



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° 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DE OMALIZUMAB EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIAGNÓSTICO DE ASMA ALÉRGICA SEVERA NO CONTROLADA



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 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. Jessica Beltrán Puerta – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
5. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
7. Gladys América Castilla Barrios – Médico Neumólogo Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
8. Erik Mario Salas Salas – Médico Neumólogo Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
9. Guillermo Marcial Bernaola Aponte – Médico Neumólogo Pediatra, 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 producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de omalizumab en niños y adolescentes con diagnóstico de asma alérgica severa no controlada. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°042-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------|---|
| AGREE | Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Valoración de Guías para Investigación y Evaluación) |
| BTS/SIGN | British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú |
| EA | Evento adverso |
| EAS | Eventos Adversos Serios |
| ECA | Ensayo Controlado aleatorizado |
| EMR | Estudios del mundo real |
| ETS | Evaluación de Tecnología Sanitaria |
| FDA | (US) Food and Drug Administration |
| GINA | Global Initiative for Asthma |
| GPC | Guías de Práctica Clínica |
| IETS | Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud |
| MA | Meta – Análisis |
| MINSA | Ministerio de Salud |
| NICE | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NGC | <i>The National Guideline of Clearinghouse</i> |
| PICO | Población, Intervención, Comparación, Desenlaces |
| RAR | Reducción absoluta del riesgo |
| RRR | Reducción relativa del riesgo |
| RS | Revisión Sistemática |



CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| I. RESUMEN EJECUTIVO | 5 |
| II. INTRODUCCIÓN | 7 |
| A. ANTECEDENTES..... | 7 |
| B. ASPECTOS GENERALES..... | 8 |
| C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES | 10 |
| III. METODOLOGÍA | 13 |
| A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA | 13 |
| B. TERMINOS DE BUSQUEDA..... | 13 |
| C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD | 14 |
| IV. RESULTADOS | 15 |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA | 16 |
| B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA..... | 18 |
| I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA | 18 |
| II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA..... | 23 |
| III. REVISIONES SISTEMÁTICAS | 25 |
| IV. ESTUDIOS PRIMARIOS | 28 |
| V. DISCUSION | 33 |
| VI. CONCLUSIONES | 36 |
| VII. RECOMENDACIONES | 37 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 38 |
| IX. ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO..... | 42 |



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El asma es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias. Clínicamente se define por la presencia de síntomas como disnea recurrente, sibilantes, tos y opresión torácica además de limitación variable del flujo aéreo espiratorio. La severidad del asma se determina retrospectivamente según el nivel de tratamiento requerido para controlar los síntomas y las exacerbaciones. Así, por ejemplo, el asma severa corresponde a aquellos pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de recibir tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada, y que presentan más de dos episodios de exacerbaciones al año que requieren corticoides orales. El asma alérgica es uno de los fenotipos de asma severa más frecuente, en donde las exacerbaciones son desencadenadas por alérgenos y se debe a mecanismos mediados por Inmunoglobulina E (IgE).
- A nivel global, la prevalencia de asma varía entre 20% a 25%, y en Latino América, menos del 5% de la población asmática corresponde a pacientes con asma no controlada. Además, el asma no controlada contribuye aproximadamente al 80% de los costos de atención por la enfermedad, pues es un factor de riesgo para exacerbaciones que requiere hospitalización y atención por emergencia. En el Perú, se estima que la prevalencia de los síntomas de asma varía entre 20% a 30% en niños. Asimismo, se estima que, en el Perú los síntomas compatibles con asma severa varían de 5% a 14% en adolescentes entre 13 a 15 años. Es así que, el asma es altamente prevalente durante la infancia y se asocia a morbilidad significativa.
- El tratamiento actual de niños y adolescentes con asma severa en EsSalud corresponde a altas dosis de corticoides inhalados, agonistas beta-2 de acción prolongada, y antagonista de receptores de leucotrienos. Sin embargo, existe una proporción de pacientes con asma alérgica severa que no logra el control de la enfermedad a pesar del tratamiento con estas alternativas. Estos pacientes con asma severa no controlada presentan episodios de exacerbación, que pueden llegar a ser muy frecuentes, durante los cuales reciben adicionalmente corticoides orales como terapia de rescate.
- Si bien EsSalud cuenta con corticoides orales como una alternativa para el tratamiento de exacerbaciones de asma, estos no son considerados una opción de primera línea para el tratamiento de mantenimiento de la condición, ni su uso se respalda en evidencia de calidad. Adicionalmente, el uso de corticoides orales frecuente o continuo se encuentra asociado a efectos secundarios a largo plazo que impactan negativamente en el crecimiento y la salud de niños y adolescentes, por lo que, es necesario contar con un tratamiento de mantenimiento que permita controlar la condición y disminuir la frecuencia de exacerbaciones, y con ello la necesidad de uso de corticoides orales. Por lo mencionado, es necesario evaluar la eficacia y seguridad de otras alternativas de tratamiento para niños de 6 a 12 años y adolescentes de 12 a 18 años con asma alérgica severa no controlada que



permitan lograr el objetivo de reducir la frecuencia de exacerbaciones y el uso de corticoides orales.

- En el presente dictamen se expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad de omalizumab como terapia complementaria comparado con terapia estándar más placebo, en niños de 6 a 12 años y adolescentes mayores de 12 a 18 años con asma alérgica severa no controlada, es decir, que no responden al tratamiento estándar correspondiente al escalón 4 del Global Initiative for Asthma (GINA).
- Así, las guías de práctica clínica internacionales presentan recomendaciones homogéneas con respecto al uso de omalizumab en niños y adolescentes. En ese sentido, tanto GINA, como British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN) e Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS) recomiendan omalizumab en pacientes mayores de 6 años con asma alérgica severa que no logran el control de la enfermedad a pesar de tratamiento con las alternativas correspondientes al escalón 4 del GINA.
- En cuanto a los ensayos clínicos incluidos, estos mostraron que omalizumab es más eficaz que placebo en la reducción de exacerbaciones y en la disminución del uso de corticoides. Con respecto a la seguridad, los ensayos aleatorizados mostraron que el uso de omalizumab es seguro en este grupo etario. La evidencia proveniente de los ensayos se considera de calidad metodológica adecuada y corresponde a dos ensayos clínicos aleatorizados fase III controlados por placebo en niños de 6 a 12 años con asma alérgica moderada a severa; un ensayo aleatorizado fase III controlado por placebo en niños de 6 a 20 años con asma alérgica moderada a severa.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI aprueba el uso de omalizumab en niños de 6 a 12 años y adolescentes de 12 a 18 años con asma alérgica severa y niveles altos de IgE, no controlada; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

En el presente dictamen se expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad de omalizumab como terapia complementaria comparado con terapia estándar más placebo, en niños de 6 a 12 años y adolescentes mayores de 12 a 18 años con asma alérgica severa no controlada; es decir, que no responden al tratamiento estándar correspondiente al escalón 4 del GINA. Así, de acuerdo con la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Guillermo Bernaola Aponte, médico neumólogo pediatra, de la Red Prestacional Rebagliati, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico omalizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Red Prestacional Rebagliati:

| | |
|---|---|
| P | Población: Niños > de 6 años con diagnóstico de asma no controlada con corticoides inhalados, broncodilatadores de acción larga y antileucotrienos |
| I | Intervención: Omalizumab dosis según peso corporal y niveles de IgE séricos, vía subcutánea cada 2 semanas o cada 4 semanas |
| C | Comparador: no hay comparador disponible para el grupo etario |
| O | Desenlaces clínicos primarios: Mejorar la calidad de vida Lograr control de la enfermedad Reducción de Crisis asmática y hospitalizaciones Disminución dosis de corticoides inhalados Disminución de morbilidad |

La PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador del IETSI, en conjunto con los médicos neumólogos pediatras, Dr. Guillermo Bernaola Aponte, Dr. Erik Salas Salas, Dr. Julio Cesar Arbulú Velez, y la Dra. Gladys Castillo Barrio; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

| | |
|---|---|
| P | Población: Paciente ≥ 6 años y ≤ 18 años con diagnóstico de asma alérgica severa que no responden al 4to escalón del GINA |
| I | Intervención: Omalizumab* |
| C | Comparador: Tratamiento estándar** |
| O | Desenlaces clínicos primarios: Disminución del uso de corticoides*** Disminución del número de hospitalizaciones / visitas a emergencia Disminución del número de exacerbaciones Calidad de vida VEF1 Eventos adversos |

*Como tratamiento complementario al tratamiento estándar (i.e. altas dosis de corticoides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y antileucotrienos).

**Tratamiento incluido dentro del petitorio farmacológico que el paciente recibe actualmente: Altas dosis de corticoides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y antileucotrienos.

