.	RESULTADOS .....	19
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	20
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	21
	i. GUÍAS CLÍNICAS.....	21
	ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	21
	iii. META-ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SELECCIONADOS .....	25
VI.	DISCUSIÓN.....	33
VII.	CONCLUSIONES .....	38
VIII.	RECOMENDACIONES.....	41
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
X.	ANEXOS .....	47



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La rinitis alérgica (RA) representa un desorden inflamatorio de la mucosa nasal que se inicia con una respuesta inmune mediada por anticuerpos IgE contra alérgenos inhalados. La RA perenne se caracteriza por la manifestación de síntomas durante todo el año, generalmente debido a alérgenos encontrados en ambientes cerrados o intradomiciliarios, incluyendo el moho, los ácaros del polvo en el hogar y la caspa de los animales. Los síntomas de la RA perenne incluyen la congestión nasal, los estornudos, la rinorrea y el prurito, siendo la congestión nasal a menudo el síntoma más predominante.
- Aunque la mayoría de pacientes con RA perenne responden adecuadamente a los antihistamínicos orales (AOs), tratamiento farmacológico de primera línea para la RA, aproximadamente el 20% de ellos continúan manifestando síntomas moderados o severos comprometiendo su calidad de vida de manera significativa, afectando el sueño, las actividades diarias o cotidianas, el trabajo habitual o las actividades escolares.
- El furoato de fluticasona (FF) es un medicamento que se usa para tratar los síntomas de la rinitis alérgica, es un corticosteroide sintético trifluorado que actúa fijándose a los receptores de diversos tipos de células del sistema inmune reduciendo así la actividad de sistema inmunológico. De este modo se produce una reducción en la liberación de sustancias implicadas en el proceso inflamatorio, como la histamina, y en consecuencia el alivio de los síntomas de la alergia.
- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del FF en spray nasal, comparado a los AOs, en el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a AOs. No obstante, dado que no se encontraron ensayos clínicos que respondieran de manera directa a la pregunta PICO de la presente evaluación, se decidió incluir ensayos clínicos que pudieran brindar evidencia indirecta en relación a la pregunta PICO de interés, esto es, ensayos clínicos en donde se haya evaluado la eficacia y seguridad del FF en spray nasal, comparado al placebo, en el tratamiento de pacientes adultos con RA perenne previamente tratados. Adicionalmente, el IETSI realizó un meta-análisis con los ensayos clínicos identificados, el cual se describe en el presente documento.
- Así, la evidencia científica disponible a agosto de 2017 que ayuda a responder la pregunta PICO de interés incluye, una guía de práctica clínica (Seidman et al. 2015); y seis ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de fase III o IV (Nathan et al. 2008; Vasar et







al. 2008; Given et al. 2010; Rosenblut et al. 2007; Laforce et al. 2013; Patel et al. 2008), con los cuales el IETSI realizó un meta-análisis.

- En la guía de práctica clínica de Seidman, para el manejo de la rinitis alérgica se recomienda el uso de los corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de pacientes con RA que no responden a los AOs; no obstante, no se menciona el uso específico del furoato de fluticasona, pues, según lo mencionado en la guía, en la actualidad, los estudios no han mostrado diferencias entre los CIN en términos de eficacia. Específicamente para el FF, esta recomendación se basó en la opinión de expertos y en la evidencia proveniente de la revisión sistemática (RS) de Rodrigo et al.



- La RS de Rodrigo et al., publicada en el 2010, fue la única RS identificada que incluyó un análisis del efecto del FF en spray nasal en pacientes con RA perenne. No obstante, dado que esta RS combinó resultados de estudios que no cumplían con nuestros criterios de elegibilidad (i.e., pacientes adultos y ensayos clínicos de fase III o IV), esta fue utilizada como fuente de estudios primarios que sí cumplieran con estos criterios, como lo fueron los estudios de Nathan et al. (Nathan et al. 2008), Vasar et al. (Vasar et al. 2008), Given et al. (Given et al. 2010), Patel et al. (Patel et al. 2008) y Rosenblut et al. (Rosenblut et al. 2007). Adicionalmente a estos cinco estudios seleccionados, se encontró un ensayo clínico publicado en el 2014 (Laforce et al. 2013), identificándose de este modo un total de seis ECAs como fuente de evidencia indirecta que fueron incluidos en el meta-análisis realizado por el IETSI.



Debido que en la actualidad no se cuenta con un valor establecido de la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) para los desenlaces de eficacia con relevancia en la RA perenne, en nuestro meta-análisis, se optó por considerar como clínicamente importante a una diferencia media estandarizada (DME) menor o igual a -0.8 de acuerdo a la metodología validada de Cohen (Cohen 1988), la cual considera a este valor como un tamaño de efecto grande. Adicionalmente, se utilizaron los valores de MDCI establecidos por la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos, para evaluar la magnitud de los efectos del tratamiento en lo que concierne a la RA estacional en base a la opinión de sus expertos y la evidencia disponible.

- Los resultados del meta-análisis realizado por el IETSI con los seis ECAs identificados (n=2372) mostraron que el FF en comparación al placebo, tuvo un efecto (i.e., la reducción en el cambio medio de los puntajes) estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ), pero clínicamente no importante (DME mayor a -0.8) en los síntomas nasales y oculares, y la calidad de vida de los pacientes adultos con RA perenne previamente tratados. Este





efecto clínicamente no importante se observó específicamente en el puntaje total de síntomas nasales reflexivos (rTNSS) e instantáneos (iTNSS), síntomas nasales individuales (rinorrea, congestión nasal, estornudos, comezón nasal), síntomas oculares reflexivos (rTOSS) e instantáneos (iTOSS), síntomas individuales oculares (comezón/quemazón, lagrimeo/humedad, enrojecimiento) y calidad de vida evaluados a corto plazo (duración del tratamiento de 4 a 6 semanas). Asimismo, el efecto continuó siendo clínicamente no importante en el rTNSS evaluado a largo plazo (duración de tratamiento de 52 a 104 semanas).



- Además, de considerarse los valores de MDCl establecidos por la AHRQ, tendríamos que el tamaño del efecto del FF en relación al control de los síntomas nasales y oculares, al igual que los resultados obtenidos por la metodología de Cohen, tampoco resultó ser clínicamente relevante.

- Con respecto a la seguridad del FF, la incidencia de la mayoría de eventos adversos fue similar a la observada en el grupo placebo, con excepción de la epistaxis, evento que fue significativamente más frecuente en el grupo del FF tanto a corto plazo (FF, 7%; placebo, 4%;  $p=0.004$ ), como largo plazo (FF, 25%; placebo, 13%;  $p<0.0001$ ). La epistaxis fue generalmente de intensidad leve a moderada, observándose una incidencia más alta con el uso prolongado (más de 6 semanas), que con el uso a corto plazo (hasta 6 semanas). Cabe resaltar que, tanto a corto como a largo plazo, el riesgo de epistaxis fue aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes tratados con FF que en los tratados con placebo ( $p<0.001$ ).



- Nuestros resultados no se condicen con la recomendación referida en la guía de Seidman et al. a favor del uso de los corticoesteroides intranasales en pacientes con RA que no responden a los antihistamínicos orales. Sin embargo, es de notar que esta recomendación fue muy general, dado que no consideró las posibles diferencias en características relevantes como el tipo de corticoide nasal, tipo de condición clínica (RA estacional/perenne), o población específica de pacientes (adultos/niños); además que estuvo basada en efectos clínicamente no importantes.
- En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto a su relación riesgo/beneficio en nuestra población de interés, no se puede concluir que el furoato de fluticasona (spray nasal) ofrezca un beneficio tangible adicional a continuar con antihistamínicos orales en el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a los antihistamínicos orales. Por lo que, futuros ensayos clínicos de calidad metodológica adecuada son necesarios para esclarecer la incertidumbre del efecto del furoato de

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 39-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FURATO DE FLUTICASONA (SPRAY NASAL) PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON RINITIS  
ALÉRGICA PERENNE QUE NO RESPONDEN A LOS ANTIHISTAMÍNICOS ORALES"

fluticasona (spray nasal), frente al uso de antihistamínicos orales, en una población de pacientes en las que las opciones terapéuticas son muy escasas.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso del furoato de fluticasona para el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a los antihistamínicos orales.







## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento furoato de fluticasona para el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a antihistamínicos orales. Así, el médico Jorge Luis Vela Zegarra del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud autorización de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico furoato de fluticasona según la siguiente pregunta PICO inicial:

**Tabla 1.** Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

P	Personas con diagnóstico de rinitis alérgica perenne o estacional que han recibido tratamiento previo con antihistamínicos orales
I	Furoato de fluticasona 27,5 mcg spray nasal dos atomizaciones en cada fosa nasal una vez al día (110 mcg)
C	Antihistamínicos orales
O	Control de la enfermedad Mejora de la calidad de vida Disminución de número de consultas Disminución de días de ausentismo laboral

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico otorrinolaringólogo, Jorge Luis Vela Zegarra del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

**Tabla 2.** Pregunta PICO consensuada con especialistas.

<b>P</b>	Pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a antihistamínicos orales
<b>I</b>	Furoato de fluticasona
<b>C</b>	Continuar con antihistamínicos orales
<b>O</b>	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de síntomas</li> <li>- Disminución de consultas médicas/emergencias</li> <li>- Calidad de vida</li> </ul> <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eventos adversos</li> </ul>

## B. ASPECTOS GENERALES

La rinitis alérgica (RA) representa un desorden inflamatorio de la mucosa nasal que se inicia con una respuesta inmune mediada por anticuerpos IgE contra alérgenos inhalados (e.g., ácaros, polvo, hongos, mohos, pelos de mascota) en individuos sensibilizados. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de rinorrea, obstrucción nasal y estornudos (Wallace et al. 2008; Ng et al. 2000b; Ng et al. 2000a)

La RA es un problema mundial de salud pública que afecta a aproximadamente 40% de la población a nivel mundial (European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2015). En Estados Unidos, se estima que la RA afecta a uno de cada seis habitantes (Seidman et al. 2015). La prevalencia de RA estacional es más alta en niños y adolescentes, mientras que la RA perenne es más frecuente en adultos (European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2015).

La RA es una condición clínica que compromete la calidad de vida y reduce la productividad de quienes lo padecen, además de generar un impacto económico a nivel individual y público (D'Alonzo 2002; Woods and Craig 2007; Schatz et al. 2008; Bhattacharyya 2011). Se estima que la RA es causante de al menos el 2.5% de todas las visitas médicas, 2 millones de días escolares perdidos, y 6 millones de días de trabajo perdidos (DeShazo and Kemp 2017). En Estados Unidos se han reportado gastos de 2.4 billones de dólares en la compra de medicamentos con y sin





prescripción médica, y 1.1 billones de dólares en la facturación de médicos, lo cual provoca un costo total directo e indirecto de varios billones de dólares por año (Torrance 1997; Ray et al. 1999; Bender 2005).

Entre los factores de riesgo de la RA se encuentran los antecedentes familiares de atopia (i.e., predisposición genética de desarrollar enfermedades alérgicas), el ser varón, el nacer durante la temporada polínica, el estado primogénito, el uso temprano de antibióticos, la exposición al tabaquismo materno en el primer año de vida, y la exposición a alérgenos interiores, como el alérgeno del acaro del polvo (Matheson et al. 2011; Frew et al. 2004; Watson, Becker, and Simons 1993; Saulyte et al. 2014).



