

Lima, 31 de diciembre de 2018


SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 23-2018

Omalizumab para el tratamiento de asma alérgico mediado por IgE



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud




INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Omalizumab para el tratamiento de asma alérgico mediado por IgE

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2018

*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 23-2018*


	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Vásquez Soplopuco
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**

*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018*


	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Hospital Nacional Hipólito Unanue a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

***Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autores

Maria Calderon Cahua¹

Revisor

Romina Tejada Caminiti¹

Patricia Caballero Ñopo¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave. Elaborado por María Calderón Cahua. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 23-2018.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

***Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018***



	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TABLA DE CONTENIDOS


MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	12
III. METODOLOGÍA	13
IV. RESULTADOS	15
V. CONCLUSIONES	19
VI. REFERENCIAS	21

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Hipólito Unanue a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- El asma alérgica (AA) se debe a la sobreexpresión de la inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a los alérgenos ambientales, como los ácaros, el polen y moho. La severidad del asma depende del tratamiento que se requiere para llegar al control de la enfermedad. En general, se define asma severa cuando se requiere el tratamiento de corticoides inhalados en altas dosis más un controlador secundario y/o corticoides sistémicos. El AA severa se puede definir como el pobre control de los síntomas a pesar de tratamiento estándar y eliminación de los factores (alérgenos) que provocan los síntomas.
- Omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humanizado derivado de ADN recombinante que se une selectivamente a la IgE. Al unirse a la IgE, forma complejos inmunes y disminuyendo el nivel de IgE libre en sangre, por lo tanto disminuyendo los síntomas del AA.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de omalizumab en el tratamiento de AA severa.
- Se seleccionó una revisión sistemática (RS), tres guías de práctica clínica (GPC) y cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias de (ETS).
- Los pacientes tratados con omalizumab presentan una mejora en los síntomas, disminución de dosis de corticoides inhalados, cese de uso de corticoides inhalados y disminución de hospitalizaciones, comparado con placebo. No se encuentran beneficios con respecto a pacientes que reciben corticoides orales y se evidencia mayores eventos adversos asociados a la zona de administración. Estos beneficios fueron encontrados en niños y adultos.
- Las GPC coinciden en recomendar omalizumab en pacientes con AA como una alternativa cuando no controlan síntomas con corticoides inhalados y un B2 adrenérgico de larga duración. Tres ETS recomiendan el uso de omalizumab en pacientes con AA severa no controlada; mientras que otra menciona que la evidencia, si bien soporta la eficacia de omalizumab, no es costo-efectiva para la realidad brasilera, por lo que deciden no incorporarla a la lista de medicamentos reembolsables.

***Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

a. Cuadro clínico

El asma alérgica (AA) se debe a la sobreexpresión de la inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a los alérgenos ambientales, como los ácaros, el polen y moho. La severidad del asma depende del tratamiento que se requiere para llegar al control de la enfermedad. En general, se define asma severa cuando se requiere el tratamiento de corticoides inhalados en altas dosis más un controlador secundario y/o corticoides sistémicos. El AA severa se puede definir como el pobre control de los síntomas a pesar de tratamiento estándar y eliminación de los factores (alérgenos) que provocan los síntomas.

b. Tecnología sanitaria

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humanizado derivado de ADN recombinante que se une selectivamente a la IgE. Al unirse a la IgE, forma complejos inmunes y disminuyendo el nivel de IgE libre en sangre, por lo tanto, disminuyendo los síntomas del AA.


OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de inclusión de la tecnología sanitaria omalizumab para asma alérgica moderada a severa.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS y COCHRANE; así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Académico y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de asma y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02


RESULTADOS

Se seleccionó una RS, tres GPC y cuatro ETS. No se encontraron evaluaciones económicas (EE) peruanas, ni de la región. Una RS Cochrane (2014) evaluó la eficacia y seguridad de omalizumab en asma de adultos y niños. Para pacientes con AA moderada o grave que recibían tratamiento con corticoides inhalados de altas dosis, el grupo que recibió omalizumab comparado con placebo experimentó menos exacerbación del asma (odds ratio [OR]: 0,55; IC95%: 0,42 a 0,60), mayor reducción de hospitalizaciones (OR: 0,16; IC95%: 0,06 a 0,42), probabilidad mayor de detener el uso de corticoides inhalados (OR: 2,50; IC95%: 2,00 a 3,13), y de la dosis diaria de corticoides inhalados (diferencia de medias ponderada [DMP]: -118 µg de dipropionato de beclometasona, IC95%: -154 a -84). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el número de participantes que dejaron o disminuyeron el uso de corticoides orales (OR: 1,18, IC95%: 0,53 a 2,63).

Los participantes tratados con omalizumab subcutáneo como complemento del tratamiento con corticoesteroides inhalados requirieron menos medicación de rescate (B2 agonistas) comparado con el grupo de placebo (diferencia de medias [DM]: -0,39 inhalaciones por día, IC95%: -0,55 a -0,24). Este beneficio se observó tanto en el subgrupo de AA moderado a grave (DM: -0,58, IC95%: -0,84 a -0,31) como asma grave (DM -0,30, IC95%: -0,49 a -0,10). Sin embargo, no se observó una diferencia significativa entre el omalizumab subcutáneo y el placebo en la frecuencia de medicación de rescate cuando los participantes recibían corticoides orales más corticoides inhalados. Se informaron significativamente menos eventos adversos graves en los participantes asignados a omalizumab subcutáneo que en los que recibieron placebo (OR: 0,72; IC95%: 0,57 a 0,91), pero se observaron más reacciones en el lugar de la inyección (5,6% con placebo frente a 9,1% con omalizumab).

Tres GPC de GINA (2018), Reino Unido (2016), y México (2013) coinciden en recomendar omalizumab en pacientes con AA como una alternativa cuando no controlan síntomas con corticoides inhalados y un B2 adrenérgico de larga duración. De manera similar, tres ETS de Perú (2017), Canadá (2016) y Reino Unido (2013), recomiendan el uso de omalizumab en pacientes con AA severa no controlada, por lo que se decide incorporar estas tecnologías en la lista de medicamentos reembolsables en sus respectivas instituciones. Por otro lado, una ETS de Brasil (2016) menciona que si bien la evidencia soporta la eficacia de omalizumab, éste no es costo-efectivo para la realidad brasilera; por lo que deciden no incorporarla a la lista de medicamentos reembolsables.


*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

CONCLUSIONES

Según la evidencia reportada en una RS de ensayos clínicos aleatorizados, existen beneficios en la mejora de la sintomatología y hospitalizaciones con omalizumab frente a placebo, en pacientes con AA que no han respondido a terapias que incluyen corticoides inhalados en altas dosis. Estos beneficios fueron encontrados tanto en niños como en adultos. El omalizumab se asocia a mayores probabilidades de disminuir o dejar de usar corticoides inhalados en estos pacientes, mientras no se encuentra esta asociación con respecto a corticoides orales. Las GPC y la mayoría de ETS seleccionadas coinciden en recomendar omalizumab en pacientes con AA severa; con excepción de una ETS brasilera, que no la recomienda por no considerarla costo-efectiva.

PALABRAS CLAVE: Asma, omalizumab, asma alérgica

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN


1.1 Cuadro clínico

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por diversos fenotipos inmunopatológicos y clínicos, en la que participan diferentes tipos de células inmunes e inflamatorias. Esta inflamación se asocia a hiperactividad y alteraciones en el flujo de aire bronquial provocando episodios de sibilancias, disnea y tos, especialmente en la noche o al inicio de la mañana. Se hacen distinciones entre el asma alérgica y no alérgica. El asma alérgica (AA) se debe a la sobreexpresión de la inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a los alérgenos ambientales, como los ácaros, el polen y moho (1). La severidad del asma depende del tratamiento que se requiere para llegar al control de la enfermedad. En general, se define asma severa cuando se requiere el tratamiento de corticoides inhalados en altas dosis más un controlador secundario y/o corticoides sistémicos (2). En el caso de AA severa, se puede definir como el pobre control de los síntomas a pesar de tratamiento estándar y eliminación de los factores (alérgenos) que provocan los síntomas (3).