*** Inhalados y/u orales.

B. ASPECTOS GENERALES

El asma es una enfermedad crónica heterogénea de las vías respiratorias con diferentes procesos de enfermedad subyacentes. Clínicamente el asma se caracteriza por obstrucción reversible e hiperreactividad de las vías respiratorias y síntomas como disnea recurrente, sibilantes, tos y opresión torácica. La severidad del asma se determina retrospectivamente según el nivel de tratamiento requerido para controlar los síntomas y las exacerbaciones. En ese sentido, el asma severa corresponde a aquellos pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de recibir tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados y agonistas beta-2 de acción larga, y que presentan más de dos episodios de exacerbaciones al año que requieren corticoides orales. En los casos de asma severa, el tratamiento puede orientarse de acuerdo a "fenotipos de asma", que son grupos con características clínicas y fisiopatológicas similares. El fenotipo más frecuente es el asma alérgica, en la cual las exacerbaciones son desencadenadas por alérgenos y se debe a mecanismos mediados por inmunoglobulina E (IgE). Así, el presente dictamen se enfoca en pacientes niños y adolescentes con asma alérgica severa no controlada.

El asma alérgica empieza en la infancia y se encuentra asociado a antecedentes familiares de enfermedad alérgica como eccema, rinitis alérgica, o alergia a medicamentos o alimentos. Después de la exposición inicial a un alérgeno, se produce IgE específica para dicho alérgeno. Luego, tras mayor exposición al alérgeno, la IgE es reconocida por las células inflamatorias a través de sus receptores específicos para su porción Fc (fragmento cristalizante), estimulado su degranulación, lo que a su vez conlleva a la liberación de mediadores pro-inflamatorios (por ejemplo, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas, etc). Se ha estimado que más del 50% de las personas con asma no controlada tienen asma alérgica mediada por IgE y que a mayor



nivel de IgE circulante a alérgenos comunes mayor riesgo de admisión por emergencia. Por todo ello, la IgE tiene un rol central en el desarrollo del asma alérgica y, por lo tanto, los pacientes con asma alérgica podrían beneficiarse del tratamiento que tiene como blanco a la IgE.

El asma es una enfermedad de alta prevalencia durante la infancia, que se asocia a morbilidad significativa. A nivel global, la prevalencia de asma varía entre 20 a 25%, y un estudio en Latino América donde participó Perú, encontró que menos del 5% de la población asmática corresponde a pacientes con asma severa controlada (Neffen et al. 2005). Los pacientes con asma no controlada presentan mayor riesgo de hospitalización y admisiones a la emergencia. Por ello, se estima que la atención de pacientes con asma no controlada contribuye al 80% de los costos económicos relacionados al asma. En el Perú, no se conoce la prevalencia de asma en la infancia con exactitud, sin embargo, se estima que la prevalencia de los síntomas compatibles con asma varía entre 20% a 30% en niños ("WHO | Bronchial Asthma" 2017). Asimismo, se estima que los síntomas compatibles con asma severo varían de 5% a 14% en adolescentes peruanos entre 13 a 15 años (Robinson et al. 2012). Es así que, en nuestro contexto el asma es altamente prevalente durante la infancia, asociada morbilidad significativa y a mayor uso de recursos de salud.

De acuerdo con la guía de práctica clínica (GPC) de la Global Initiative for Asthma (GINA), los objetivos del manejo del asma a largo plazo son alcanzar un buen control de los síntomas, y reducir al mínimo el riesgo futuro de presentar exacerbaciones, la limitación fija del flujo aéreo y los efectos adversos del tratamiento. Sin embargo, es necesario buscar un equilibrio entre los objetivos del manejo de la enfermedad y los potenciales efectos secundarios derivados de la administración de medicamentos necesarios para obtener el control total del asma. Por lo que antes de dar un nuevo medicamento el médico tratante debe estar seguro de que el paciente tiene una buena adherencia al tratamiento, adecuada técnica inhalatoria y eliminar factores precipitantes. El enfoque de escalonamiento terapéutico, el cual es utilizado en las recomendaciones internacionales, se refiere a clasificar la severidad de la enfermedad, iniciar con el escalón más apropiado para el nivel inicial de la enfermedad y control temprano del asma. Además, de mantener el escalón por el tiempo que sea necesario y realizar una reducción escalonada de la terapia cuando el control es bueno ("2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention" 2017).

Los corticoides inhalados son el tratamiento de control de primera línea para alcanzar los objetivos del tratamiento del asma en niños y adolescentes. Los agonistas beta-2 de acción prolongada no se recomiendan como monoterapia para el control del asma, si se decide utilizarlos debe ser siempre en combinación con corticoides inhalados. Se recomienda el uso de agonistas beta-2 de acción prolongada exclusivamente en aquellos niños mayores de 5 años que ya estén en tratamiento con corticoides inhalados a dosis moderada a alta y que no hayan obtenido un buen nivel de control de asma ("2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention" 2017).

El tratamiento actual en pacientes niños y adolescentes con asma severo en EsSalud corresponde a altas dosis de corticoides inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada, y antagonistas de receptores de leucotrienos. Sin embargo, una proporción



de pacientes con asma alérgica severa no responden a corticoides inhalados en altas dosis más un agonista beta-2 de acción prolongada y a los antileucotrienos. Estos pacientes con asma no controlada presentan episodios de exacerbación, que pueden llegar a ser frecuentes. Durante dichos episodios reciben corticoides orales, lo que representa una preocupación para los médicos especialistas de la institución, dado que el uso frecuente de corticoides orales en dicha población se encuentra asociado a efectos secundarios a largo plazo.

Por lo que, es necesario evaluar la eficacia y seguridad del uso de otras alternativas de tratamiento que permitan alcanzar el control de la enfermedad en esta población. Así, en el presente dictamen se evalúa la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad de omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, como terapia complementaria comparado con terapia estándar más placebo, en niños de 6 a 12 años y adolescentes mayores de 12 a 18 años con asma alérgica severa no controlada, es decir, que no responden al tratamiento estándar correspondiente al escalón 4 del GINA.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, recombinante humanizado derivado de ADN. Omalizumab se une específicamente a la IgE circulante y bloquea su unión con el receptor IgE de alta afinidad (FcRI) ubicados en la superficie de los mastocitos y basófilos, interrumpiendo la cascada inflamatoria. Al inhibir la unión se interfiere con la síntesis y liberación de mediadores de la respuesta alérgica (por ejemplo, leucotrienos, citocinas, quimiocinas).

Omalizumab se administra sólo por vía subcutánea. Siendo las dosis (mínima de 75mg y la máxima de 375 mg) y frecuencia de la dosis (cada 2 o 4 semanas), que dependerá del nivel de IgE y del índice de masa corporal. En ese sentido, se debe determinar la dosis (mg) y la frecuencia de acuerdo al nivel de IgE sérico (IU/ml) medidos antes del inicio de tratamiento y el peso corporal (kg). Cabe resaltar que, los niveles de IgE permanecerán elevados durante el tratamiento hasta por lo menos un año después de la suspensión del mismo, por lo que las pruebas de control de IgE no se deberían usar para guiar el ajuste de la dosis. La continuidad del tratamiento se deberá basar en la evolución periódica de la severidad y nivel de control del asma ("LABEL - 103976s5225Ibl.Pdf" 2017).

De acuerdo a las advertencias que se encuentran en la etiqueta, la administración exclusiva de este medicamento es donde se esté preparado para manejar cuadros de anafilaxis potencialmente fatales y donde se pueda observar a los pacientes por un período apropiado de tiempo después de la administración. Asimismo, advierte sobre efectos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los datos de seguridad provienen del estudio EXCELS (estudio observacional de 5 años de seguimiento). Adicionalmente, en ensayos clínicos controlados se observó mayor frecuencia de tumores malignos en los pacientes que recibieron omalizumab, en comparación con placebo (0.5 versus 0.2%).



Por otro lado, omalizumab no debe usarse en episodios agudos de broncoespasmo o status asmático. Asimismo, no se deben discontinuar los corticoides de manera abrupta. En caso el paciente presente fiebre, artralgia y rash (i.e. enfermedad del suero) se debe suspender el tratamiento con omalizumab ("LABEL - 103976s5225lbl.Pdf" 2017).

En relación a los eventos adversos más frecuentes asociados al uso de omalizumab, se encuentran las reacciones en el sitio de inyección (45%), infecciones virales (23%), infecciones del tracto respiratorio alto (20%), sinusitis (16%), cefalea (15%), faringitis (11%). Otros eventos reportados incluyen dolor generalizado, fatiga, artralgia, mialgia, mareos, dolor de oído, trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza, fracturas, prurito, dermatitis y alopecia. Se ha reportado un aumento en la incidencia de infección parasitaria por helmintos. Se han reportado infecciones virales, eosinofilia sistémica como el síndrome de Churg-Strauss, anafilaxia potencialmente mortal con broncoespasmo, hipotensión, síncope, urticaria, angioedema de la garganta o la lengua, tos, opresión torácica. Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir luego de la primera dosis, a los 4 días o hasta después de un año. Asimismo, se han reportado reacciones de enfermedad del suero, trombocitopenia grave.