Según la frecuencia de síntomas, la RA se clasifica en RA intermitente, cuando los síntomas se presentan por menos de cuatro días a la semana o por menos de cuatro semanas consecutivas, y RA persistente, cuando los síntomas se presentan por más de cuatro días a la semana o más de cuatro semanas consecutivas. Además, de acuerdo con la severidad de los síntomas y su impacto en la calidad de vida de los pacientes, la RA se clasifica en leve, cuando los síntomas no interfieren en la vida de los pacientes, y en moderada/severa, cuando los síntomas alteran la calidad de vida del paciente, esto incluye, la alteración del sueño y de las actividades cotidianas, profesionales o escolares (Bousquet et al. 2008). En Estados Unidos, la RA suele clasificarse como estacional, cuando los síntomas se presentan únicamente durante determinados periodos del año (causada mayormente por polen o alérgenos extradomiciliarios), y perenne, cuando los síntomas se presentan en forma permanente durante todo el año (ocasionado por alérgenos intradomiciliarios), siendo este esquema de clasificación el utilizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para aprobar los nuevos fármacos.



El diagnóstico de la RA se realiza clínicamente, basado en una historia habitual de síntomas y signos característicos en el examen físico, y la detección de anticuerpos IgE específicos contra alérgenos (si es indicado). El diagnóstico diferencial de la RA incluye la rinosinusitis aguda y crónica, la rinitis crónica no alérgica, la rinitis medicamentosa, la rinitis atrófica y la rinitis debido a medicamentos sistémicos (DeShazo and Kemp 2017).

El manejo de la RA incluye la educación del paciente, el evitar alérgenos y contaminantes, la farmacoterapia y la inmunoterapia específica para casos severos o refractarios. Existen diferentes tipos de medicamentos para el tratamiento de la RA administrados vía oral o intranasal incluyendo los antihistamínicos, los corticoides, los descongestionantes, los estabilizadores de mastocitos o cromonas, los anticolinérgicos y los antagonistas de receptores de leucotrienos. Actualmente, los antihistamínicos orales y los corticoides intranasales son considerados los tratamientos de primera línea para la RA, mientras que los descongestionantes, las cromonas anticolinérgicos y los corticosteroides orales son recomendados como tratamiento adicional de





curso corto en los casos no controlados con el tratamiento de primera línea, con el fin de mejorar el control de los síntomas restantes (European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2015; Bousquet et al. 2008).

En el contexto de EsSalud, el tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes adultos con RA perenne consiste en el uso de antihistamínicos orales (AOs), de los cuales la clorfenamina maleato, la loratadina y la cetirizina se encuentran incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Aunque la mayoría de pacientes con RA perenne responden adecuadamente a los antihistamínicos orales (AOs), el tratamiento farmacológico de primera línea para la RA, aproximadamente el 20% de ellos continúan manifestando síntomas moderados o severos comprometiendo su calidad de vida de manera significativa, afectando el sueño, las actividades diarias o cotidianas, el trabajo habitual o las actividades escolares (European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2015).

Dado que, en el contexto de EsSalud, no existen fármacos alternativos a los AOs disponibles en el Petitorio Farmacológico, se ha propuesto que el uso del corticoide intranasal furoato de fluticasona (FF) sería la mejor opción para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con RA perenne que no responden a los antihistamínicos orales.

Así, el presente documento tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del corticoide intranasal furoato de fluticasona en spray nasal para el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a antihistamínicos orales.



### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FUROATO DE FLUTICASONA

El furoato de fluticasona (FF) es un medicamento que se usa para tratar los síntomas de la rinitis alérgica. Este es un corticosteroide sintético trifluorado que actúa fijándose a los receptores de diversos tipos de células inmunitarias reduciendo así la actividad del sistema inmunitario. De este modo se produce una reducción en la liberación de sustancias implicadas en el proceso inflamatorio, como la histamina, y en consecuencia el alivio de los síntomas de la alergia (EMA 2016).

La administración intranasal de 110 microgramos del furoato de fluticasona una vez al día no produce concentraciones plasmáticas medibles. De hecho, su biodisponibilidad absoluta es de 0.50% y tras la administración de 110 microgramos, menos de 1 microgramo de FF se encuentra disponible a nivel sistémico (EMA 2016).

En Estados Unidos, el furoato de fluticasona ha sido aprobado por la agencia reguladora de medicamentos, *Food and Drug Administration* (FDA), bajo los nombres comerciales Flonase





Sensimist y Veramyst, para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional y perenne en adultos y niños de 2 años o mayores (año de aprobación 2007) (FDA 2017). De igual manera, en la Unión Europea, este fármaco ha sido aprobado por la agencia europea de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA), bajo el nombre comercial de Avamys para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional y perenne en adultos y niños de 6 años o mayores (año de aprobación 2008) (EMA 2017). Flonase Sensimist, Veramyst y Avamys son producidos y comercializados por la empresa GlaxoSmithKline a nivel mundial.

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) hasta el 11 de Julio del 2018, con número de registro: RS E20836, y bajo el nombre comercial Avamys 27.5mcg/dosis (DIGEMID - MINSA 2017).

En nuestro mercado, la mediana del costo de adquisición del furoato de fluticasona es de S/.54.00 (costo mínimo S/.45.00 - costo máximo S/.139.00) por un frasco atomizador de 27.5 mcg/dosis por 120 dosis (DIGEMID - MINSA 2015). Considerando el precio de adquisición de cada spray y un esquema de dos atomizaciones en cada fosa nasal al día, esto es, cuatro dosis diarias (110 mcg), se necesitaría un total de 12 frascos atomizadores al año, por lo que el costo del tratamiento anual sería de aproximadamente S/. 648.00 por paciente. En la tabla 3 se muestran los costos mensuales y anuales del tratamiento con los antihistamínicos orales loratadina y cetirizina, y con el corticoesteroide intranasal furoato de fluticasona, tomando como referencia las dosis máximas posibles recomendadas (Seidman et al. 2015).

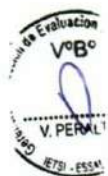


**Tabla 3.** Costo mensual y anual del tratamiento con loratadina, cetirizina y furoato de fluticasona

Medicamento	Costo/unidad S/.	Dosis (mg) diaria máxima	Costo/tratamiento mensual máx. S/.	Costo/tratamiento anual máx. S/.
Loratadina 10mg	0.044 <sup>a</sup>	10	1.32	15.84
Cetirizina 10mg	0.044 <sup>a</sup>	10	1.32	15.84
Furoato de fluticasona 27.5mg/dosis x 120 dosis	54.00 <sup>b</sup>	110	54.00	648.00

Fuente: <sup>a</sup> Central de abastecimiento de bienes estratégicos – CEABE - EsSalud, 2017.

<sup>b</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos – DIGEMID, 2016.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de furoato de fluticasona (spray nasal), en comparación a los antihistamínicos orales, para el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a antihistamínicos orales. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, Medline y TRIPDATABASE, priorizándose evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o meta-análisis de ensayos clínicos. Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).



#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Fluticasone
- Fluticasone furoate
- Flonase Sensimist
- Veramyst
- Avamys
- Antihistamines
- Loratadine
- Cetirizine
- Perennial Allergic Rhinitis.
- Allergic Rhinitis
- Clinical trial
- Systematic Reviews
- Meta-analysis
- Practice guideline
- Guidance
- Health Technology Assessments





### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o meta-análisis (MA) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), que hayan evaluado la pregunta de eficacia o seguridad en cuestión. Seguidamente, se buscaron ECAs recientemente publicados que no hayan sido incluidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas, con el fin último de incluir toda la evidencia de alta calidad disponible a la actualidad.

Para ser elegible, un estudio tenía que cumplir con todos los siguientes criterios:

- Ser una revisión sistemática o meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) doble ciego de fase III o IV, o ser un ECA doble ciego de fase III o IV.
- Responder a la pregunta PICO directa o indirectamente\* (en caso de no existir evidencia directa).
- Evaluar al menos uno de los desenlaces seleccionados.

**Tabla 4** Pregunta PICO para evidencia indirecta\*:



	Evidencia directa	Evidencia indirecta
<b>P</b>	Pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a los AOs	Pacientes adultos con rinitis alérgica perenne previamente tratados
<b>I</b>	Furoato de fluticasona	Furoato de fluticasona
<b>C</b>	Continuar con AOs	Placebo
<b>O</b>	Eficacia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de síntomas</li> <li>- Disminución de consultas médicas/emergencias</li> <li>- Calidad de vida</li> </ul> Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eventos adversos</li> </ul>	Eficacia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de síntomas</li> <li>- Disminución de consultas médicas/emergencias</li> <li>- Calidad de vida</li> </ul> Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eventos adversos</li> </ul>

La selección de los estudios fue llevada a cabo por un solo evaluador en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (**Figura 1**).

Con respecto a las GPCs, se priorizaron las más actualizadas y las que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.

#### D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de la calidad de los estudios fue llevada a cabo por un solo evaluador. La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante el instrumento AMSTAR ([http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)) (Shea et al. 2007). Para los ECAs se utilizó la herramienta de evaluación del sesgo de la Colaboración Cochrane (Higgins and Sterne 2011), que consta de cinco dominios: la generación adecuada de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento de los participantes, personal y evaluadores, los datos de desenlaces incompletos, y el reporte selectivo de desenlaces.







#### IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA EVIDENCIA: META-ANÁLISIS

En la presente evaluación de tecnología sanitaria se llevó a cabo un meta-análisis de los ensayos clínicos selectos, es decir un análisis estadístico que permitiera combinar los resultados del efecto del furoato de fluticasona procedentes de los ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de elegibilidad. El meta-análisis fue llevado a cabo de acuerdo a lo descrito en el Manual para meta-análisis en Stata (Sterne 2009) y el uso del software estadístico Stata versión 14.0.

La medida del efecto del tratamiento utilizada para los desenlaces dicotómicos fue el riesgo relativo (RR) y para los desenlaces continuos, la diferencia media estandarizada (DME) (metodología de Cohen).



La DME es una medida del tamaño del efecto que expresa la diferencia media entre dos grupos en unidades de desviación estándar, cuyo rango oscila desde -3.0 hasta 3.0. Su interpretación es la siguiente:

- $DME \leq -0.8$  = tamaño del efecto grande
- $-0.8 < DME \leq -0.5$  = tamaño del efecto moderado
- $-0.5 < DME \leq -0.2$  = tamaño del efecto pequeño



Así, un tamaño del efecto de -0.8 significa que el puntaje de un paciente promedio en el grupo tratado con fluticasona se encuentra -0.8 desviaciones estándar por debajo de un paciente promedio en el grupo placebo.

Esta medida del efecto fue utilizada principalmente debido a dos razones: la primera, para uniformizar y facilitar la interpretación de las diversas escalas utilizadas para medir la eficacia del furoato de fluticasona, y la segunda, debido a que, en la actualidad, no se cuenta con un valor establecido de la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) para los síntomas nasales y oculares de la RA de acuerdo al puntaje TNSS (del inglés: *Total Nasal Symptom Score*) y TOSS (del inglés: *Total Ocular Symptom Score*), respectivamente. De este modo, se optó por considerar como clínicamente importante a un valor DME menor o igual a -0.8.