Dependiendo del control de los síntomas, existen una serie de recomendaciones para el manejo del AA. En el caso del asma leve, muchos de los pacientes pueden controlar sus síntomas con B2 agonistas de corta acción. Si es que no se logra control de los síntomas con este tratamiento, se requieren la indicación de corticoides inhalados de dosis moderada con o sin B2 agonistas de larga duración (LABA, por sus siglas en inglés). El siguiente paso en el tratamiento es el uso de dosis altas de corticoides inhalados adicionando un antagonista de los receptores de leucotrienos. Finalmente, si no se logra el control con este tratamiento, se puede adicionar corticoides orales de forma continua. A pesar de llegar a este nivel de tratamiento, muchos pacientes persisten con síntomas y debido a la severidad, tienen mayor probabilidad de requerir hospitalizaciones. Una alternativa en pacientes con AA severa es omalizumab (3).

1.2 Tecnología sanitaria.

Omalizumab (Xolair®, Genentech Inc) es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humanizado derivado de ADN recombinante que se une selectivamente a la IgE. Al unirse a la IgE, forma complejos inmunes y disminuye el nivel de IgE libre en sangre (4).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02


La IgE es un anticuerpo que juega un papel clave en los mecanismos inmuno-inflamatorios que provocan el AA y otras patologías atópicas. En estos pacientes, las moléculas de IgE son sintetizadas por las células B y las células plasmáticas para después ser liberadas en el torrente sanguíneo. Posteriormente, las IgE se ligarán a receptores específicos en células del sistema inmune como los mastocitos y basófilos. Cuando existe la exposición a un alérgeno, este se liga a la porción Fab de la molécula de IgE localizada en la superficie de los mastocitos y basófilos estimulando su degranulación. Esta degranulación libera mediadores y citocinas que finalmente producen los síntomas y signos del AA (5). De esta forma, las terapias dirigidas a bloquear la acción de la IgE pueden resultar beneficiosas en el tratamiento de la enfermedad controlando los síntomas (4).

Omalizumab se administra por vía subcutánea y se indica en AA moderada a severa en mayores de seis años, en los cuales los síntomas no pueden ser controlados por corticoides inhalados. Además, los pacientes deben tener una prueba cutánea o de sangre confirmando que el asma es de origen alérgico. Omalizumab también se indica para urticaria crónica idiopática (4).

La presentación es en ampollas de administración subcutánea de 150 mg en 1,2 ml. En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) autorizó el uso de desde el 2009. Además, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos de América aprobó su uso en el año 2003 (6), mientras que la *European Medicine Agency* (EMA) la aprobó en el 2005 (7).

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de inclusión de omalizumab entre las tecnologías disponibles para el tratamiento de asma alérgica severa.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

III. METODOLOGÍA

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de omalizumab subcutáneo para el tratamiento de asma alérgica severa? (**Tabla 1**).


Tabla 1. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con asma bronquial alérgica severa (no responde a corticoides inhalados)
Intervención	Omalizumab
Comparador	Tratamiento estándar u otro esquema de tratamiento sin omalizumab
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mortalidad ➤ Calidad de vida ➤ Frecuencia de exacerbaciones clínicamente significativas ➤ Visitas a emergencia debido a enfermedad respiratoria ➤ Frecuencia de suspensión de corticoides inhalados ➤ Eventos adversos asociados al medicamento
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ensayos clínicos aleatorizados ❖ Revisiones sistemáticas ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de práctica clínica ❖ Evaluaciones de tecnología sanitaria ❖ Evaluaciones económicas

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, Cochrane, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Académico y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de asma y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2018 y sólo se

*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1.**

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

3.3 Selección de estudios


Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y RS de ECAs. Se seleccionó sólo RS que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por el *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)* (8). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos cinco años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de Perú o la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo, por un solo revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reportó de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement*) para el reporte de RS (9, 10).