Específicamente en niños de 6 a 12 años, los eventos adversos más comunes ($\geq 3\%$) son la nasofaringitis, cefalea, pirexia, dolor abdominal, faringitis estreptocócica, otitis media, gastroenteritis viral y epistaxis ("LABEL - 103976s5225lbl.Pdf" 2017).

De acuerdo a la Food and Drug Administration (FDA), omalizumab cuenta con aprobación en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años. La aprobación para niños mayor igual a 6 años es reciente (Julio 2016). La aprobación comercial es para pacientes con asma moderado a severo que tengan un test cutáneo o un test sanguíneo perenne a un aeroalergeno y cuyos síntomas estén inadecuadamente controlados con corticoides inhalados ("LABEL - 103976s5225lbl.Pdf" 2017).

De acuerdo a la European Medicines Agency (EMA), omalizumab está aprobado como una terapia complementaria en adultos, adolescentes y niños (6 a 12 años) con asma alérgica severa, que tengan una función pulmonar reducida. Así como síntomas diurnos y despertares nocturnos, y que cuenten con exacerbaciones severas de asma, a pesar de alta dosis de corticoides inhalados, más un agonista beta-2 de acción prolongada inhalado.

De acuerdo con la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo omalizumab, como se detalla a continuación:

Tabla N° 01: Registro Sanitario de Omalizumab – DIGEMID

| Registro sanitario | Principio activo (Nombre) | Composición | Forma farmacéutica | Precio unitario ¹ |
|--------------------|---------------------------|-------------|--------------------|------------------------------|
| BE00638 | Omalizumab (Xolair®) | 150 mg | Inyectable | 1,785 |

¹EsSalud



Con relación al costo asociado al uso de omalizumab, considerando que la dosis mínima de acuerdo con los niveles de IgE y el índice de masa corporal es de 225mg y que la dosis máxima es de 375mg, se estimó que el costo del medicamento por una sola dosis varía entre S/ 3,570 y S/ 5,355. Asimismo, el costo por 6 meses de tratamiento cada dos semanas oscilaría entre S/ 42,840 y S/ 64,260 por paciente y por 6 meses de tratamiento una vez al mes oscilaría entre S/ 21,420 y S/ 32,130 por paciente.

Los médicos especialistas en neumología pediátrica, Dr. Guillermo Bernaola Aponte, Dr. Erik Salas Salas, Dr. Julio Cesar Arbulú Velez, y la Dra. Gladys Castillo Barrio del Hospital Nacional Rebagliati Martins, quienes corresponden a un centro de referencia nacional, estiman una prevalencia anual de 5 a 10 pacientes pediátricos con asma alérgica severa no controlada con indicación de recibir tratamiento adicional al tratamiento estándar.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de omalizumab para el tratamiento de asma alérgica severa no controlada. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), The Cochrane Library, National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando agencias que desarrollan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y especializados en neumología como GINA y la British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN).

B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados. Términos de búsqueda:

- Población: Asma severo; asma severo alérgico
- Intervención: Omalizumab, rhuMAb-E25, rhu-Mab or Xolair

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

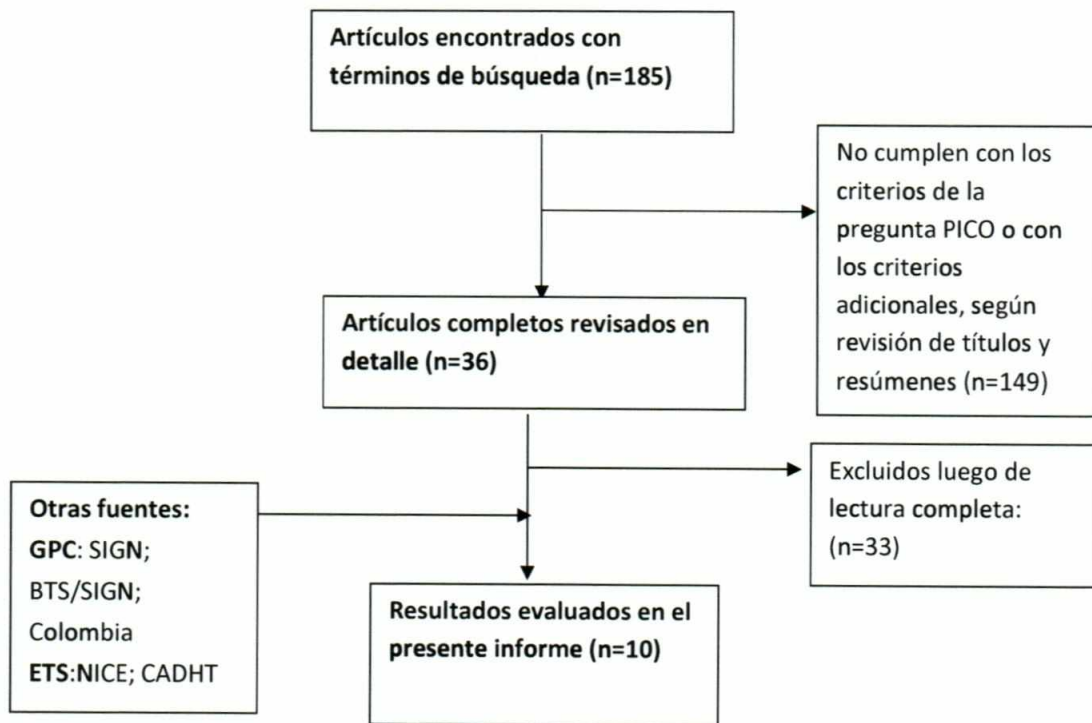
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente dictamen.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada eficacia y seguridad de omalizumab en niños y adolescentes con asma alérgica severa no controlada.

Se expondrá la evidencia de eficacia y seguridad del uso de omalizumab con respecto a placebo en niños de 6 a 12 años y adolescentes mayores de 12 a 18 años con asma alérgica severa.

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- GINA 2017 ("2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention" 2017).
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud - IETS (Sistema General De Seguridad Social en Salud 2013).
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN) – "SIGN 153: British guideline on the management of asthma"(British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2016).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- ICON (Papadopoulos et al. 2012). No se incluyó por no encontrarse actualizado.
- Expert Panel Report ("Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma--Summary Report 2007 - Asthsumm.Pdf"). No se incluyó por no encontrarse actualizado.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- CADTH 2015 "Omalizumab Treatment for Adults and Children with Allergic Asthma: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines"
- NICE 2013 ("Omalizumab for Treating Severe Persistent Allergic Asthma | Guidance and Guidelines | NICE" 2013)



Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Norman G et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2013 Nov. No se incluyó debido a que se trata de una evaluación económica que no necesariamente es transferible al contexto nacional.
- Walker S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6–11 years. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, University of York, York, UK. (Walker et al. 2011). No se incluyó por no encontrarse actualizado.
- Walker S, Burch J, McKenna C, Wright K, Griffin S, Woolacott N. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6-11 years. Health Technol Assess. 2011 May. No se incluyó por no encontrarse actualizado.

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Corren J et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. (Corren et al. 2017).
- Normansell R et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review (Normansell et al. 2014).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Gustavo J. Rodrigo & Hugo Neffen. 2015 Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents (Rodrigo and Neffen 2015). La evidencia incluida en esta revisión sistemática se encuentra descrita en la sección de descripción de la evaluación de la evidencia del presente dictamen.
- Lai T et al. Corrigendum: Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. (Lai et al. 2015b, 2015a). La evidencia incluida en esta revisión sistemática se encuentra descrita en la sección de descripción de la evaluación de la evidencia del presente dictamen (Fe de erratas y artículo original).
- Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ, Rodríguez-Martínez CE. Principal findings of systematic reviews for chronic treatment in childhood asthma (Castro-Rodríguez, Rodrigo, and Rodríguez-Martínez 2015). No incluido por no tener acceso a publicación.



- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review(Rodrigo, Neffen, and Castro-Rodriguez 2011). No incluido porque de la población de 6 a 12, sólo incluyen a Milgrom y Lanier.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19. No incluido por no encontrarse actualizado.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2004. No incluido por no encontrarse actualizado.



Estudios primarios:



Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Milgrom H et al 2001- "Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab)" (Milgrom et al. 2001).
- Lanier B et al. 2009 "Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. (Lanier et al. 2009).
- Busse WW et al. 2011 "Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. (Busse et al. 2011).



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

Global Initiative for Asthma Report, 2017 – "Global Strategy for Asthma Management and Prevention" ("2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention" 2017)

Esta GPC de la Global Initiative for Asthma (GINA, por sus siglas en inglés) corresponde a la versión actualizada para el año 2017, que se realiza con el objetivo de formular recomendaciones sistematizadas y basadas en la evidencia para el diagnóstico, evaluación y tratamiento del asma. El grupo GINA es una red de trabajo conformada por individuos y organizaciones de salud pública que buscan diseminar información sobre la atención de pacientes con asma y proveer un mecanismo para la traducción de la evidencia científica en una mejoría de la atención del asma. El primer reporte se publicó en el 2002 y desde entonces se actualiza anualmente.