Adicionalmente, se utilizaron los valores de MDCI establecidos por la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos para evaluar la magnitud de los efectos del tratamiento en lo que concierne a la RA estacional en base a la opinión de sus expertos y la evidencia disponible. Estos consideraron como clínicamente importante a una diferencia media no estandarizada (DMNE) de -2 a -4 puntos para los síntomas nasales totales (sobre una puntuación máxima de 12), -1 punto para los síntomas nasales individuales (sobre una puntuación máxima de 3) y -3 puntos para los síntomas



oculares totales (sobre una puntuación máxima de 9), o el cambio del 30% con respecto al placebo en la puntuación para los desenlaces previamente mencionados (Glacy et al. 2013).

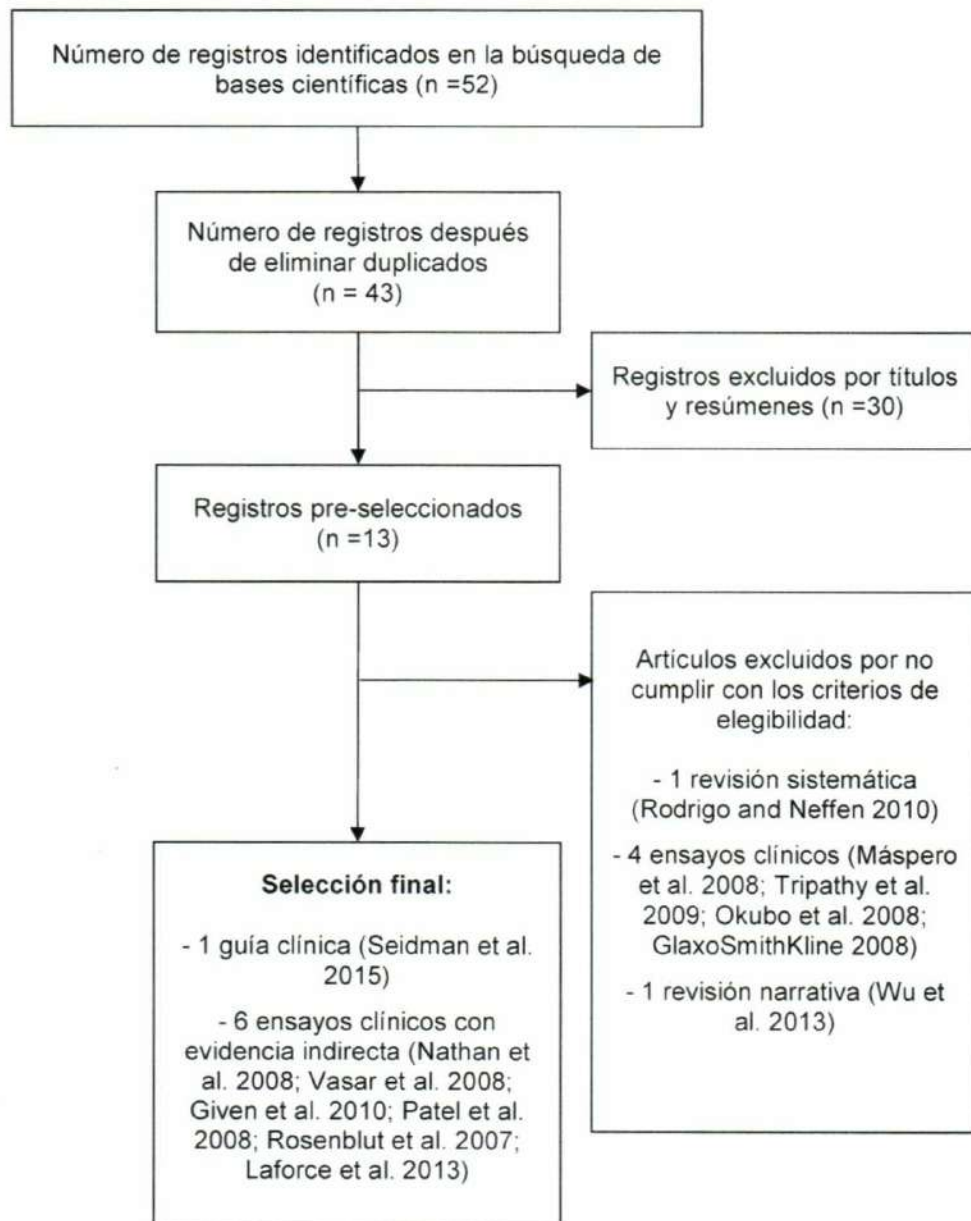
Además, los resultados de los estudios fueron considerados heterogéneos o no consistentes si tenían un valor  $I^2 \geq 75\%$ .





## V. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de furoato de fluticasona (FF) (spray nasal), en comparación a los AOs, para el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a antihistamínicos orales. Debido a que no se encontraron ensayos clínicos que respondieran directamente a la pregunta PICO de la presente evaluación de tecnología, se incluyeron ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad del FF, en comparación al placebo, en pacientes adultos con RA perenne previamente tratados (evidencia indirecta).

**Guías de práctica clínica (GPC):** Se incluyó una guía para el manejo de la rinitis alérgica (Seidman et al. 2015).

**Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):** No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación.

**Revisiones sistemáticas (RS) o Meta-análisis:** Se identificó una revisión sistemática con meta-análisis en pacientes con RA perenne (Rodrigo and Neffen 2010) como fuente de evidencia indirecta. Debido a que esta RS no cumplió con los criterios de elegibilidad, esta fue utilizada para identificar los estudios primarios que sí cumplieran con estos criterios, como lo fueron los estudios de eficacia y/o seguridad de Nathan et al. (2008) (Nathan et al. 2008), Vasar et al. (2008) (Vasar et al. 2008), Given et al. (2010) (Given et al. 2010), Patel et al. (2008) (Patel et al. 2008) y Rosenblut et al. (2007) (Rosenblut et al. 2007). Cuatro de los nueve ECAs incluidos en la RS de Rodrigo fueron excluidos por las siguientes razones: dos por tratarse de pacientes pediátricos (Máspero et al. 2008; Tripathy et al. 2009), uno por ser un ECA de fase II (Okubo et al. 2008), y uno por ser un ECA (FFR100652) en pacientes con RA estacional (GlaxoSmithKline 2008). Además, el estudio de Wu et al. (2013) (Wu et al. 2013) fue excluido por tratarse de una revisión narrativa o síntesis de tres estudios incluidos en la RS de Rodrigo et al.

**Ensayos clínicos:** Adicionalmente a los cinco estudios identificados en la revisión sistemática de Rodrigo et al., se encontró un ensayo clínico de fase 4 (Laforce et al. 2013).

**Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:** No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS CLÍNICAS

**Seidman et al., 2015 - "Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis"** (Seidman et al. 2015)

En el año 2015, Seidman et al. (Seidman et al. 2015) publicaron una guía de práctica clínica para el manejo de la rinitis alérgica en niños  $\geq 2$  años y adultos, la cual fue financiada por la Academia Americana de Otorrinolaringología (AAO, por sus siglas en inglés).

En el algoritmo de tratamiento de esta guía se indica el uso de corticosteroides intranasales (CIN) como monoterapia para el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica con inadecuado control de síntomas con antihistamínicos orales. Esta recomendación se basa en el juicio de un panel de expertos y la evidencia disponible que sostiene que los corticosteroides intranasales son superiores al placebo (Herman 2007; Rodrigo and Neffen 2010; Penagos et al. 2008; Dibildox 2001) y a los antihistamínicos orales (Weiner, Abramson, and Puy 1998; Benninger et al. 2010) en el control de síntomas nasales y otros síntomas de la condición inflamatoria. De hecho, en la guía se hace una recomendación fuerte sobre el uso de los CIN para los pacientes con rinitis alérgica cuyos síntomas afectan su calidad de vida, (recomendación fuerte basada en ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones menores y una preponderancia de beneficio sobre daño). Específicamente, sobre el uso del furoato de fluticasona, la guía sustenta su eficacia clínica haciendo referencia a la revisión sistemática de Rodrigo et al. (Rodrigo and Neffen 2010), documento que fue utilizado como fuente de estudios primarios en la presente evaluación de tecnología.

Esta guía de práctica clínica utilizó un método sistemático para la búsqueda de la evidencia, y describió los métodos utilizados para formular las recomendaciones, la relación con la evidencia, y los beneficios y riesgos. Asimismo, esta guía fue revisada por expertos externos antes de su publicación, todo lo cual sugiere una alta calidad metodológica.

Así, en esta guía se formula una recomendación a favor del uso de los corticosteroides intranasales (sin especificar cuál), en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica (estacional o perenne) e inadecuado control de síntomas con antihistamínicos orales.

### ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Se identificaron seis ECAs como fuente de evidencia indirecta (Nathan et al. 2008; Vasar et al. 2008; Given et al. 2010; Patel et al. 2008; Rosenblut et al. 2007; Laforce et al. 2013), con un total de 2372 pacientes con rinitis alérgica perenne. Cuatro ensayos clínicos evaluaron la eficacia y/o



Seguridad del FF en comparación al placebo durante un periodo de seguimiento de 4 a 6 semanas (corto plazo), mientras que dos ensayos clínicos evaluaron la seguridad del FF en comparación al placebo durante un periodo de seguimiento de 52 a 104 semanas (largo plazo).

Los estudios reclutaron pacientes de 12 años de edad o mayores con historia clínica de rinitis alérgica perenne de al menos 2 años, tratamiento previo y un resultado positivo en la prueba de punción cutánea a un alérgeno perenne. Además, los pacientes tenían que estar experimentando síntomas de severidad moderada o severa al inicio del estudio (puntaje basal para los síntomas nasales totales rTNSS mayor o igual a 6 y para la congestión nasal rTNSS mayor o igual a 2).

Todos los ensayos fueron patrocinados por GlaxoSmithKline, la compañía que produce el FF. En cuanto al riesgo de sesgo según el instrumento Cochrane, dos de los cinco marcadores de sesgo no estuvieron claros en los seis estudios: la generación de la secuencia y el ocultamiento de la asignación. Otro sesgo detectado fue el de pérdida en el seguimiento.

La evaluación de la eficacia se basó en el puntaje total de síntomas nasales (TNSS) y oculares (TOSS) reportado por el paciente en un diario electrónico o físico. El TNSS se calcula como la suma del puntaje de los pacientes de los 4 síntomas nasales individuales (rinorrea, congestión nasal, estornudos y comezón nasal) en una escala de severidad categorizada de 0 a 3 (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=severo) como puntajes reflexivos o instantáneos. Los TNSS reflexivo (rTNSS) requiere que los pacientes registren la severidad de los síntomas experimentados durante las 12 horas previas y se llevó a cabo dos veces al día: antes de la administración de la dosis matutina (AM rTNSS) y aproximadamente 12 horas después de su administración (PM rTNSS). El rTNSS total resultó del promedio del AM rTNSS y el PM rTNSS. El TNSS instantáneo (iTNSS) requiere que los pacientes registren la severidad de los síntomas experimentados en el momento de la evaluación y fue llevado a cabo una vez al día antes de la administración de la dosis matutina, es decir, refleja el TNSS al final del intervalo de administración de 24 horas. Para evaluar la eficacia del FF, se calculó la diferencia entre el FF y el placebo en el cambio medio desde la línea de base en el rTNSS y el iTNSS.