3.4 Extracción de información

Un sólo revisor extrajo la información relevante de los artículos y documentos seleccionados.

*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

3.5 Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de las RS incluidas se evaluó por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (11). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

Se seleccionó una RS, tres GPC y cuatro ETS. No se encontraron EE peruanas ni de la región.

4.1 Resultados de eficacia

Si bien se encontraron RS posteriores, se decidió incluir la RS de Normansell et al., (12) 2014 debido a que presentaba mejor calidad metodológica y abarcaba más desenlaces relevantes. Además, al revisar las posteriores RS, no se incluyeron ECAs adicionales a ésta. Siguiendo la metodología descrita, se hizo una actualización de la búsqueda para asegurarnos que no existían ECAs posteriores no incluidos en la RS seleccionada.


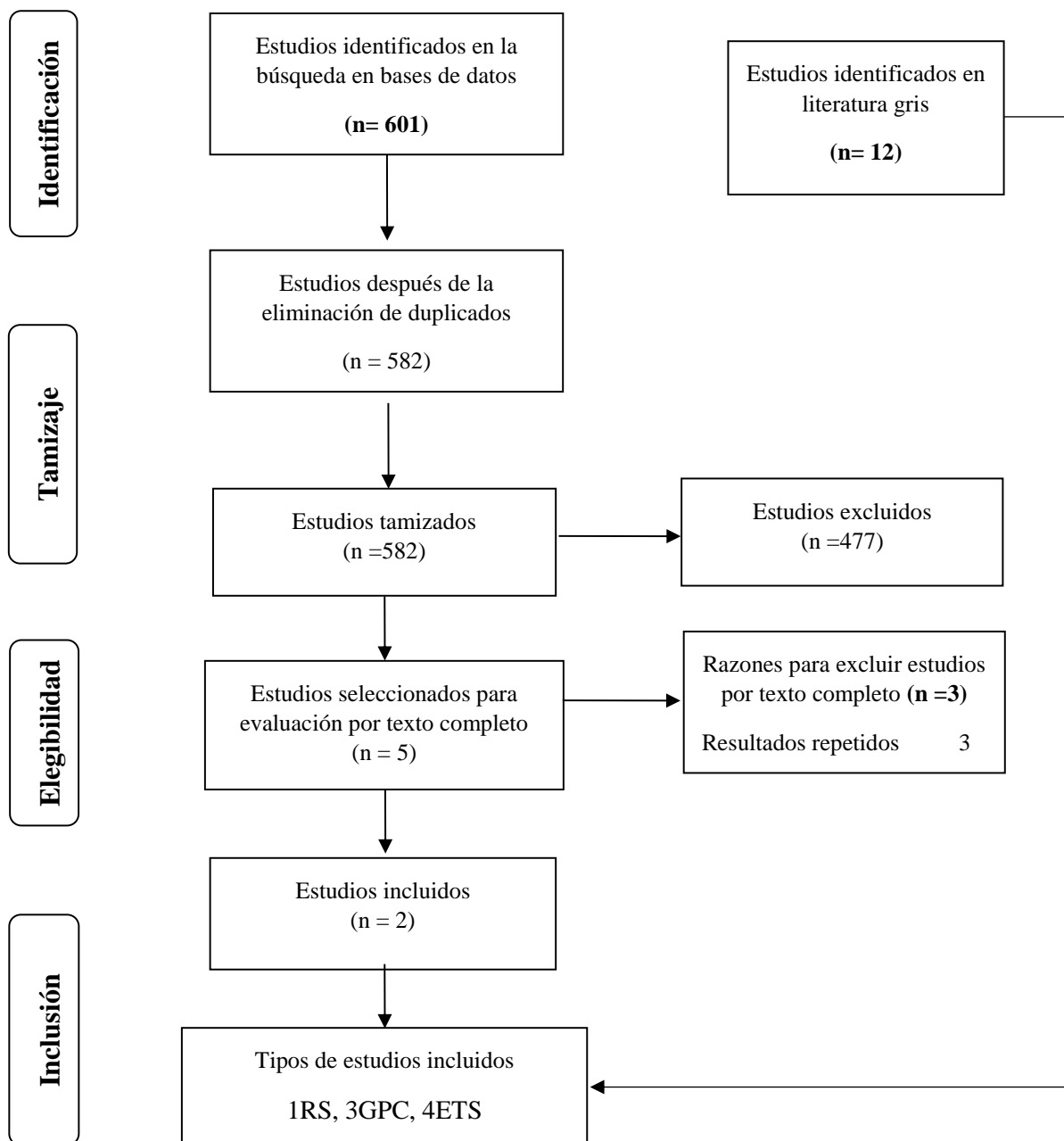

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Figura 1: Flujograma PRISMA de selección de estudios.



Tomado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Para pacientes con AA moderada o grave que recibían tratamiento con corticoides inhalados en altas dosis, se identificó una ventaja significativa en el grupo que recibió omalizumab subcutáneo comparado con placebo, con respecto a experimentar una exacerbación (odds ratio [OR]: 0,55; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 0,42 a 0,60; 10 estudios, 3 261 participantes), a la reducción de las hospitalizaciones (OR: 0,16; IC95%: 0,06 a 0,42; cuatro estudios, 1 824 participantes), y a detener