En relación a la metodología, el grupo elaborador realiza anualmente una exhaustiva actualización de búsqueda de la literatura de acuerdo a los términos de búsqueda y filtros

establecidos por su comité científico. Luego se realiza un análisis crítico de la evidencia encontrada, y se evalúa si es que ésta tiene un impacto en las recomendaciones GINA. De requerir modificaciones, éstas se realizan por consenso por el comité en pleno. La elaboración de las recomendaciones se realiza de acuerdo con la metodología propia del grupo GINA. Para la versión del 2017, la búsqueda de la literatura identificó 304 publicaciones siendo evaluadas 66 publicaciones incluyendo ECAs y RS-MA. Cabe mencionar que ninguna de las modificaciones en las recomendaciones en la versión 2017 conciernen al grupo etario considerado en el presente dictamen.

En relación con el tratamiento del asma alérgica severa mediado por IgE en pacientes de 6 años a más que no responden al escalón 4 de tratamiento, es decir, que se encuentran en el escalón 5 de tratamiento, el grupo GINA recomienda adicionar anti-inmunoglobulina E (anti-IgE) al tratamiento; es decir, omalizumab (Evidencia A²). Específicamente, se menciona que los pacientes de 6 años a más con asma alérgica severa con niveles elevados de IgE se beneficiarían del tratamiento con omalizumab (Evidencia A¹). En cuanto al uso de corticoides orales, GINA sólo hace especificaciones en relación al grupo etario de adultos (Evidencia D³), recalcando además que este tratamiento se encuentra asociado a eventos adversos significativos (Evidencia B⁴). La evidencia que sustenta las recomendaciones de uso de omalizumab proviene de una RS del grupo Cochrane del 2014 (Normansell et al. 2014) y una RS de Rodrigo GJ et al (Rodrigo, Neffen, and Castro-Rodriguez 2011). El grupo GINA no expone el análisis crítico de dicha evidencia, sin embargo, de acuerdo a lo explicado en la sección metodológica, el uso de esta evidencia para la recomendación resulta de una rigurosa selección y evaluación de la evidencia por el comité de la GPC.

La GPC GINA se incluyó en el presente dictamen por ser referencia a nivel internacional y porque se basa en la mejor evidencia disponible identificada mediante un proceso exhaustivo y continuo de búsqueda de la literatura. Siendo relevante para la pregunta PICO del presente dictamen, de acuerdo con la GPC GINA, el tratamiento con omalizumab sería el único recomendado para los pacientes de 6 a más con asma alérgica moderada a severa no controlada con tratamiento correspondiente al escalón 4. Si bien la GPC menciona a los corticoides orales como una alternativa de agente controlador, esta recomendación se da únicamente en adultos, no se menciona su uso en niños ni adolescentes, y se trata de una recomendación basada en evidencia de bajo nivel.

² La evidencia A corresponde a ECAs y meta-análisis donde el cuerpo de evidencia es grande y de buena calidad. Esto quiere decir que existen varios ECAs, bien diseñados, con buen número de participantes, o los meta-análisis son consistentes para la población de la recomendación.

³ La evidencia D corresponde a un consenso del panel de expertos. Esta categoría se emplea únicamente cuando se considera importante brindar alguna guía, pero no se cuenta con el respaldo de evidencia científica correspondiente a ninguna de las otras categorías (i.e. Evidencia A, B o C). El consenso del panel se basa principalmente en experiencia clínica.

⁴ La evidencia B corresponde a ECAs y meta-análisis, aunque existe un cuerpo de evidencia limitado. Las limitaciones de la evidencia se pueden reflejar en pocos ECAs, pequeños, en poblaciones diferentes a la población de la recomendación, o con resultados inconsistentes.



IETS, 2013 - "Guía de Práctica Clínica Para El Diagnóstico, Atención Integral y Seguimiento de Niños y Niñas Con Diagnóstico de Asma"(Sistema General De Seguridad Social en Salud 2013)

La GPC elaborada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, tuvo como objetivo formular recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico y manejo del asma en niños y adolescentes menores de 18 años.

Con relación a la metodología, la GPC actualiza y amplía las recomendaciones (i.e. adaptación) de guías de atención integral publicadas anteriormente por la Sociedad Británica de Tórax (BTS, por sus siglas en inglés), y el programa nacional de educación y prevención de asma (NAEPP, por sus siglas en inglés). Adicionalmente, algunas preguntas fueron respondidas de novo mediante revisiones sistemáticas por la existencia de evidencia adicional y por la falta de aplicabilidad para el medio colombiano.

Específicamente con relación a omalizumab, la GPC colombiana recomienda su uso como terapia complementaria a la terapia combinada en niños mayores de 6 años que tienen asma alérgica mediada por IgE y asma severa sin un adecuado control de la enfermedad con la combinación de dosis altas de corticoides inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada (Grado de recomendación: B⁵). Además, la GPC sugiere administrar omalizumab sólo en centros especializados con experiencia en la evaluación y el manejo de pacientes con asma severa y de difícil manejo, debido al riesgo de anafilaxis.

De acuerdo con esta guía, el uso de omalizumab está recomendado en adultos y niños mayores de 6 años que tienen sensibilidad demostrada a aeroalergenos, con la siguiente indicación: pacientes que utilizan altas dosis de corticosteroides inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada, que tienen deterioro de la función pulmonar, que son sintomáticos con exacerbaciones frecuentes y que tienen alergia como una causa importante de su asma. Asimismo, de acuerdo a la GPC, omalizumab es la única terapia complementaria que cuenta con evidencia de ensayos clínicos que muestran eficacia adicional a la de los corticoides inhalados a altas dosis más adrenérgicos β_2 de acción prolongada en pacientes con asma alérgica grave persistente (Humbert et al. 2005; Solèr et al. 2001).

La evidencia que sustenta la recomendación proviene de una revisión sistemática con meta-análisis (Rodrigo, Neffen, and Castro-Rodriguez 2011), en la que dos estudios incluían pacientes pediátricos de 5 a 12 años con asma severa persistente moderada a grave y seis estudios que incluían a pacientes a partir de los 12 años. De acuerdo con la GPC, la revisión de esta evidencia sugiere que omalizumab es eficaz para disminuir las

⁵Grado de Recomendación B: Evidencia que incluye estudios calificados como RS de alta calidad de estudios de casos y controles o cohorte, directamente aplicables a la población blanco y que muestren coherencia en sus resultados, o evidencia extrapolada de estudios calificados como RS y MA de ECAs.

exacerbaciones y reducir la terapia con corticoides, sin efectos secundarios relevantes a corto plazo.

Con relación a la seguridad, la GPC refiere que se han descrito reacciones secundarias, como anafilaxis y urticaria con el uso de omalizumab, siendo que la mayoría de casos ocurre después de las tres primeras dosis, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquiera de las dosis administradas. Se ha reportado también dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección en 20% de los pacientes.

Adicionalmente, la GPC colombiana recomienda el uso de corticoides orales (en tabletas o jarabe) para el escalón 5 del tratamiento de asma (i.e. pacientes con asma no controlada en el escalón 4 con dosis altas de corticoides inhalados y un agonista beta 2 de acción prolongada, antileucotrienos o teofilina)⁶, como uso continuo o frecuente para alcanzar el control. Sin embargo, esta recomendación se basa únicamente en opinión de expertos, en comparación con la recomendación del uso de omalizumab, la cual se encuentra respaldada por revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados de fase III. Asimismo, la GPC recalca que el tratamiento con corticoides orales debe intentar controlar el asma utilizando la dosis más baja posible, dado que el uso de corticoides sistémicos a largo plazo (i.e. más de tres meses) o cursos frecuentes (tres o cuatro por año) están en riesgo de presentar efectos secundarios sistémicos.

La GPC colombiana ha sido tomada en cuenta por su rigurosidad metodológica. Además, con respecto a la relevancia de la pregunta PICO del presente dictamen, la GPC colombiana recomienda el uso de omalizumab como terapia complementaria en pacientes con asma alérgica severa no controlada con medicamentos del escalón 4. Esta recomendación responde directamente a la pregunta PICO de interés del dictamen. Adicionalmente la GPC refiere que corresponde a la única alternativa terapéutica cuya eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de este tipo de pacientes.

British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN) – “SIGN 153: British guideline on the management of asthma”(British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2016)

La GPC británica ha sido elaborada por la Sociedad Británica de tórax (BTS, por sus siglas en inglés) y por la Red Intercolegial Escocesa de Guías (SIGN, por sus siglas en inglés), con el objetivo de emitir recomendaciones basadas en la evidencia sobre las buenas prácticas en el manejo del asma, incluyendo recomendaciones para adultos, adolescentes y niños. Esta versión 2016 corresponde a una actualización luego de una revisión completa de la versión del 2014.