Por otro lado, el TOSS se calcula como la suma de los puntajes de los pacientes de los 3 síntomas oculares individuales (comezón/quemazón, lagrimeo/humedad, y enrojecimiento) en una escala de severidad categorizada de 0 a 3 (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=severo) como reflexivos o instantáneos. Para medir la eficacia, se evaluaron el rTOSS e iTOSS como se describió previamente para el TNSS.

Otros desenlaces incluyeron la evaluación de la calidad de vida y los eventos adversos. Las percepciones de los pacientes sobre la calidad de vida se evaluaron mediante el cuestionario de calidad de vida de la rinoconjuntivitis (del inglés: *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*





(RQLQ)), que evalúa el impacto del tratamiento de esta enfermedad a través de 28 puntos en 7 dominios (actividades, sueño, sin síntomas de nariz/ojos, problemas prácticos, síntomas nasales, síntomas oculares, y emocional) en una escala de 7 puntos en la que 0=sin problemas y 6=deterioro máximo. El puntaje RQLQ total es el promedio del puntaje obtenido en cada uno de los puntos evaluados y oscila entre 0 y 6.

**ClinicalTrials.gov ID: NCT00103454** (Nathan et al. 2008)



Este ensayo aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad del FF (spray nasal), 110 µg una vez al día, en comparación al placebo, en 302 pacientes de 12 años o mayores (adolescentes y adultos) con rinitis alérgica perenne por un periodo de seguimiento de 4 semanas. El desenlace primario fue la diferencia entre el FF y el placebo en el cambio medio desde la línea de base durante el periodo del tratamiento en el rTNSS. Otros desenlaces fueron las diferencias medias en el iTNSS, síntomas nasales individuales, rTOSS, iTOSS y síntomas oculares individuales, la calidad de vida, y los eventos adversos.

**ClinicalTrials.gov ID: NCT00289198** (Vasar et al. 2008)



Este ensayo aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad del FF (spray nasal), 110 µg una vez al día, en comparación al placebo, en 302 pacientes de 12 años o mayores con rinitis alérgica perenne por un periodo de seguimiento de 6 semanas. El desenlace primario fue la diferencia entre el FF y el placebo en el cambio medio desde la línea de base durante el periodo del tratamiento en el rTNSS. Otros desenlaces fueron las diferencias medias en el iTNSS, síntomas nasales individuales, rTOSS, iTOSS y síntomas oculares individuales, la calidad de vida, y los eventos adversos.

**ClinicalTrials.gov ID: NCT00609674** (Given et al. 2010)

Este ensayo aleatorizado de fase IV, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad del FF (spray nasal), 110 µg una vez al día, en comparación al placebo, en 315 pacientes de 12 años o mayores con rinitis alérgica perenne por un periodo de seguimiento de 4 semanas. El desenlace primario fue la diferencia entre el FF y el placebo en el cambio medio desde la línea de base durante el periodo del tratamiento en el rTNSS. Otros desenlaces fueron las diferencias medias en el iTNSS, síntomas nasales individuales, rTOSS e iTOSS, y síntomas oculares individuales, la calidad de vida, y los eventos adversos.



**ClinicalTrials.gov ID: NCT00116818** (Patel et al. 2008)

Este ensayo aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado con placebo, evaluó el efecto del FF (spray nasal), 110 µg una vez al día, en comparación al placebo, sobre la función del eje hipotalámico-pituitario- adrenal en 315 pacientes de 12 años o mayores con rinitis alérgica perenne por un periodo de seguimiento de 4 semanas. El desenlace primario fue la diferencia entre el FF y el placebo en el cambio medio desde la línea de base durante el periodo del tratamiento en el nivel de cortisol sérico de 24 horas (como una medida de la función del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal). Otros desenlaces fueron la seguridad y la tolerabilidad del FF en comparación al placebo, y la adherencia al tratamiento evaluado con el rTNSS y el iTNSS. El uso del antihistamínico oral loratadina estuvo permitido en una dosis máxima de 10mg al día.



**EU Clinical Trial Register ID: 2004-000091-14** (Rosenblut et al. 2007)

Este ensayo aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la seguridad del FF (spray nasal), 110 µg una vez al día, en comparación al placebo, en 806 pacientes de 12 años o mayores con rinitis alérgica perenne por un periodo de seguimiento de 52 semanas. El desenlace primario fue la seguridad del FF en comparación al placebo. Otros desenlaces fueron la adherencia al tratamiento evaluado con el rTNSS. El uso del antihistamínico oral loratadina estuvo permitido en una dosis máxima de 10mg al día.



**ClinicalTrials.gov ID: NCT00682643** (Laforce et al. 2013)

Este ensayo aleatorizado de fase IV, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la seguridad ocular en 548 pacientes de 12 años o mayores con rinitis alérgica perenne después de dos años (104 semanas) de tratamiento continuo con el spray nasal de FF, 110 µg una vez al día, en comparación al placebo. El desenlace primario fue la seguridad ocular medido como el tiempo hasta la primera aparición de un evento de opacidad subcapsular posterior, según el Sistema de Clasificación de la Opacidad del cristalino (*Lens Opacities Classification System - LOCS III*), y el tiempo hasta la primera aparición de un evento de presión intraocular. Otros desenlaces fueron la seguridad del FF en comparación al placebo, y la adherencia al tratamiento evaluado con el rTNSS. El uso del antihistamínico oral loratadina estuvo permitido en una dosis máxima de 10mg al día.





iii.

### META-ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SELECCIONADOS

#### 4.3.1. Resultados de eficacia

Los resultados de los desenlaces de eficacia con un seguimiento mínimo de 4-6 semanas (corto plazo) y de 52-104 semanas (largo plazo), se muestran en las **Tablas 5 y 6**, respectivamente.

##### 4.3.1.1. Síntomas nasales



Seis ensayos proporcionaron información sobre el efecto del FF en el rTNSS a corto plazo. Los pacientes tratados con FF, en comparación a los tratados con placebo, mostraron una reducción media significativa en el puntaje de rTNSS de -0.390 (IC 95%, -0.476 a -0.303,  $p < 0.001$ ) durante un periodo de seguimiento de 4-6 semanas (**Figura 2**). Además, dos ensayos evaluaron el efecto de FF en el rTNSS a largo plazo. Los pacientes tratados con FF, en comparación a los tratados con placebo, mostraron una reducción media significativa en el puntaje de rTNSS de -0.400 (IC 95%, -0.520 a -0.280,  $p < 0.001$ ) durante un periodo de seguimiento de 52-104 semanas.



Cuatro ensayos permitieron evaluar el efecto de FF en el iTNSS a corto plazo. Los pacientes tratados con FF, en comparación a los tratados con placebo, mostraron una reducción media significativa en el puntaje de iTNSS de -0.360 (IC 95%, -0.484 a -0.236,  $p < 0.001$ ) durante un periodo de seguimiento de 4-6 semanas.

Tres ensayos evaluaron el efecto de FF en los síntomas nasales individuales a corto plazo. Los pacientes tratados con FF, en comparación a los tratados con placebo, mostraron una reducción media significativa en el puntaje para la rinorrea, congestión nasal, estornudos y comezón nasal de -0.300 (IC 95%, -0.430 a -0.170,  $p < 0.001$ ), -0.279 (IC 95%, -0.409 a -0.149,  $p < 0.001$ ), -0.396 (IC 95%, -0.527 a -0.265,  $p < 0.001$ ) y -0.326 (IC 95%, -0.456 a -0.195,  $p < 0.001$ ), respectivamente, durante un periodo de seguimiento de 4-6 semanas.

Dado que todos los resultados del efecto del FF sobre los síntomas nasales no alcanzaron el valor de la mínima diferencia clínicamente importante (DME -0.8), estos fueron considerados como clínicamente no relevantes siguiendo la metodología de Cohen, descrita en la sección de análisis estadístico de la evidencia. Los efectos del FF sobre los síntomas nasales tampoco resultaron ser clínicamente importante utilizando los valores de MDCl propuestos por la AHRQ de Estados Unidos (**Anexo A**).

#### 4.3.1.2. Síntomas oculares

Tres ensayos evaluaron el efecto de FF en el rTOSS, iTOSS y los síntomas oculares individuales a corto plazo. Los pacientes tratados con FF, en comparación a los tratados con placebo, mostraron una reducción media significativa clínicamente no importante en el puntaje rTOSS, iTOSS y los síntomas oculares individuales (comezón/quemazón, lagrimeo/humedad, enrojecimiento). Los efectos del FF sobre los síntomas oculares tampoco resultaron ser clínicamente importante utilizando los valores de MDCI propuestos por la AHRQ de Estados Unidos (**Anexo A**).

#### 4.3.1.3. Calidad de vida

Tres ensayos evaluaron el efecto de FF en la calidad de vida a corto plazo. Los pacientes tratados con FF, en comparación a los tratados con placebo, mostraron una reducción media significativa en el puntaje global RQLQ clínicamente no importante (DME -0.322, IC 95%, -0.452 a -0.191,  $p < 0.001$ ) durante un periodo de seguimiento de 4-6 semanas.

Además, el efecto del FF sobre la calidad de vida fue discordante entre los estudios incluidos ( $I^2=75\%$ ). El estudio de Nathan et al., reportó un efecto no significativo sobre este desenlace (DME -0.138, IC 95% -0.364 a 0.088), mientras que los estudios de Vasar et al. y Given et al., reportaron un efecto significativo a favor de FF, el cual fue bastante mayor en el estudio de Vasar et al. (DME -0.588, IC 95% -0.818 a -0.357) comparado al reportado en el estudio de Given et al. (DME -0.253, IC 95% -0.475 a -0.031). La razón de esta divergencia no pudo ser explicada por los autores de los estudios.

#### 4.3.2. Resultados de seguridad

Los resultados de los desenlaces de seguridad con un seguimiento mínimo de 4-6 semanas (corto plazo) y de 52-104 semanas (largo plazo) se muestran en las **Tablas 7 y 8**, respectivamente.

A corto plazo, existió una diferencia estadísticamente significativa, en contra del FF, en la tasa de eventos adversos totales (RR 1.119, IC 95% 1.000 a 1.243,  $p=0.036$ ), los cuales ocurrieron en el 41% de los pacientes tratados con FF y el 37% de los tratados con placebo ( $p > 0.05$ ), y la tasa de eventos de epistaxis (RR 1.960, IC 95% 1.360 a 2.823,  $p < 0.001$ ), los cuales ocurrieron en el 7% de los pacientes tratados con FF y el 4% de los tratados con placebo ( $p=0.004$ ). Por lo contrario, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de retiros tempranos, retiros debido a eventos adversos y eventos adversos serios. Cabe precisar que ningún evento adverso serio fue atribuido al FF. Además, no se encontraron



diferencias significativas en la ocurrencia de cefalea, úlcera de tabique nasal, dolor faringolaríngeo y nasofaringitis.

A largo plazo, existió una diferencia estadísticamente significativa en contra del FF en la tasa de eventos de epistaxis, los cuales ocurrieron en el 25% de los pacientes tratados con FF y el 13% de los tratados con placebo ( $p < 0.0001$ ). Los resultados del meta-análisis mostraron que el riesgo de epistaxis fue aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes tratados con FF que en los tratados con placebo (RR 2.007, IC 95% 1.521 a 2.648,  $p < 0.001$ ). Por el contrario, las tasas de retiros tempranos, retiros debidos a eventos adversos, eventos adversos totales, eventos adversos serios, cefalea, úlcera de tabique nasal, dolor faringolaríngeo y nasofaringitis no difirieron entre ambos grupos.