el uso de corticoides inhalados en alta dosis (OR: 2,50; IC95%: 2,00 a 3,13). Los autores reportan también una reducción pequeña pero estadísticamente significativa de la dosis diaria de corticoides inhalados en el grupo que recibió omalizumab en comparación con los que recibieron placebo (diferencia de medias ponderada [DMP]: -118 µg de dipropionato de beclometasona, IC95%: -154 a -84). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre dichos grupos en el número de participantes que dejaron o disminuyeron el uso de corticoides orales (OR: 1,18; IC95%: 0,53 a 2,63).

Los participantes tratados con omalizumab subcutáneo como complemento del tratamiento con corticoides inhalados requirieron menos medicación de rescate (LABA, por sus siglas en inglés) comparado con el grupo de placebo (diferencia de medias [DM]: -0,39 inhalaciones por día, IC95%: -0,55 a -0,24; nueve estudios, 3524 participantes). Este beneficio se observó tanto en el subgrupo de AA moderado a grave (DM -0,58, IC95%: -0,84 a -0,31) como AA grave (DM -0,30, IC95%: -0,49 a -0,10). Sin embargo, no se observó una diferencia significativa entre el omalizumab subcutáneo y el placebo en la frecuencia de medicación de rescate cuando los participantes recibían corticoides orales e inhalados.


4.2 Resultados de seguridad

Normansell et al., reportaron significativamente menos eventos adversos graves en los participantes asignados a omalizumab subcutáneo que en los que recibieron placebo (OR: 0,72; IC95%: 0,57 a 0,91; 15 estudios, 5 713 participantes), pero se observaron más reacciones en el lugar de la inyección (5,6% con placebo frente a 9,1% con omalizumab) (12).