⁶Grado de Recomendación: Recomendación basada en la mejor práctica clínica del grupo que desarrolla la guía.



Las recomendaciones sobre el manejo terapéutico del asma están gradadas y la evidencia que sustenta la recomendación ha sido evaluada por el grupo elaborador. Las recomendaciones y la evidencia han sido divididas por grupos etarios de 5 a 12 años y adolescentes mayores de 12 años. La GPC ha sido elaborada bajo la metodología SIGN.

En cuanto a omalizumab, la GPC lo considera como un tratamiento complementario, en niños de 6 a más está indicado en aquellos que reciben dosis altas de corticoides inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada que tienen una función pulmonar alterada, son sintomáticos con ataques frecuentes de asma y tienen alergia como una causa importante de su asma (Recomendación B++). La evidencia que sustenta esta recomendación proviene de tres revisiones sistemáticas (Normansell et al. 2014; Rodrigo, Neffen, and Castro-Rodríguez 2011; Norman et al. 2013) que encontraron reducción en las exacerbaciones de asma en pacientes con asma alérgica moderada o severa que recibieron omalizumab en comparación con placebo, y que recibían corticoides orales o inhalados. Asimismo, las RS encontraron que más pacientes con omalizumab comparado con placebo suspendieron el uso de corticoides.

La GPC resalta que, debido al riesgo de anafilaxia, omalizumab sólo debe administrarse en un centro de atención médica bajo supervisión médica directa. Omalizumab administrado por inyección subcutánea puede reducir la carga de esteroides para el paciente sin aumentar el riesgo de eventos adversos. Omalizumab administrado por inyección subcutánea puede considerarse en pacientes con una carga alta de esteroides. El tratamiento con omalizumab sólo debe iniciarse en centros especializados con experiencia en la evaluación y tratamiento de pacientes con asma grave y difícil.

La GPC recomienda que se use la dosis más baja de corticoides inhalados posible para lograr el control del asma. La GPC refiere que el uso de corticoides inhalados de dosis media o alta puede estar asociada con efectos secundarios sistémicos, incluyendo fallo del crecimiento y supresión suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal clínica se ha identificado en un pequeño número de niños tratados con dosis altas de corticoides inhalados. La GPC refiere que, si bien el uso de corticoides inhalados puede estar asociado con efectos adversos, si se realiza un ajuste cuidadoso de la dosis de corticoides inhalados, este riesgo probablemente será compensado por el beneficio para reducir la necesidad de múltiples prescripciones de corticoides orales. Pues, de acuerdo a la GPC, el uso continuo y a largo plazo de corticoides orales se prescribe con el objetivo de controlar el asma con las dosis más bajas posibles de medicación, en pacientes con asma muy severo que no controlan con dosis altas de corticoides inhalados, y en quienes también se ha probado agonistas de larga duración, antagonistas de leucotrienos o teofilinas. Sin embargo, los pacientes con corticoides a largo plazo (por ejemplo, más de tres meses) o que requieren cursos frecuentes (por ejemplo, de tres a cuatro por año) están en riesgo de efectos secundarios sistémicos.



ii. Evaluaciones de tecnología sanitaria

CADTH 2015 "Omalizumab Treatment for Adults and Children with Allergic Asthma: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines" (Omalizumab Treatment for Adults and Children with Allergic Asthma: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines, CADTH 2015)

Esta ETS corresponde a un reporte de respuesta rápida del CADTH, que está basado en una revisión no sistemática de la literatura, realizada con el objetivo de proveer un resumen de la mejor evidencia disponible con relación a la efectividad clínica, la costo-efectividad y a las recomendaciones en las GPC identificadas del uso de omalizumab.

De acuerdo con CADTH, la evidencia de revisiones sistemáticas sugiere que el tratamiento con omalizumab disminuye el riesgo de exacerbaciones en pacientes con asma alérgica moderada a severa inadecuadamente controlada por terapias estándar, aunque menciona que existe menos evidencia en niños. Dependiendo del umbral Omalizumab fue encontrado costo-efectivo en algunos estudios y en otros no. La guía recomienda omalizumab para el tratamiento de asma alérgica persistente confirmado por IgE como terapia complementaria en pacientes de 6 años o más que necesitan tratamiento continuo o frecuente con corticoides orales.

La evidencia en relación a la efectividad clínica de omalizumab proviene de tres revisiones sistemáticas (Norman et al. 2013, 2013; Normansell et al. 2014; Lai et al. 2015b). Asimismo, incluye a la GPC de SIGN y una ETS de NICE, las cuales también se incluyen en el presente dictamen.

Con relación al medicamento de intervención de nuestra pregunta PICO, el reporte CADTH concluye que el uso de omalizumab se asocia a una reducción clínicamente significativa de las exacerbaciones de asma y hospitalizaciones, a una reducción del uso de corticoides inhalados y a una mejoría de los síntomas de asma comparado con placebo o con el tratamiento estándar en pacientes mayores de 12 años. Mientras que en niños de 6 a 11 años solo encontraron que había una reducción en la tasa de exacerbaciones con el uso de omalizumab comparado con placebo, no habiendo diferencia en el resto de los desenlaces.

NICE 2013 ("Omalizumab for Treating Severe Persistent Allergic Asthma | Guidance and Guidelines | NICE" 2013)

La descripción y análisis crítico de la ETS de NICE se encuentra extensamente detallado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 068-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 en donde se evaluó la eficacia y seguridad de omalizumab en pacientes adultos con asma alérgica persistente severa no controlada con el tratamiento estándar optimizado. En el presente dictamen sólo se expondrán los puntos clave con respecto a la población pediátrica y adolescente (i.e. ≤ 18 años).



El grupo NICE recomienda omalizumab como medicamento complementario al tratamiento estándar como una opción de tratamiento para pacientes asma alérgico severo persistente, mediado por IgE, en pacientes ≥ 6 años, que requieran uso continuo o frecuente de corticoides orales (i.e. 4 o más cursos en el año previo) y solo si el patrocinador realiza el descuento acordado. El tratamiento estándar optimizado se definió como tratamiento con buena adherencia documentada que incluye corticoides inhalados en altas dosis, agonistas beta-2 de acción prolongada, antagonistas de leucotrienos, teofilina y corticoides orales.

El grupo NICE identificó once ECAs para la evaluación de la eficacia de omalizumab comparado con placebo, de los cuales uno de los ECAs incluía población de 6 a 11 años (estudio IA-05 realizado en población europea con un subgrupo de niños), otro ECA incluía población de 6 a 20 años (Busse et al), y el resto de los estudios se realizó en población adulta. Adicionalmente, mencionan estudios observacionales (Deschildre et al. 2010 y Brodliet et al). Los estudios de Busse et al, Deschildre et al, y Brodliet et al son descritos en las secciones de revisiones sistemáticas y estudios primarios.

En el estudio IA-05 todos los niños tomaban 500 μg o más de fluticasona inhalada o el equivalente más un beta-agonista de acción prolongada, adicionalmente la mayoría de los niños recibió un antagonista de leucotrienos. El desenlace principal fue la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas. Los resultados del estudio IA-05 mostraron que, en el subgrupo de niños, el 74% del grupo de omalizumab respondieron al tratamiento con una valoración de bueno o excelente a la semana 52 comparado con 64.5% en el grupo placebo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 1.15, 95% CI 0.95 to 1.39). En cuanto a la tasa de exacerbaciones totales (i.e. VEF1 $< 60\%$ del predicho) en el subgrupo de niños, si se observó un beneficio estadísticamente significativo comparada con placebo (0.42 versus 0.63; razón de tasas de 0.662, 95% CI 0.441 to 0.995). No hubo diferencias en la frecuencia de hospitalizaciones y atenciones por emergencia en la población total del estudio IA-05.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, el grupo NICE recomienda el uso de omalizumab en niños de 6 años a más, con asma alérgico severo mediado por IgE que no responde a tratamiento estándar y que requiere el uso de corticoides orales de uso frecuente o continuo. La recomendación se basa en que omalizumab ha mostrado ser más efectivo en tratamiento del asma severo alérgico persistente en comparación con el tratamiento estándar sólo. Sin embargo, cabe resaltar que la aprobación de NICE se encuentra condicionada a la disponibilidad del descuento acordado con el patrocinador. Además, NICE recalca que el asma severa no controlado puede disminuir significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus familias, por lo que el omalizumab representaría una respuesta a una necesidad en dicha población.



iii.Revisiones sistemáticas

Corren J. et al (2017)- Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review (Corren et al. 2017)

Corren J et al. realizaron esta revisión sistemática con el objetivo de sintetizar la evidencia en cuanto a la eficacia y seguridad de omalizumab proveniente de ECAs y de estudios del mundo real (EMR) en cuanto a la atención de niños con asma moderado a severo.