## RESUMEN DE LOS RESULTADOS

**Tabla 5. Análisis de desenlaces de eficacia con seguimiento mínimo de 4 a 6 semanas (resultados a corto plazo).** Resultados reportados como diferencias medias estandarizadas (DME) y considerando la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) según la metodología de Cohen.


Desenlace	Referencias	Nº de pacientes	Efecto (IC 95%)	Valor p	I <sup>2</sup> %	Importancia clínica
Síntomas nasales totales reflexivos (evaluado con: rTNSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008) Rosenblut (2007) LaForce (2013)	2372	<b>DME -0.390</b> (-0.476 a -0.303)	<0.001	17.5	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Síntomas nasales totales instantáneos (evaluado con: iTNSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008)	1018	<b>DME -0.360</b> (-0.484 a -0.236)	<0.001	67.1	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Rinorrea (evaluado con: rTNSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DME -0.300</b> (-0.430 a -0.170)	<0.001	14.6	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Congestión nasal (evaluado con: rTNSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DME -0.279</b> (-0.409 a -0.149)	<0.001	43.4	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Estornudos (evaluado con: rTNSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DME -0.396</b> (-0.527 a -0.265)	<0.001	67.4	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Comezón nasal (evaluado con: rTNSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DME -0.326</b> (-0.456 a -0.195)	<0.001	58.5	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Síntomas oculares totales reflexivos (evaluado con: rTOSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DME -0.163</b> (-0.293 a -0.033)	0.014	26.4	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Síntomas oculares totales instantáneos (evaluado con: iTOSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DME -0.165</b> (-0.295 a -0.035)	0.013	20.5	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Comezón/quemazón (evaluado con: rTOSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DME -0.181</b> (-0.311 a -0.051)	0.006	46.1	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI





Desenlace	Referencias	Nº de pacientes	Efecto (IC 95%)	Valor p	I <sup>2</sup> %	Importancia clínica
Lagrimeo/humedad (evaluado con: rTOSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	DME -0.143 (-0.272 a -0.013)	0.031	0.0	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Enrojecimiento (evaluado con: rTOSS)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	DME -0.144 (-0.274 a -0.015)	0.029	46.2	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI
Calidad de vida (evaluado con: RQLQ)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	DME -0.322 (-0.452 a -0.191)	<0.001	75.1	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI

**Tabla 6. Análisis de desenlaces de eficacia con seguimiento mínimo de 52 a 104 semanas (resultados a largo plazo).** Resultados reportados como diferencias medias estandarizadas (DME) y considerando la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) según la metodología de Cohen.



Desenlace	Referencias	Nº de pacientes	Efecto (IC 95%)	Valor p	I <sup>2</sup> %	Relevancia clínica
Síntomas nasales totales reflexivos (evaluado con: rTNSS)	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	DME -0.400 (-0.520 a -0.280)	<0.001	0.0	DME > -0.8 No alcanzó la MDCI

**Tabla 7. Análisis de desenlaces de seguridad con seguimiento mínimo de 4 a 6 semanas (resultados a corto plazo)**

Desenlace	Referencias	Nº de pacientes	Efecto (IC 95%)	Valor p	I <sup>2</sup> %
Retiros tempranos	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008)	1018	RR 0.954 (0.674 a 1.350)	0.789	0.0
Retiros debido a eventos adversos (EA)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008)	1018	RR 1.021 (0.385 a 2.705)	0.967	0.0

"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FUROATO DE FLUTICASONA (SPRAY NASAL) PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON RINITIS ALÉRGICA PERENNE QUE NO RESPONDEN A LOS ANTIHISTAMÍNICOS ORALES"



Desenlace	Referencias	Nº de pacientes	Efecto (IC 95%)	Valor p	I <sup>2</sup> %
EA totales	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008) Rosenblut (2007) LaForce (2013)	2372	RR 1.119 (1.008 a 1.243)	0.036	0.0
EA serios	Nathan (2008) Vasar (2008)	604	RR 1.690 (0.224 a 12.767)	0.611	0.0
Cefalea	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008) Rosenblut (2007) LaForce (2013)	2372	RR 0.998 (0.788 a 1.264)	0.987	0.0
Epistaxis	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008) Rosenblut (2007) LaForce (2013)	2372	RR 1.960 (1.360 a 2.823)	<0.001	0.0
Úlcera de tabique nasal	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Rosenblut (2007)	1725	RR 2.195 (0.813 a 5.925)	0.121	12.2
Dolor faringolaríngeo	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008) Rosenblut (2007) LaForce (2013)	2372	RR 1.482 (0.911 a 2.411)	0.113	7.6
Nasofaringitis	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008) Rosenblut (2007) LaForce (2013)	2372	RR 1.175 (0.769 a 1.794)	0.456	36.2

RR: Riesgo relativo con respecto al placebo





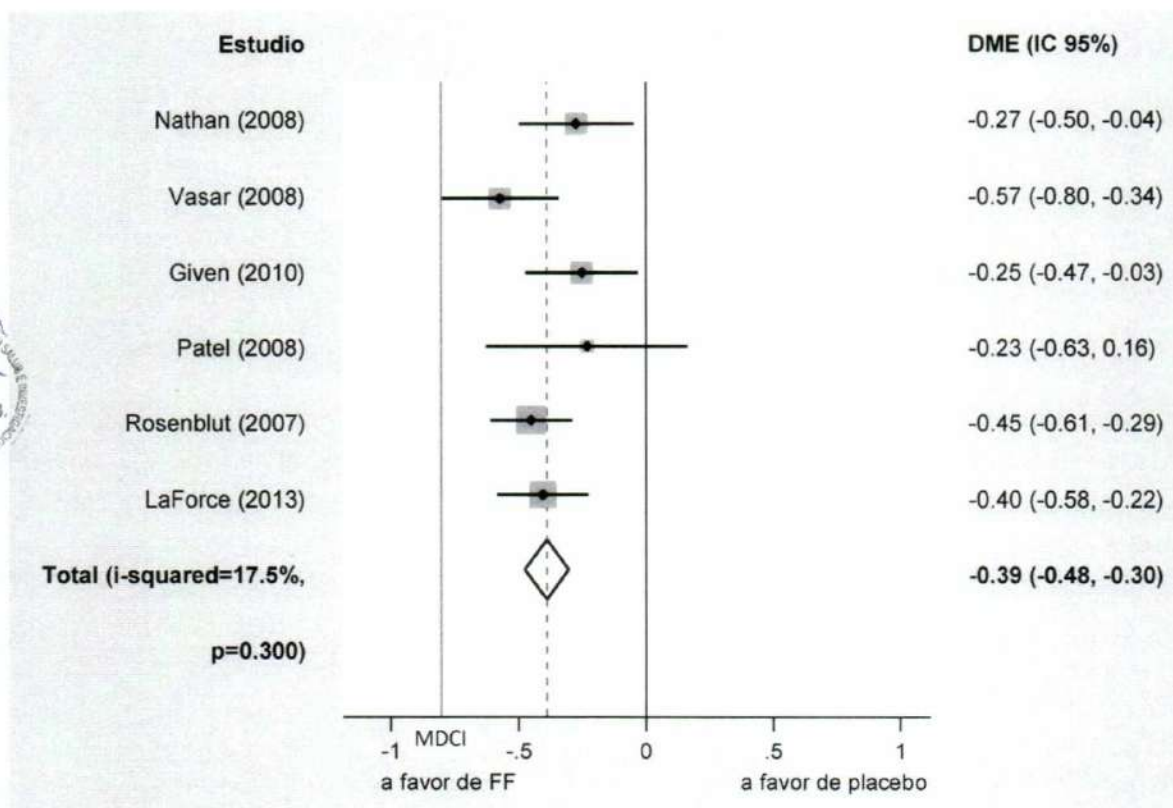
**Tabla 8. Análisis de desenlaces de seguridad con seguimiento mínimo de 52 a 104 semanas (resultados a largo plazo)**

Desenlace	Referencias	Nº de pacientes	Efecto (IC 95%)	Valor p	I <sup>2</sup> %
Retiros tempranos	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	RR 1.003 (0.855 a 1.177)	0.970	0.0
Retiros debido a eventos adversos (EA)	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	RR 1.285 (0.772 a 2.138)	0.335	33.4
EA totales	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	RR 1.044 (0.978 a 1.115)	0.197	38.2
EA serios	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	RR 1.164 (0.586 a 2.312)	0.665	0.0
Cefalea	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	RR 0.925 (0.747 a 1.146)	0.476	0.0
Epistaxis	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	<b>RR 2.007</b> <b>(1.521 a 2.648)</b>	<0.001	1.2
Úlcera de tabique nasal	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	RR 1.978 (0.929 a 4.213)	0.077	0.0
Dolor faringolaríngeo	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	RR 1.065 (0.699 a 1.624)	0.769	0.0
Nasofaringitis	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	RR 1.081 (0.847 a 1.379)	0.531	0.0





Figura 2. *Forest plot* mostrando la diferencia media estandarizada combinada (con intervalo de confianza al 95%) para el puntaje de síntomas nasales totales reflexivos (rTNSS) de estudios elegibles con seguimiento mínimo de 4 a 6 semanas (resultados a corto plazo) comparando el furoato de fluticasona (FF) con el placebo. Se observa que el efecto combinado del FF sobre el rTNSS no alcanzó el valor de la mínima diferencia clínicamente importante (DME -0.8).







## VII.VI. DISCUSIÓN

La rinitis alérgica (RA) es un problema de salud pública caracterizado por una inflamación de la mucosa nasal o rinitis consecuencia de la producción excesiva de anticuerpos IgE en respuesta a alérgenos aéreos. La RA perenne se caracteriza por la manifestación de síntomas durante todo el año, generalmente debido a alérgenos encontrados en ambientes cerrados o intradomiciliarios, incluyendo el moho, los ácaros del polvo en el hogar y la caspa de los animales. Los síntomas de la RA perenne incluyen la congestión nasal, los estornudos, la rinorrea y el prurito, siendo la congestión nasal a menudo el síntoma más predominante. Aunque la mayoría de pacientes con RA perenne responden adecuadamente a los antihistamínicos orales (AOs), el tratamiento farmacológico de primera línea para la RA, aproximadamente el 20% de ellos continúan manifestando síntomas moderados o severos comprometiendo su calidad de vida de manera significativa, afectando el sueño, las actividades diarias o cotidianas, el trabajo habitual o las actividades escolares (European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2015).

Dado que, en el contexto de EsSalud, no existen fármacos alternativos a los AOs disponibles en el Petitorio Farmacológico (clorfenamina maleato, loratadina y cetirizina), se ha propuesto que el uso del corticoide intranasal furoato de fluticasona (FF) sería la mejor opción para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con RA perenne que no responden a los antihistamínicos orales. En consecuencia, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue identificar, evaluar y analizar la evidencia científica disponible hasta la actualidad respecto a la eficacia y seguridad del FF en spray nasal, comparado a continuar con AOs, en el tratamiento de pacientes adultos con RA perenne que no responden a AOs. En línea con los desenlaces de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, se consideraron como desenlaces críticos e importantes al control de síntomas nasales y oculares, la calidad de vida y la incidencia de eventos adversos.