4.3 Guías de práctica clínica

En el año 2018, se publica una GPC de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) (13). En este documento se recomienda el uso de omalizumab en pacientes mayores de seis años con AA severa y elevados niveles de IgE que no han respondido a la terapia anterior o paso 4 (dos o más

*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

medicamentos controladores adicionando un medicamento aliviador). En el año 2016, la Sociedad Británica del Tórax publica una GPC de manejo de asma (14), en la cual recomienda el uso de omalizumab en pacientes que reciben altas dosis de corticoides, ya que podría disminuir la indicación de éstos. Finalmente, en el año 2013, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México elabora una GPC de manejo de asma en menores de 18 años (15). En este documento se menciona a omalizumab como una opción terapéutica en asma moderada o grave mal controlada; sin embargo, no se menciona la tecnología por sobre otra.


4.4 Evaluación de tecnologías sanitarias

En el año 2017, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social en Perú elabora una ETS para evaluar la eficacia y seguridad de omalizumab en niños y adolescentes con diagnóstico de AA severa no controlada (16). Después de evaluar la evidencia, se concluye que omalizumab es eficaz y seguro en pacientes con la condición descrita. Además, se menciona que hay consenso en las distintas GPC y ETS en recomendar la tecnología. Por todo esto, se recomienda incluir a la tecnología en el listado de medicamentos cubiertos por esta institución.

En el año 2016, el Comité Canadiense de Expertos en Drogas de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) evaluaron omalizumab para el tratamiento de AA moderada a severa (17). En este documento se recomienda la cobertura de omalizumab para adultos y adolescentes (de 12 años de edad a más) con AA persistente de moderada a grave que tengan una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalergeno perenne, sólo si los pacientes presentan incapacidad de uso, intolerancia o respuesta inadecuada a una combinación de LABA y corticoides inhalados, y al menos otro tratamiento alternativo reembolsado para el AA. Además, se menciona que este medicamento debe ser recetado por un médico con experiencia en el tratamiento del asma y que el precio debe reducirse.

En el año 2016, la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnología del Ministerio de Salud de Brasil, elabora una ETS para evaluar omalizumab para tratamiento de AA grave (18). A pesar de las evidencias científicas demostrar la eficacia del omalizumab en la reducción de exacerbaciones y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con AA grave no controlada a pesar del uso de media o alta dosis de corticoides inhalados y LABA, las evidencias científicas relacionadas con

*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

los beneficios del omalizumab en los pacientes con enfermedad más grave, que necesitan corticoides orales de forma continua o frecuente, todavía son limitadas. Además, los datos económicos presentados poseen limitaciones importantes en su construcción, pudiendo determinar una tecnología potencialmente poco costo-efectiva y de alto impacto presupuestario. En base a dichos hallazgos la institución decide no incorporar el omalizumab para el tratamiento del AA grave no controlada en pacientes que reciben corticoide inhalado asociado a LABA, en el listado de tecnologías reembolsables de Brasil.


Finalmente, en el año 2013 el Instituto de Salud del Reino Unido elabora una ETS para evaluar omalizumab para el tratamiento de asma severo persistente (3). En este documento se realiza una RS de la literatura disponible y se concluye que omalizumab reduce la incidencia de exacerbaciones clínicamente significativas en adultos y niños, con beneficios en otros resultados en adultos. Se menciona que existe evidencia limitada de omalizumab para la reducción de las exacerbaciones en pacientes que reciben corticoides orales o en la disminución de la necesidad de éstos. La evidencia en niños es más débil e incierta. Además, basado en una evaluación económica, se considera a la tecnología costo-efectiva para el contexto del Reino Unido.

4.5 Evaluaciones económicas

No se encontraron EE realizadas a nivel local o de la región Latinoamericana. Según el documento de solicitud de la presente ETS el costo unitario omalizumab es de 1 785 soles y el costo mensual promedio es de 3 570 soles. En este medicamento la duración del tratamiento depende de los síntomas y es a decisión del médico especialista.