Los estudios incluidos en la RS evaluaron pacientes menores de 18 años con asma, que fueron publicados entre enero del 2003 y octubre del 2016. En total se identificaron cinco EMR(Campbell, Wofford, and Knutsen 2008; Deschildre et al. 2013; Odajima et al. 2015; Steiss et al. 2012; Brodlie et al. 2012) y 3 ECAs (Milgrom et al. 2001; Lanier et al. 2009; Busse et al. 2011). Los desenlaces evaluados en la RS fueron tasa de exacerbaciones, índices espirométricos, cambios en el uso de la medicación de asma, y nivel de control del asma.

Disminución del uso de corticoides

En dos ECAs (Milgrom et al. 2001; Busse et al. 2011) y tres EMR(Brodlie et al. 2012; Deschildre et al. 2013; Odajima et al. 2015), el uso de corticoide inhalados se redujo significativamente en pacientes que usaban omalizumab en comparación con placebo. Así, Milgrom et al. encontraron que la mediana del porcentaje de cambio de la dosis de corticoide inhalados fue de -66.7% en el grupo placebo versus -100% en el grupo de omalizumab ($p=0.001$). Adicionalmente, Milgrom et al., encontraron que el 55% de los niños tratados con omalizumab y que se encontraban bien controlados con corticoides inhalados eran capaces de discontinuar el uso de corticoides inhalados completamente en comparación con 39% en el grupo placebo ($p=0.004$). Lanier et al., encontraron que el porcentaje de cambio de dosis de corticoides inhalados fue de 2% en el grupo placebo versus 4% en el grupo de omalizumab ($p=0.004$). Busse et al., encontraron que hubo una reducción de la media de la dosis de corticoides inhalados de 14% ($p<0.001$). Brodlie et al. encontraron que la mediana de la dosis de corticoides orales era de 20mg antes del tratamiento con omalizumab y de 5mg después de la semana 16 de tratamiento con omalizumab ($p<0.0001$). Deschildre et al. encontraron una reducción de la media de la dosis diaria de corticoides inhalados de 30% al final del primer año de tratamiento con omalizumab con respecto al basal (703 $\mu\text{g}/\text{día}$ versus 481 $\mu\text{g}/\text{día}$; $p<0.0001$). Asimismo, al final del primer año el 46.7% de los pacientes redujo la dosis de corticoides inhalados en $\geq 50\%$ (valor p no reportado), y 63.0% al final del segundo año de tratamiento con omalizumab. El 100% (6 de 6 pacientes) suspendieron el uso de corticoides orales por completo (valor p no reportado). Odajima et al. encontraron una reducción de 13.2% de la media de la dosis diaria de corticoides inhalados (valor p no reportado) al final de 24 semanas de tratamiento.



Disminución del número de hospitalizaciones/ visitas a emergencia/ visitas no programadas

El tratamiento con omalizumab redujo el uso de recursos en salud, incluyendo menor número de hospitalizaciones, visitas a emergencia y visitas médicas no programadas. Busse et al., encontraron que la frecuencia de hospitalizaciones a las 48 semanas de tratamiento fue significativamente menor en pacientes tratados con omalizumab comparado con placebo (1.5 vs 6.3%, diferencia -4.7 IC 95% -0.86 a -0.9%; $p=0.02$) (Busse et al. 2011). Milgrom et al. encontraron que el número de consultas médicas no programadas fue significativamente menor en pacientes tratados con omalizumab comparado con placebo (0.15 vs 5.35 $p=0.001$) (Milgrom et al. 2001). Deschildre et al., encontraron que después del primer año de tratamiento con omalizumab en pacientes con asma alérgica severa, la proporción de pacientes que requerían hospitalización se redujo de 44% a 6.7% y las admisiones al hospital se redujeron en 88.5%. Odajima et al., encontraron que la media del número de hospitalizaciones debido al asma se redujo significativamente de 1.33 por paciente-año a 0.29 por paciente-año (reducción de 78.2%; $p<0.001$).

Disminución del número de exacerbaciones

La tasa anual de exacerbaciones fue evaluada en los tres ECAs (Milgrom et al. 2001; Lanier et al. 2009; Busse et al. 2011) incluidos en esta RS y en tres EMR (Deschildre et al. 2013; Odajima et al. 2015; Steiss et al. 2012). Para la RS una exacerbación se definió en términos generales como el empeoramiento de los síntomas severos de manera que sea necesario el uso de corticoides orales o un incremento de la dosis de corticoides inhalados. Milgrom et al. encontraron que la tasa de exacerbaciones fueron 0.42 por pacientes en el grupo de omalizumab versus 2.71 en el grupo placebo ($p<0.001$) a la semana 28. Lanier et al. encontraron que la tasa de exacerbaciones fue de 0.78 por paciente comparado con 1.36 por pacientes ($p<0.001$) a la semana 52 de seguimiento. Busse et al. encontraron que el 30.3% de los pacientes en el grupo de omalizumab presentaron exacerbaciones comparado al 48.8% ($p<0.001$) a la semana 52. Deschildre et al. encontraron una tasa de exacerbaciones de 1.25 por paciente durante el segundo año de tratamiento con omalizumab comparado con 0.22 por paciente durante el año previo ($p <0.0001$) a la semana 52 de seguimiento. Odajima et al. encontraron una disminución de la tasa de exacerbaciones de 1.25 versus 0.22 por paciente-año ($p<0.001$). Steiss et al. encontraron un rango de 2 a 6 por paciente por año antes del tratamiento comparado con un rango de 0 a 3 exacerbaciones por pacientes por año después de un año de tratamiento (valor p no reportado). En general, la tasa anual de exacerbaciones fue significativamente más baja después de 6 meses a 2 años de tratamiento con omalizumab en ambos ECAs y EMR.

Calidad de Vida

En dos ECAs (Milgrom et al. 2001; Busse et al. 2011) se redujo el número de días de ausentismo a la escuela (valor p no reportado).



VEF1

En los ECAs no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el VEF1 entre los grupos de omalizumab y placebo a las 24 a 48 semanas de tratamiento. Sin embargo, la evidencia del mundo real demostró mejoría en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) en cuanto al porcentaje del predicho en pacientes tratados con omalizumab, esta diferencia fue estadísticamente significativa en tres EMR (Brodie et al. 2012; Deschildre et al. 2013; Campbell, Wofford, and Knutsen 2008). Brodie et al, encontraron un aumento de la mediana del VEF1 de 1800 mL al inicio a 2100 mL a la semana 16 de tratamiento en pacientes menores de 12 años ($p=0.0058$). Deschildre et al, encontraron una mejoría de la media del porcentaje del predicho del VEF1 de 4.9% (IC 95% 0.69% - 9.19%; $p=0.023$). Campbell et al, mostraron un aumento del porcentaje del predicho de 71% (basal) a 81% después del tratamiento con omalizumab ($p=0.0004$).

Seguridad

Los desenlaces de seguridad medidos en los cinco EMR (Campbell, Wofford, and Knutsen 2008; Deschildre et al. 2013; Odajima et al. 2015; Steiss et al. 2012; Brodie et al. 2012) no mostraron nuevos eventos de seguridad y mostraron que omalizumab es bien tolerado. Las reacciones adversas más comunes en niños de 6 a 12 años en los ECAs fueron nasofaringitis, cefalea, pirexia, dolor abdominal, faringitis estreptocócica, otitis media, gastroenteritis viral, epistaxis. Los EMR no identificaron hallazgos nuevos o inesperados.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, los autores de la RS concluyen que los ECAs proveen evidencia sólida sobre la eficacia y seguridad del uso de omalizumab como tratamiento complementario en niños de 6 a 18 años con asma alérgica persistente severa, y que los EMR apoyan los hallazgos en niños y adolescentes con características similares a los pacientes que se manejan en la práctica clínica diaria.

Normansell R et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review (Normansell et al. 2014).

Esta revisión sistemática del grupo Cochrane se realizó con el objetivo de evaluar los efectos de omalizumab versus placebo en el tratamiento del asma en adultos y niños. Cabe resaltar que la descripción y análisis crítico de la RS de Normansell et al. se encuentra extensamente detallada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de tecnología Sanitaria N° 068-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 en donde se evaluó la eficacia y seguridad de omalizumab en pacientes adultos con asma alérgica persistente severa no controlada con el tratamiento estándar optimizado. En el presente dictamen sólo se expondrán los puntos clave con respecto a la población pediátrica y adolescente (i.e. <18 años).