En nuestra búsqueda de la literatura no se encontraron ensayos clínicos que respondieran directamente a nuestra pregunta PICO de interés, debido a ello, se decidió incluir ensayos clínicos que pudieran brindar evidencia indirecta en relación a la pregunta en cuestión, esto es, ensayos en donde se haya evaluado la eficacia y seguridad del FF en spray nasal, comparado al placebo, en el tratamiento de pacientes adultos con RA perenne previamente tratados. Adicionalmente, el IETSI realizó un meta-análisis con los estudios identificados, el cual se describe en el presente documento.

Así, la evidencia científica disponible a agosto de 2017 incluye una guía de práctica clínica (Seidman et al. 2015), y seis ensayos clínicos de fase III o IV (Nathan et al. 2008; Vasar et al. 2008; Given et al. 2010; Rosenblut et al. 2007; Laforce et al. 2013; Patel et al. 2008).





La guía de práctica clínica de Seidman recomendó el uso de los corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de pacientes con RA que no responden a los AOs; no obstante, no mencionó el uso específico del furoato de fluticasona, pues, según lo mencionado en la guía, a la actualidad, los estudios no han mostrado diferencias entre los CIN en términos de eficacia. Esta recomendación se basó en la opinión de expertos y en la evidencia que sostiene que los CIN son superiores al placebo y a otras opciones tratamiento, referenciando la revisión sistemática (RS) de Rodrigo et al. como el único sustento específico para el FF, documento que fue utilizado como fuente de estudios primarios en esta evaluación de tecnología.



La revisión sistemática de Rodrigo et al., publicada en el 2010, fue la única RS identificada que evaluó el efecto del FF en spray nasal en pacientes con RA perenne. Dicha RS proporcionó evidencia indirecta con respecto a nuestra pregunta PICO de interés ya que buscó evaluar la eficacia y/o seguridad del FF, en comparación al placebo, en pacientes con RA previamente tratados. No obstante, dado que esta RS combinó resultados de estudios que no cumplían con nuestros criterios de elegibilidad (i.e., pacientes adultos y ensayos clínicos de fase III o IV), esta fue utilizada como fuente de estudios primarios que sí cumplieran con estos criterios, como lo fueron los estudios de Nathan et al. (Nathan et al. 2008), Vasar et al. (Vasar et al. 2008), Given et al. (Given et al. 2010), Patel et al. (Patel et al. 2008) y Rosenblut et al. (Rosenblut et al. 2007).



Adicionalmente a los cinco estudios seleccionados, se encontró otro ensayo clínico que proporcionó evidencia indirecta con respecto a la pregunta PICO que soporta la presente evaluación (Laforce et al. 2013); identificándose de este modo un total de seis ECAs como fuente de evidencia indirecta que fueron incluidos en el meta-análisis realizado por el IETSI (n=2372).

Los estudios reclutaron pacientes de 12 años de edad o mayores con historia clínica de rinitis alérgica perenne de al menos 2 años y tratamiento previo, que estaban experimentando síntomas de severidad moderada o severa al inicio del estudio (puntaje basal para los síntomas nasales totales rTNSS mayor o igual a 6 y para la congestión nasal rTNSS mayor o igual a 2).

La evaluación de la eficacia se basó en el puntaje total de síntomas nasales totales reflexivos (rTNSS) reportados por el paciente. Otros desenlaces de eficacia incluyeron los síntomas nasales totales instantáneos (iTNSS), los síntomas nasales individuales, los síntomas oculares totales reflexivos (rTOSS) e instantáneos (iTNSS), los síntomas oculares individuales y la calidad de vida. Los resultados fueron reportados como diferencias entre el FF y el placebo en el cambio medio de los puntajes desde la línea de base hasta el término del tratamiento.

Debido a que, en la actualidad, no se cuenta con un valor establecido de la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) para los desenlaces de eficacia previamente mencionados en la RA perenne, en nuestro meta-análisis se optó por considerar como clínicamente importante a






una diferencia media estandarizada (DME) menor o igual a -0.8 de acuerdo a la metodología validada de Cohen (Cohen 1988), la cual considera a este valor como un tamaño de efecto grande.

De este modo, los resultados de eficacia de nuestro meta-análisis mostraron que el FF, en comparación al placebo, tuvo un efecto (i.e., la reducción en el cambio medio de los puntajes) estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) pero clínicamente no importante (DME mayor a -0.8) en los síntomas nasales y oculares y la calidad de vida de los pacientes adultos con RA perenne previamente tratados. Este efecto clínicamente no importante se observó en los desenlaces de rTNSS, iTNSS, síntomas nasales individuales (rinorrea, congestión nasal, estornudos, comezón nasal), rTOSS, iTOSS, síntomas individuales oculares (comezón/quemazón, lagrimeo/humedad, enrojecimiento) y la calidad de vida evaluados a corto plazo (duración del tratamiento de 4 a 6 semanas). Además, el efecto continuó siendo clínicamente no importante en el rTNSS evaluado a largo plazo (duración de tratamiento de 52 a 104 semanas). De hecho, según la metodología de Cohen, el tamaño del efecto del FF con respecto a los síntomas nasales y la calidad de vida fue clasificado como pequeño (DME menor o igual a -0.2 pero mayor a -0.5) y con respecto a los síntomas oculares como trivial (sin clasificación). El efecto clínicamente no importante en los desenlaces de eficacia evaluados fue consistente en cada uno de los estudios incluidos en el meta-análisis; no obstante, en el estudio Vasar et al. se observó una tendencia a la sobreestimación del efecto, sin alcanzar importancia clínica, en todos los desenlaces de eficacia evaluados, que no pudo ser sustentada por los autores del estudio.

Otros valores de MDCI han sido establecidos para evaluar la magnitud de los efectos del tratamiento en lo que concierne a la RA estacional. Así, por ejemplo, la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos en base a la opinión de sus expertos y la evidencia disponible, propuso que la MDCI sea de -2 a -4 puntos para los síntomas nasales totales (sobre una puntuación máxima de 12), -1 punto para los síntomas nasales individuales (sobre una puntuación máxima de 3) y -3 puntos para los síntomas oculares totales (sobre una puntuación máxima de 9), o el cambio del 30% con respecto al placebo en la puntuación para los desenlaces previamente mencionados (Glacy et al. 2013). De considerarse estos valores para la RA perenne, tendríamos que el tamaño del efecto del FF en relación al control de los síntomas nasales y oculares, al igual que los resultados obtenidos por la metodología de Cohen, tampoco resultó ser clínicamente relevante.


Dado que la reducción del puntaje de los síntomas nasales individuales de particular relevancia clínica en la RA (rinorrea, congestión nasal, estornudos y comezón nasal) y de la calidad de vida (que evaluó las actividades de rutina, el sueño, los síntomas nasales y oculares, los problemas prácticos y el aspecto emocional), no se tradujo en una mejora clínicamente importante para los pacientes con RA perenne previamente tratados, en la presente evaluación, no se encontraron






argumentos técnicos que justifiquen que el furoato de fluticasona suponga un beneficio adicional en relación al placebo o la continuación del uso de antihistamínicos orales disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Nuestros resultados no se condicen con la recomendación referida en la Guía de Seidman et al. a favor del uso de los corticoesteroides intranasales en pacientes con RA que no responden a los antihistamínicos orales. Sin embargo, es de notar que esta recomendación fue muy general, es decir, no consideró las posibles diferencias en características relevantes tales como el tipo de corticoide nasal, tipo de condición clínica (RA estacional/perenne) y población específica de pacientes (adultos/niños); además que estuvo basada en efectos clínicamente no importantes.



Con respecto a la seguridad del FF, la incidencia de la mayoría de eventos adversos fue similar a la observada en el grupo placebo, con excepción de la epistaxis, evento que fue significativamente más frecuente en el grupo del FF tanto a corto (FF, 7%; placebo, 4%;  $p=0.004$ ) como largo plazo (FF, 25%; placebo, 13%;  $p<0.0001$ ). La epistaxis fue generalmente de intensidad leve a moderada, observándose una incidencia más alta con el uso prolongado (más de 6 semanas) que con el uso a corto plazo (hasta 6 semanas). Cabe resaltar que, tanto a corto como a largo plazo, el riesgo de epistaxis fue aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes tratados con FF que en los tratados con placebo ( $p<0.001$ ).



Otros desenlaces de seguridad no incluidos en nuestro meta-análisis fueron evaluados en los estudios de LaForce et al. y Patel et al. LaForce et al. evaluaron el efecto del FF sobre desenlaces oculares después de dos años de tratamiento continuo en pacientes adultos con RA perenne, dada la precaución que lleva la etiqueta del FF sobre un potencial daño ocular (i.e., cataratas subcapsulares posteriores o glaucomas). Si bien este estudio no evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, los eventos de opacidad subcapsular posterior y de presión intraocular fueron más frecuentes en el grupo FF que en el grupo placebo (4% vs 2%, y 2% vs <1%, respectivamente). Es importante señalar que el diseño del estudio no consideró el poder estadístico suficiente para evaluar los desenlaces primarios de seguridad ocular, sino que se basó en la viabilidad de llevar a cabo un estudio de seguridad post comercialización a largo plazo. En consecuencia, no se descarta que la no diferencia encontrada se deba a un error estadístico de tipo II o, en otras palabras, a un tamaño de muestra insuficiente. Por otro lado, el estudio de Patel et al. evaluó el efecto del FF sobre el nivel de cortisol sérico de 24 horas durante 6 semanas de tratamiento, dado el potencial daño que pueden provocar los corticoides exógenos sobre el funcionamiento fisiológico del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal consecuencia de la disminución de los niveles de cortisol endógeno. En este, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cortisol sérico entre el FF y el placebo que sugieran una supresión adrenal en pacientes adultos con RA perenne.





Es importante mencionar que, si bien todos los desenlaces de eficacia evaluados fueron reportados por los pacientes (medidas subjetivas de eficacia), el potencial riesgo de sesgo de información fue controlado mediante el uso de diseños de estudios con doble ciego, en donde los participantes y los investigadores no tenían conocimiento de la intervención recibida. Además, si bien los estudios incluidos no reportaron debidamente la metodología utilizada para generar la secuencia y el ocultamiento de la asignación, se observaron similitudes en las características basales de relevancia entre los grupos de comparación, lo cual sugiere una correcta aleatorización y, por lo tanto, una disminución del posible sesgo de selección. No obstante, todos los estudios fueron financiados por la empresa farmacéutica que produce el FF (GlaxoSmithKline), hecho que pudo haber afectado potencialmente los resultados de los estudios a favor del fármaco del patrocinador (Lundh et al. 2017).



Si bien la evidencia que soporta la presente evaluación de tecnología responde de manera indirecta la pregunta PICO de interés, ésta representa la mejor evidencia extrapolable a nuestra población de interés, dado que todos los pacientes enrolados habían sido previamente tratados para la rinitis alérgica y tenían síntomas no controlados de severidad moderada y severa al inicio del estudio. Es de notar que, el tratamiento estándar de la rinitis alérgica involucra el uso de antihistamínicos orales y que, por lo tanto, la población incluida en el análisis constituye, en su mayoría, una población previamente tratada con antihistamínicos orales.