V. CONCLUSIONES

- Según la evidencia reportada en la RS de ECAs seleccionada se muestra beneficios en la mejora de la sintomatología y hospitalizaciones con omalizumab versus placebo en pacientes con AA que no han respondido a terapias que incluyen corticoides inhalados en altas dosis. Estos beneficios fueron encontrados en niños y adultos.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- Omalizumab se asocia a mayores probabilidades de disminuir o dejar de usar corticoides inhalados en estos pacientes, mientras no se encuentra esta asociación con respecto a corticoides orales.
- Las GPC y la mayoría de ETS seleccionadas coinciden en recomendar la tecnología en pacientes con AA severa; con excepción de una ETS realizada en Brasil la cual no recomienda el uso de omalizumab por no considerarlo costo-efectiva.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, y seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados por el equipo de HAMPI: CONSULTORES EN SALUD. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.


VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.


*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02


IX. REFERENCIAS

1. Delimpoura V, Bostantzoglou C, Liu N, Nenna R. Novel therapies for severe asthma in children and adults. *Breathe* (Sheffield, England). 2018;14(1):59-62.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal*. 2014;43(2):343-73.
3. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment* (Winchester, England). 2013;17(52):1-342.
4. Medication Guide: XOLAIR® (OMALIZUMAB). Estados Unidos de America: Genentech página web oficial; 2018. Available from: <https://www.gene.com/patients/medicines/xolair>.
5. Girón Cáliz K, Huerta López J. Uso de anticuerpo monoclonal anti-IgE en pacientes pediátricos con asma alérgica. Revisión cualitativa de la bibliografía. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2007;16(1).
6. Xolair (R) Omalizuman for subcutaneous use. Estados Unidos de America: Food and Drug Administration; 2003. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/omalgen062003LB.pdf.
7. Ficha Técnica o resumen de las Características del Producto: Omalizumab. Europa: European Medical Agency (EMA); 2005. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xolair-epar-product-information_es.pdf.
8. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of reviews of Effects (DARE). The University of York. 2002;6(2).
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000100.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j4008.

*Omalizumab para pacientes con asma bronquial grave
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 23-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

12. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(1):Cd003559.
13. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Global Initiative for Asthma; 2018. Available from: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
14. British guideline on the management of asthma. Reino Unido: British Thoracic Society; 2016. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/>.
15. Diagnóstico y manejo de Asma en menores de 18 años de edad en el primer y segundo nivel de atención. Mexico: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2013. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/009_GPC_Asmamenor18a/SS_009_08_EyR.pdf.
16. Eficacia y seguridad de omalizumab en niños y adolescentes con diagnóstico de asma alérgica severa no controlada. Perú: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. EsSalud; 2017. Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_042_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf.
17. Omalizumab. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0457_complete_Xolair_Resub-May_19_16.pdf.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

**ANEXO 1
ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA**

Tabla 1.1 Estrategias de búsqueda en bases de artículos.

Fuentes de Búsqueda	Estrategia	Número de documentos
PubMed	(Allergic asthma[tiab] OR Persistent allergic asthma[tiab] OR Ige Response Underlying Allergic Asthma and Rhinitis[tiab] OR Immunoglobulin E, Basic Level of, in Serum[tiab] OR Respiratory hypersensitivity[tiab]) AND (omalizumab [MeSH] OR omalizumab[tiab] OR Xolair[tiab]) Filtro: Systematic Reviews	522
	Filtro: Randomized Control Trials, Clinical Trials	61
Lilacs	tw:(allergic asthma) AND tw:(omalizumab) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")	8
Cochrane	omalizumab	1

Tabla 1.2 Estrategias de búsqueda en literatura gris.

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
TRIPDATABASE, GOOGLE SCHOLAR	“omalizumab”, “xolair”, “allergic asthma”, “persistent allergic asthma”, “asma alérgica persistente“, “health technology assessment”, “economic evaluation”, “clinical guidelines”, “health coverage”, “evaluación de tecnología sanitaria”, “guía de práctica clínica”, “cobertura de salud”