Con respecto a los participantes pediátricos, la RS Cochrane recalcó que Milgrom et al. encontraron una reducción de la mediana de la dosis de corticoides inhalados del 100%



en el grupo de omalizumab comparado con 66.7% en el grupo placebo ($p= 0.001$). Asimismo, la RS refiere que uno de los ECAs de niños el 2.2% abandonó el tratamiento debido a dolor o miedo a las inyecciones y por urticaria leve a moderada. Aunque, en el grupo placebo 1.8% de los niños también abandono el tratamiento por dolor o miedo a las inyecciones (Milgrom et al. 2001). Finalmente, la RS resalta que se requiere confirmación de los efectos encontrados en población pediátrica, especialmente debido que usan inyecciones subcutáneas frecuentes que podrían afectar la adherencia al tratamiento.

Esta RS responde de manera indirecta nuestra pregunta PICO de interés, pues solo dos ECAs incluidos se enfocaron en la población pediátrica de 5 a 12 años (Milgrom et al. 2001; Lanier et al. 2009; $n=962$) y uno en población de 6 a 18 años (Busse et al. 2011). Cabe resaltar que, estos tres ensayos serán descritos en la sección de estudios primarios. El resto corresponde a ECAs donde se evalúan pacientes adultos, aunque también incluyen participantes adolescentes en una mínima proporción (~6%-8%). Sin embargo, ha sido incluida por ser una revisión Cochrane de rigurosa metodología y de buena calidad. Con respecto a la población pediátrica, la RS encontró que el uso de omalizumab se encuentra asociado a una reducción de la dosis de corticoides inhalados.

iv. Estudios primarios

Milgrom H et al 2001- "Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab)" (Milgrom et al. 2001)

Milgrom et al., realizaron un ECA, doble ciego, controlado con placebo con el objetivo de evaluar la seguridad, efectos sobre el uso de corticoides e impacto en las exacerbaciones del omalizumab en el tratamiento de niños con asma.

El ECA incluyó 334 pacientes de 6 a 12 años, con asma alérgico moderado a severo, que requerían tratamiento con corticoides inhalados. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a omalizumab cada 2 a 4 semanas ($n=225$) o a placebo ($n=109$).

Los pacientes incluidos en el estudio fueron cambiados a dosis equivalentes de beclometasona durante la fase inicial (i.e. run-in) y las dosis fueron ajustadas para mantener el control de asma obtenido con el tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir omalizumab ($n=225$) o placebo ($n=109$) por vía subcutánea a dosis basadas en el peso corporal y el nivel inicial de IgE (i.e. $0.016\text{mg/kg/IgE[IU/m3L]}$ por 4 semanas). Las dosis iniciales de beclometasona (168 a 420ug/d) se mantuvieron estables por 16 semanas, luego se redujeron durante las siguientes 8 semanas a la mínima dosis efectiva y se mantuvieron estables por las 4 últimas semanas restantes.

Disminución del uso de corticoides

La reducción en la mediana de la dosis corticoide inhalado en el grupo de omalizumab fue de 100% comparado con 66.7% en el grupo placebo. Además, los corticoides



inhalados se suspendió completamente en 55% de los participantes del grupo de omalizumab comparado con 39% en el grupo de beclometasona.

Exacerbaciones

La incidencia y frecuencia de exacerbaciones de asma que requerían tratamiento con el doble de dosis de beclometasona o corticoides orales sistémicos fue más baja en el grupo de omalizumab. La diferencia de tratamiento fue estadísticamente significativa en la fase de reducción de corticoides. Durante la cual menor número de participantes en el grupo de omalizumab tenían episodios de exacerbaciones de asma (18.2% versus 38.5%), y el número de episodios por paciente fue menor que con placebo (0.42 vs 2.72). Cinco exacerbaciones de asma que requirieron hospitalización ocurrieron en el grupo placebo. A la semana 16 omalizumab tuvo menos exacerbaciones comparado con placebo (0.18 vs. 0.32; rate ratio: 0.58; 95% CI: 0.35, 0.96) al igual que a la semana 28 de tratamiento (0.38 vs. 0.76; rate ratio: 0.50; 95% CI: 0.36, 0.71).

Síntomas de asma

Hubo cambios muy pequeños en las escalas de síntomas, no hubo diferencia entre grupos.

Espirometría

Hubo cambios muy pequeños en las mediciones, no hubo diferencia entre grupos.

Medicación de rescate

El uso de medicación de rescate fue considerablemente menor en el grupo de omalizumab comparado con el requerimiento basal. Este cambio con respecto a la línea de base fue significativamente mejor en el grupo de omalizumab.

Calidad de vida

En relación al ausentismo escolar fue menor en el grupo de omalizumab comparado con el grupo placebo.

Visitas médicas no programadas

Se observó menor número de visitas no programadas, siendo significativamente menor en el grupo de omalizumab comprado con placebo (0.15 vs 5.35).

Seguridad

En general, los autores del estudio consideraron que omalizumab fue bien tolerado. No se observaron eventos adversos serios relacionados al tratamiento. La frecuencia y tipo de EA fue similar en el grupo de omalizumab con respecto al grupo placebo, siendo la mayoría leves o moderados. El 4% de los pacientes en el grupo de omalizumab presentó urticaria comparado al 0.9% en el grupo placebo.

Con respecto a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, el ECA mostró que omalizumab es seguro en el tratamiento de niños de 6 a 12 años con asma y que es eficaz en la reducción del uso de corticoides inhalados y de la incidencia de las exacerbaciones. Sin embargo, cabe recalcar algunas diferencias con respecto a la



población de nuestra pregunta PICO de interés. Los pacientes que recibían agonistas beta-2 de acción prolongada fueron excluidos del ECA, por lo que, la población incluida en el ECA corresponde a pacientes con menor grado de severidad que los pacientes planteados en la pregunta PICO de interés. En ese sentido, este ECA corresponde a evidencia indirecta para el presente dictamen, sin embargo, se tomó en cuenta por ser uno de los tres únicos ensayos clínicos que estudian a la población pediátrica y porque además corresponde a la evidencia utilizada para la aprobación comercial del omalizumab en niños mayores de 6 años.



Lanier B et al. 2009 "Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. (Lanier et al. 2009)

Lanier et al. realizaron un ECA, doble ciego, controlado con placebo con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de omalizumab en niños con asma persistente alérgica moderado a severo con control inadecuado a pesar de tratamiento con dosis media o alta de corticoides inhalados con o sin medicaciones controladoras.



El ECA incluyó a 627 pacientes entre 6 a 12 años con asma alérgico moderado a severo mediado por IgE, no controlado a pesar de recibir dosis media de corticoides inhalados. En ese sentido, la mayoría de los pacientes se encontraban utilizando otros medicamentos controladores del asma (i.e. 67% usaba agonistas beta-2 de acción prolongada; 37% usaba antileucotrienos y 1% usaba corticoides orales de mantenimiento). Se excluyeron a los pacientes que usaban corticoides sistémicos, antagonistas beta, anticolinérgicos e inmunosupresores por otras razones diferentes al asma, o si tenían alguna otra enfermedad pulmonar. Niveles elevados de IgE secundario a otra causa que no fueren asma alérgica, cáncer de pulmón, electrocardiograma anormal, y exámenes de laboratorio clínicamente anormales.



Los participantes fueron aleatoriamente asignados a recibir omalizumab (n=421) o placebo (n=206), y se les siguió por 24 semanas para la evaluación del desenlace principal y por 52 semanas para la evaluación de los desenlaces secundarios. La eficacia se analizó en 576 pacientes, mediante un análisis por intención a tratar modificado, debido a que fue necesario excluir a todos los pacientes provenientes de dos centros de investigación por incumplimiento de las buenas prácticas clínicas. El desenlace principal fue la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas de asma (i.e. las exacerbaciones que requerían doblar el uso de corticoides inhalados o el uso de corticoides orales).

Exacerbaciones

Durante las 24 semanas, omalizumab redujo la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas de asma comparado con placebo (0.45 vs 0.64; p=0.007), mostrando un RR de 0.69 (0.53-0.90), lo que equivale a una reducción de la tasa de exacerbaciones de 31% con el uso de omalizumab versus 43% con placebo (p<0.001). A las 52 semanas de seguimiento, la reducción de la tasa de exacerbaciones se mantuvo significativa (0.78 versus 1.36; p<0.001), lo que equivale a una reducción de 43% (RR 0.57; IC 95% 0.45 -

0.73). Se realizó un análisis estratificando por uso de agonistas beta-2 de acción prolongada, donde se encontró a las 52 semanas de seguimiento, que hubo una reducción significativa en las exacerbaciones de asma tanto en los que usaban beta-agonistas (RR 0.56; IC 95% 0.42-0.74) como en los que no usaban beta-agonistas (RR 0.58; IC 95% 0.39-0.88).

Seguridad

A las 52 semanas, omalizumab tuvo un perfil de seguridad aceptable sin diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos comparado con placebo. La incidencia de los eventos adversos serios fue mayor en el grupo placebo que en el grupo de omalizumab (4% versus 8%; $p < 0.05$). No se identificaron nuevos eventos adversos a los reportados previamente en población adolescente y adulta.