Así, la evidencia disponible a la actualidad sugiere que el FF, en comparación al placebo, produce un efecto clínicamente no importante con respecto a desenlaces relevantes en la rinitis alérgica, como lo son los síntomas nasales y oculares y la calidad de vida, en pacientes adultos con rinitis alérgica perenne previamente tratados y que, además, existe una posibilidad de daño debido a eventos de epistaxis relacionado al uso del FF. En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto a su relación riesgo/beneficio en nuestra población de interés, no se puede concluir que el furoato de fluticasona (spray nasal) ofrezca un beneficio tangible adicional a continuar con antihistamínicos orales en el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a los antihistamínicos orales. Futuros ensayos clínicos de calidad metodológica adecuada son necesarios para esclarecer la incertidumbre del efecto del furoato de fluticasona (spray nasal), frente al uso de antihistamínicos orales, en una población de pacientes en las que las opciones terapéuticas son muy escasas.





## VII. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se incluyó la evidencia publicada hasta agosto 2017 con respecto a la eficacia y seguridad del FF en spray nasal, comparado a los AOs, en el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a AOs. No obstante, dado que no se encontraron ensayos clínicos que respondieran de manera directa a la pregunta PICO de la presente evaluación, se decidió incluir ensayos clínicos que pudieran brindar evidencia indirecta en relación a la pregunta PICO de interés, esto es, ensayos clínicos en donde se haya evaluado la eficacia y seguridad del FF en spray nasal, comparado al placebo, en el tratamiento de pacientes adultos con RA perenne previamente tratados. Adicionalmente, el IETSI realizó un meta-análisis con los ensayos clínicos identificados, el cual se describe en el presente documento.
- Así, la evidencia identificada en el presente Dictamen incluye una guía de práctica clínica (Seidman et al. 2015); y seis ensayos clínicos de fase III o IV (Nathan et al. 2008; Vasar et al. 2008; Given et al. 2010; Rosenblut et al. 2007; Laforce et al. 2013; Patel et al. 2008), con los cuales el IETSI realizó un meta-análisis.
- En la guía de práctica clínica de Seidman para el manejo de la rinitis alérgica se recomienda el uso de los corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de pacientes con RA que no responden a los AOs; no obstante, no se menciona el uso específico del furoato de fluticasona, pues, según lo mencionado en la guía, a la actualidad, los estudios no han mostrado diferencias entre los CIN en términos de eficacia. Específicamente para el FF, esta recomendación se basó en la opinión de expertos y en la evidencia proveniente de la revisión sistemática (RS) de Rodrigo et al,
- La RS de Rodrigo et al., publicada en el 2010, fue la única RS identificada que incluyó un análisis del efecto del FF en spray nasal en pacientes con RA perenne. No obstante, dado que esta RS combinó resultados de estudios que no cumplían con nuestros criterios de elegibilidad (i.e., pacientes adultos y ensayos clínicos de fase III o IV), esta fue utilizada como fuente de estudios primarios que sí cumplieran con estos criterios, como lo fueron los estudios de Nathan et al. (Nathan et al. 2008), Vasar et al. (Vasar et al. 2008), Given et al. (Given et al. 2010), Patel et al. (Patel et al. 2008) y Rosenblut et al. (Rosenblut et al. 2007). Adicionalmente a estos cinco estudios seleccionados, se encontró un ensayo clínico publicado en el 2014 (Laforce et al. 2013), identificándose de este modo un total de seis ECAs como fuente de evidencia indirecta que fueron incluidos en el meta-análisis realizado por el IETSI.







- Debido a que, en la actualidad, no se cuenta con un valor establecido de la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) para los desenlaces de eficacia de relevancia en la RA perenne, en nuestro meta-análisis se optó por considerar como clínicamente importante a una diferencia media estandarizada (DME) menor o igual a -0.8 de acuerdo a la metodología validada de Cohen (Cohen 1988), la cual considera a este valor como un tamaño de efecto grande. Adicionalmente, se utilizaron los valores de MDCI establecidos por la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos para evaluar la magnitud de los efectos del tratamiento en lo que concierne a la RA estacional en base a la opinión de sus expertos y la evidencia disponible.



- Los resultados del meta-análisis realizado con los seis ECAs identificados (n=2372) mostraron que el FF, en comparación al placebo, tuvo un efecto (i.e., la reducción en el cambio medio de los puntajes) estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ), pero clínicamente no importante (DME mayor a -0.8) en los síntomas nasales y oculares, y la calidad de vida de los pacientes adultos con RA perenne previamente tratados. Este efecto clínicamente no importante se observó en los desenlaces de rTNSS, iTNSS, síntomas nasales individuales (rinorrea, congestión nasal, estornudos, comezón nasal), rTOSS, iTOSS, síntomas individuales oculares (comezón/quemazón, lagrimeo/humedad, enrojecimiento) y la calidad de vida evaluados a corto plazo (duración del tratamiento de 4 a 6 semanas). Además, el efecto continuó siendo clínicamente no importante en el rTNSS evaluado a largo plazo (duración de tratamiento de 52 a 104 semanas).



- Además, de considerarse los valores de MDCI establecidos por la AHRQ, tendríamos que el tamaño del efecto del FF en relación al control de los síntomas nasales y oculares, al igual que los resultados obtenidos por la metodología de Cohen, tampoco resultó ser clínicamente relevante.
- Con respecto a la seguridad del FF, la incidencia de la mayoría de eventos adversos fue similar a la observada en el grupo placebo, con excepción de la epistaxis, evento que fue significativamente más frecuente en el grupo del FF tanto a corto (FF, 7%; placebo, 4%;  $p = 0.004$ ) como largo plazo (FF, 25%; placebo, 13%;  $p < 0.0001$ ). La epistaxis fue generalmente de intensidad leve a moderada, observándose una incidencia más alta con el uso prolongado (más de 6 semanas) que con el uso a corto plazo (hasta 6 semanas). Cabe resaltar que, tanto a corto como a largo plazo, el riesgo de epistaxis fue aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes tratados con FF que en los tratados con placebo ( $p < 0.001$ ).
- Nuestros resultados no se condicen con la recomendación referida en la guía de Seidman et al. a favor del uso de los corticoesteroides intranasales en pacientes con RA que no

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 39-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FUROATO DE FLUTICASONA (SPRAY NASAL) PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON RINITIS  
ALÉRGICA PERENNE QUE NO RESPONDEN A LOS ANTIHISTAMÍNICOS ORALES"



responden a los antihistamínicos orales. Sin embargo, es de notar que esta recomendación fue muy general, dado que no consideró las posibles diferencias en características relevantes como el tipo de corticoide nasal, tipo de condición clínica (RA estacional/perenne), o población específica de pacientes (adultos/niños). Además, la evidencia considerada no estuvo basada en efectos clínicamente importantes.

- En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto a su relación riesgo/beneficio en nuestra población de interés, no se puede concluir que el furoato de fluticasona (spray nasal) ofrezca un beneficio tangible adicional al obtenido con antihistamínicos orales en el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a los antihistamínicos orales. Futuros ensayos clínicos de calidad metodológica adecuada son necesarios para esclarecer la incertidumbre del efecto del furoato de fluticasona (spray nasal), frente al uso de antihistamínicos orales, en una población de pacientes en las que las opciones terapéuticas son muy escasas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso del furoato de fluticasona para el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a los antihistamínicos orales.







## VIII. RECOMENDACIONES

Realizar estudios del tipo ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que permitan evidenciar la eficacia y seguridad del furoato de fluticasona en spray nasal, con respecto a la continuación con antihistamínicos orales, en el tratamiento de pacientes adultos con rinitis alérgica perenne que no responden a los antihistamínicos orales.

Los médicos especialistas, de conocer otras alternativas disponibles en el mercado peruano para esta condición clínica y que a su juicio se muestren como promisorias, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.





## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bender, Bruce G. 2005. "Cognitive Effects of Allergic Rhinitis and Its Treatment." *Immunology and Allergy Clinics of North America* 25 (2): 301–12. doi:10.1016/j.iac.2005.03.002.
2. Benninger, Michael, Judith R. Farrar, Michael Blaiss, Bradley Chipps, Berrylin Ferguson, John Krouse, Bradley Marple, William Storms, and Michael Kaliner. 2010. "Evaluating Approved Medications to Treat Allergic Rhinitis in the United States: An Evidence-Based Review of Efficacy for Nasal Symptoms by Class." *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 104 (1). Ann. Allergy Asthma Immunol.: 13–29. doi:10.1016/j.anai.2009.11.020.
3. Bhattacharyya, Neil. 2011. "Incremental Healthcare Utilization and Expenditures for Allergic Rhinitis in the United States." *The Laryngoscope* 121 (9): n/a-n/a. doi:10.1002/lary.22034.
4. Bousquet, J., N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. Denburg, W. J. Fokkens, A. Togias, T. Zuberbier, et al. 2008. "Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in Collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen)." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 63 (SUPPL. 86): 8–160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
5. Cohen, Jacob. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd editio. Lawrence Erlbaum Associates.
6. D'Alonzo, Gilbert E. 2002. "Scope and Impact of Allergic Rhinitis." *The Journal of the American Osteopathic Association* 102 (6 Suppl 2): S2-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090643>.
7. DeShazo, Richard D, and Stephen F Kemp. 2017. "Allergic Rhinitis: Clinical Manifestations, Epidemiology, and Diagnosis." In *UpToDate*, edited by Jonathan Corren and Anna M Feldweg. Waltham, MA: UpToDate.
8. Dibildox, Javier. 2001. "Safety and Efficacy of Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray in Children with Allergic Rhinitis: Results of Recent Clinical Trials." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108 (1 SUPPL.): 54–58. doi:10.1067/mai.2001.115567.
9. DIGEMID - MINSA. 2017. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed June 20. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.







10. DIGEMID - MINSA. 2015. "Observatorio de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>.

11. EMA. 2016. "Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto: Avamys."

12. EMA. 2017. "Find Medicines." [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp).

13. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2015. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis*. Edited by Cezmi A. Akdis, Peter W. Hellings, and Ioana Agache. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. [http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT\\_Atlas\\_web.pdf](http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT_Atlas_web.pdf).



14. FDA. 2017. "FDA Approved Drug Products." <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

15. Frew, Anthony J, S.M. Jin, H.J. Kim, Y.C. Lee, A.N.J. McKenzie, M. Jordana, and et al. 2004. "Advances in Environmental and Occupational Diseases 2003." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113 (6). Elsevier: 1161–66. doi:10.1016/j.jaci.2004.03.039.



16. Given, John T., Amarjit S. Cheema, Tilman Dreykluff, Allan Stillerman, Mary Jane Silvey, Wei Wu, Neil G. Snowise, and Edward Philpot. 2010. "Fluticasone Furoate Nasal Spray Is Effective and Well Tolerated for Perennial Allergic Rhinitis in Adolescents and Adults." *American Journal of Rhinology and Allergy* 24: 444–50. doi:10.2500/ajra.2010.24.3534.

17. Glacy, Joan, Kathleen Putnam, SM Sarah Godfrey, MPH Louise Falzon, PgDiplnf Barbara Mauer, David Samson, and MS Naomi Aronson. 2013. "Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. Comparative Effectiveness Review Number 120." Rockville, MD.

18. GlaxoSmithKline. 2008. "Trial Number FFR100652." <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/20723.pdf>.

19. Herman, Howard. 2007. "Once-Daily Administration of Intranasal Corticosteroids for Allergic Rhinitis: A Comparative Review of Efficacy, Safety, Patient Preference, and Cost." *American Journal of Rhinology* 21 (1): 70–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283565>.

20. Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 (Updated March 2011)*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.



21. Laforce, Craig, Glen E. Journeay, S. David Miller, Mary Jane Silvey, Wei Wu, Laurie A. Lee, and Leo T. Chylack. 2013. "Ocular Safety of Fluticasone Furoate Nasal Spray in Patients with Perennial Allergic Rhinitis: A 2-Year Study." *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 111 (1). American College of Allergy, Asthma & Immunology: 45–50. doi:10.1016/j.anai.2013.04.013.

22. Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.

23. Máspero, Jorge F., Andres Rosenblut, Albert Finn, Junghee Lim, Wei Wu, and Edward Philpot. 2008. "Safety and Efficacy of Fluticasone Furoate in Pediatric Patients with Perennial Allergic Rhinitis." *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 138: 30–37. doi:10.1016/j.otohns.2007.10.023.



24. Matheson, Melanie Claire, Shyamali Chandrika Dharmage, Michael John Abramson, Eugene Haydn Walters, Jordi Sunyer, Roberto de Marco, Benedicte Leynaert, et al. 2011. "Early-Life Risk Factors and Incidence of Rhinitis: Results from the European Community Respiratory Health Study—an International Population-Based Cohort Study." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128 (4): 816–823.e5. doi:10.1016/j.jaci.2011.05.039.

25. Nathan, Robert A, William Berger, William Yang, Amarjit Cheema, MaryJane Silvey, Wei Wu, and Edward Philpot. 2008. "Effect of Once-Daily Fluticasone Furoate Nasal Spray on Nasal Symptoms in Adults and Adolescents with Perennial Allergic Rhinitis." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 100. American College of Allergy, Asthma & Immunology: 497–505. doi:10.1016/S1081-1206(10)60477-2.



26. Ng, M L, R S Warlow, N Chrisanthan, C Ellis, and R Walls. 2000a. "Preliminary Criteria for the Definition of Allergic Rhinitis: A Systematic Evaluation of Clinical Parameters in a Disease Cohort (I)." *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 30 (9): 1314–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971479>.

27. Ng, M L, R S Warlow, N Chrisanthan, C Ellis, and R S Walls. 2000b. "Preliminary Criteria for the Definition of Allergic Rhinitis: A Systematic Evaluation of Clinical Parameters in a Disease Cohort (II)." *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 30 (10): 1417–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998018>.

28. Okubo, K, M Nakashima, N Miyake, J Uchida, and M Okuda. 2008. "Dose-Ranging Study of Fluticasone Furoate Nasal Spray for Japanese Patients with Perennial Allergic Rhinitis." *Current Medical Research and Opinion* 24 (12): 3393–3403. doi:10.1185/03007990802554044.





29. Patel, Deepen, Paul Ratner, Diane Clements, Wei Wu, Melissa Faris, and Edward Philpot. 2008. "Lack of Effect on Adult and Adolescent Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function with Use of Fluticasone Furoate Nasal Spray." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 100. American College of Allergy, Asthma & Immunology: 490–96. doi:10.1016/S1081-1206(10)60476-0.

30. Penagos, M., E. Compalati, F. Tarantini, C. E. Baena-Cagnani, G. Passalacqua, and G. W. Canonica. 2008. "Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Treatment of Allergic Rhinitis. Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trials." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 63 (10): 1280–91. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x.



31. Ray, N F, J N Baraniuk, M Thamer, C S Rinehart, P J Gergen, M Kaliner, S Josephs, and Y H Pung. 1999. "Direct Expenditures for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis in 1996, Including the Contributions of Related Airway Illnesses." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 103 (3 Pt 1): 401–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10069872>.

32. Rodrigo, G. J., and H. Neffen. 2010. "Efficacy of Fluticasone Furoate Nasal Spray vs. Placebo for the Treatment of Ocular and Nasal Symptoms of Allergic Rhinitis: A Systematic Review." *Clinical and Experimental Allergy* 41: 160–70. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03654.x.



33. Rosenblut, A., P. G. Bardin, B. Muller, M. A. Faris, W. W. Wu, M. F. Caldwell, and W. J. Fokkens. 2007. "Long-Term Safety of Fluticasone Furoate Nasal Spray in Adults and Adolescents with Perennial Allergic Rhinitis." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 62: 1071–77. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01521.x.

34. Saulyte, Jurgita, Carlos Regueira, Agustín Montes-Martínez, Polyna Khudyakov, and Bahi Takkouche. 2014. "Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis." Edited by Thomas E. Novotny. *PLoS Medicine* 11 (3). Public Library of Science: e1001611. doi:10.1371/journal.pmed.1001611.

35. Schatz, Michael, Robert S. Zeiger, Wansu Chen, Su-Jau Yang, Marlo A. Corrao, and Virginia P. Quinn. 2008. "The Burden of Rhinitis in a Managed Care Organization." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 101 (3): 240–47. doi:10.1016/S1081-1206(10)60488-7.

36. Seidman, M. D., R. K. Gurgel, S. Y. Lin, S. R. Schwartz, F. M. Baroody, J. R. Bonner, D. E. Dawson, et al. 2015. "Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis." *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 152 (1 Suppl): S1–43. doi:10.1177/0194599814561600.

37. Shea, Beverley J., Lex M. Bouter, Joan Peterson, Maarten Boers, Neil Andersson, Zulma Ortiz, Tim Ramsay, Annie Bai, Vijay K. Shukla, and Jeremy M. Grimshaw. 2007. "External





Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR)." *PLoS ONE* 2 (12). doi:10.1371/journal.pone.0001350.

38. Sterne, Jonathan A. C., ed. 2009. *Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal*. College Station, TX: Stata Press. doi:10.1016/S2212-1099(15)00096-5.

39. Torrance, G W. 1997. "Preferences for Health Outcomes and Cost-Utility Analysis." *The American Journal of Managed Care* 3 Suppl (May): S8-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10180342>.

40. Tripathy, Ita, Arden Levy, Paul Ratner, Diane Clements, Wei Wu, and Edward Philpot. 2009. "HPA Axis Safety of Fluticasone Furoate Nasal Spray Once Daily in Children with Perennial Allergic Rhinitis." *Pediatric Allergy and Immunology* 20: 287-94. doi:10.1111/j.1399-3038.2008.00775.x.



41. Vasar, Maire, Pierre Alain Houle, Jo Anne Douglass, Eli O. Meltzer, Mary Jane Silvey, Wei Wu, Mark Caldwell, and Edward Philpot. 2008. "Fluticasone Furoate Nasal Spray: Effective Monotherapy for Symptoms of Perennial Allergic Rhinitis in Adults/adolescents." *Allergy and Asthma Proceedings* 29: 313-21. doi:10.2500/aap.2008.29.3126.

42. Wallace, D, M Dykewicz, D Bernstein, J Blessingmoore, L Cox, D Khan, D Lang, et al. 2008. "The Diagnosis and Management of Rhinitis: An Updated Practice Parameter." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 122 (2): S1-84. doi:10.1016/j.jaci.2008.06.003.



43. Watson, W T, A B Becker, and F E Simons. 1993. "Treatment of Allergic Rhinitis with Intranasal Corticosteroids in Patients with Mild Asthma: Effect on Lower Airway Responsiveness." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 91 (1 Pt 1): 97-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8423275>.

44. Weiner, J M, M J Abramson, and R M Puy. 1998. "Intranasal Corticosteroids versus Oral H1 Receptor Antagonists in Allergic Rhinitis: Systematic Review of Randomised Controlled Trials." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 317: 1624-29. doi:10.1136/bmj.317.7173.1624.

45. Woods, Lesley, and Timothy J Craig. 2007. "The Importance of Rhinitis on Sleep, Daytime Somnolence, Productivity and Fatigue." *Current Opinion in Internal Medicine* 6 (1): 95-101. doi:10.1097/01.mcp.0000245710.43891.5f.

45-46. Wu, Wei, Richard D. Walters, Gilbert A. Nadeau, Warren Botnick, and Nick Broughton. 2013. "An Integrated Analysis of the Efficacy of Fluticasone Furoate Nasal Spray versus Placebo on the Nasal Symptoms of Perennial Allergic Rhinitis." *Allergy and Asthma Proceedings* 34 (3): 283-91. doi:10.2500/aap.2013.34.3662.





## X. ANEXOS

### Anexo A. Resumen de los resultados

**Anexo Tabla A1. Análisis de desenlaces de eficacia con seguimiento mínimo de 4 a 6 semanas (resultados a corto plazo).** Resultados reportados como diferencias medias no estandarizadas (DMNE) y considerando la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) según la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos.

Desenlace	Referencias	Nº de pacientes	Efecto (IC 95%)	Valor p	I <sup>2</sup> %	Importancia clínica
Síntomas nasales totales reflexivos (evaluado con: rTNSS, escala de: 0 a 12)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008) Rosenblut (2007) LaForce (2013)	2372	<b>DMNE -0.865</b> (-1.054 a -0.676)	<0.001	9.2	DMNE > -4.0 No alcanzó la MDCI
Síntomas nasales totales instantáneos (evaluado con: iTNSS, escala de: 0 a 12)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010) Patel (2008)	1018	<b>DMNE -0.923</b> (-1.226 a -0.620)	<0.001	60.0	DMNE > -4.0 No alcanzó la MDCI
Rinorrea (evaluado con: rTNSS, escala de: 0 a 3)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DMNE -0.220</b> (-0.312 a -0.129)	<0.001	0.0	DMNE > -1.0 No alcanzó la MDCI
Congestión nasal (evaluado con: rTNSS, escala de: 0 a 3)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DMNE -0.202</b> (-0.291 a -0.112)	<0.001	12.8	DMNE > -1.0 No alcanzó la MDCI
Estornudos (evaluado con: rTNSS, escala de: 0 a 3)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DMNE -0.295</b> (-0.387 a -0.203)	<0.001	38.3	DMNE > -1.0 No alcanzó la MDCI
Comezón nasal (evaluado con: rTNSS, escala de: 0 a 3)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DMNE -0.242</b> (-0.334 a -0.150)	<0.001	28.6	DMNE > -1.0 No alcanzó la MDCI
Síntomas oculares totales reflexivos (evaluado con: rTOSS, escala de: 0 a 9)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	<b>DMNE -0.340</b> (-0.588 a -0.092)	0.007	0.0	DMNE > -3.0 No alcanzó la MDCI





Desenlace	Referencias	Nº de pacientes	Efecto (IC 95%)	Valor p	I <sup>2</sup> %	Importancia clínica
Síntomas oculares totales instantáneos (evaluado con: iTOSS, escala de: 0 a 9)	Nathan (2008) Vasar (2008) Given (2010)	919	DMNE -0.351 (-0.602 a -0.100)	0.006	0.0	DMNE > -3.0 No alcanzó la MDCI

**Anexo Tabla A2. Análisis de desenlaces de eficacia con seguimiento mínimo de 52 a 104 semanas (resultados a largo plazo).** Resultados reportados como diferencias medias no estandarizadas (DMNE) y considerando la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) según la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos.



Desenlace	Referencias	Nº de pacientes	Efecto (IC 95%)	Valor p	I <sup>2</sup> %	Relevancia clínica
Síntomas nasales totales reflexivos (evaluado con: rTNSS, escala de: 0 a12)	Rosenblut (2007) LaForce (2013)	1354	DMNE -0.958 (-1.250 a -0.666)	<0.001	26.7	DMNE > -4.0 No alcanzó la MDCI