Con respecto a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, el ECA mostró que omalizumab es eficaz en la reducción del uso de corticoides inhalados y de la incidencia de las exacerbaciones clínicamente significativas y que es seguro y bien tolerado en niños de 6 a 12 años con asma alérgico moderado a severo, no controlado a pesar de dosis moderadas a altas de corticoides inhalados. Con respecto a la población de interés de nuestra pregunta PICO, el ECA incluye niños con asma moderada, aunque la mayoría de los niños si se encontraba recibiendo beta agonista de acción prolongada y/o antileucotrienos y a pesar de ello no controlaban la enfermedad. Específicamente en el caso de uso de beta agonistas de acción prolongada, a largo plazo (i.e. 52 semanas de seguimiento) tanto los pacientes que usaban beta agonista de acción prolongada como los que no, mostraron una reducción de las tasas de exacerbaciones clínicamente significativas, por lo que, los resultados de este ECA podrían extrapolarse a nuestra población de interés.

Busse WW et al. 2011 "Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. (Busse et al. 2011)

Busse et al. realizaron un ECA, doble ciego, controlado con placebo, de grupo paralelo, multicéntrico, con el objetivo de evaluar la efectividad de omalizumab, comparado con placebo, como terapia complementaria, en pacientes de 6 a 20 años con asma alérgico persistente.

El ECA incluyó a 419 participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir omalizumab ($n=208$) o placebo ($n=211$). Los sujetos incluidos eran niños y adolescentes, urbanos, con asma moderada a severa, no controlada a pesar de tratamiento de control de largo plazo. Adicionalmente los pacientes incluidos presentaban prueba cutánea de alergia positiva y niveles de IgE entre 30 y 1300 IU/mL. El desenlace principal fue número de días con síntomas de asma. Los desenlaces secundarios incluían exacerbaciones (i.e. necesidad de uso de corticoides sistémicos, hospitalizaciones, o ambos), dosis de corticoides inhalados, medidas espirométricas, y control de asma.



Uso de corticoides

El uso de omalizumab redujo significativamente las dosis de corticoides inhalados ($p < 0.001$) y de agonistas beta-2 de acción prolongada ($p = 0.003$).

Exacerbaciones

La proporción de participantes que tuvo una o más exacerbaciones en el grupo de omalizumab fue de 30.3% comparado con placebo 48.8% ($p = 0.001$), y el porcentaje de hospitalizados por asma fue de 1.5% en el grupo de omalizumab, comparado con 6.3%, en el grupo placebo ($p = 0.02$).

Número de días con síntomas de asma

Los resultados del ECA mostraron que omalizumab reducía significativamente el número de días con síntomas de asma, de 1.96 a 1.48 días en un intervalo de dos semanas, lo que equivale a una reducción del 24.5% ($p = 0.001$).

Con respecto a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, el ECA mostró que omalizumab como terapia complementaria mejora el control de asma, reduciendo las exacerbaciones y el uso de medicación de control del asma, incluyendo corticoides inhalados, en niños, adolescentes y jóvenes de zonas urbanas con asma alérgico no controlado. Con respecto a la población de interés de nuestra pregunta PICO, el ECA incluye niños, adolescente y jóvenes con ~53% a 55% en tratamiento controlador equivalente a escala 4 o superiores (i.e. asma severa de acuerdo definición descrita en el ECA), por lo que, los resultados de este ECA podrían extrapolarse a nuestra población de interés.



V. DISCUSION

El presente dictamen expone la evidencia que evalúa la eficacia y seguridad de omalizumab como terapia complementaria comparado con terapia estándar más placebo, en pacientes niños de 6 a 12 años y adolescentes de 12 a 18 años con asma alérgica severa no controlada a pesar de recibir tratamiento estándar, de acuerdo al escalón 4 de GINA. A la fecha (Setiembre 2017), se han identificado tres GPC (GINA 2017, SIGN 2016 e IETS 2013), dos ETS (CADTH 2015 y NICE 2013), dos RS (Corren et al. 2017; Normansell et al. 2014), y tres ECAs (Milgrom et al. 2001; Lanier et al. 2009; Busse et al. 2011). Además, se identificaron también ensayos clínicos aleatorizados que incluyen tanto adolescentes desde los 12 años como población adulta (>18 años), cuya evidencia es considerada en el presente dictamen; sin embargo, estos no se han descrito al detalle debido a que la eficacia y seguridad de omalizumab en adultos ya ha sido evaluada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°068-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.

Las GPC internacionales identificadas (GINA, SIGN e IETS) presentan recomendaciones homogéneas con respecto al uso de omalizumab en asma severa. Así, GINA recomienda el uso de omalizumab como terapia complementaria en pacientes de 6 años o más con asma alérgica severa que no presenten respuesta a los medicamentos correspondientes al escalón 4 en la escala de tratamiento, siendo omalizumab la única alternativa recomendada por los elaboradores de la guía para esta población específica. Dicha recomendación ha sido gradada por los elaboradores de la GPC con el mayor nivel de evidencia, en línea con la existencia de revisiones sistemáticas con resultados consistentes sobre el beneficio de omalizumab en la población de pacientes mayores de 6 años con asma alérgica moderada a severa, las cuales han sido consideradas para evaluación en el presente dictamen preliminar.

De manera similar a la GPC GINA, los elaboradores de las GPC de SIGN e IETS recomiendan omalizumab como tratamiento complementario en niños de 6 años a más con asma alérgica activa que reciben altas dosis de corticoides inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada. En este caso no se especifica el uso de antileucotrienos, los cuales también forman parte del escalón 4 del GINA, por lo que, se entiende que omalizumab está siendo recomendado incluso en aquellos que no han recibido antileucotrienos. Dicha recomendación ha sido gradada por los elaboradores de la GPC de SIGN con el nivel de evidencia basada en RS y ECAs con bajo nivel de sesgo. Con respecto a las recomendaciones de la GPC de IETS cabe mencionar que, si bien recomiendan también el uso de corticoides orales en muy bajas dosis como terapia complementaria de mantenimiento, dicha recomendación se basa en opinión de expertos y su experiencia en la práctica clínica, mientras que resaltan que la única alternativa terapéutica con sustento en estudios de eficacia (i.e. RS y ECAs) es omalizumab.

Las ETS identificadas (CADTH y NICE) concluyeron de manera similar con respecto al uso de omalizumab, recomendándolo como tratamiento complementario en niños y



adolescentes con asma alérgico severo mediado por IgE que no responde a tratamiento estándar y que requiere el uso de corticoides orales de uso frecuente o continuo. Ambas ETS, basan su recomendación en los hallazgos de los ECAs y estudios observacionales que mostraron una reducción de la tasa de exacerbaciones clínicamente significativa y del uso de corticoides. Además, las ETS refieren que se encontró una reducción en la frecuencia de hospitalizaciones sobretodo en pacientes que sí responden a omalizumab. Sin embargo, cabe resaltar que la aprobación de NICE se encuentra condicionada a la disponibilidad del descuento acordado con el patrocinador.

En cuanto a los tres ECAs identificados (Milgrom et al, Lanier et al y Busse et al), estos mostraron que omalizumab es más eficaz que placebo en la reducción de exacerbaciones y en disminución del uso de corticoides inhalados en niños entre 6 y 20 años con asma alérgica moderada a severa. Adicionalmente, se ha reportado un menor ausentismo escolar relacionado al uso de omalizumab, lo cual se encontraría relacionado a una mejor calidad de vida de los pacientes. En cuanto a la seguridad, los ECAs mostraron que el uso de omalizumab es seguro en este grupo etario. Los ECAs evalúan desenlaces que son clínicamente relevantes para el paciente, como la disminución del uso de corticoides y de la tasa de exacerbaciones.

Se incluyeron estos tres ECAs porque corresponden a la única evidencia de calidad disponible para el grupo etario de interés para nuestra pregunta PICO. Sin embargo, cabe recalcar que la pregunta PICO del presente dictamen se enfoca en pacientes con asma alérgica severa, es decir, pacientes que reciben dosis media o altas de corticoides inhalados más agonistas beta-2 y antileucotrienos, mientras que los ensayos clínicos incluyen pacientes con asma moderada y severa, lo que implica que se incluyeron pacientes que no recibían todos los controladores especificados en la pregunta PICO de interés de nuestro dictamen. En este sentido, la evidencia encontrada es evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO.

Sin embargo, los especialistas, en línea con lo recomendado en las guías de práctica clínica, recalcan que, de acuerdo a su experiencia, omalizumab sería la única alternativa disponible para los pacientes con asma alérgica severa no controlada que requieren tratamiento actualmente en la institución. De acuerdo a los especialistas, el uso de corticoides orales no es una alternativa de tratamiento de mantenimiento debido a los efectos secundarios que implica su uso frecuente en el crecimiento y salud general de los niños y adolescentes. Además, de acuerdo con los especialistas los beneficios que se alcanzan con el uso de omalizumab como disminución del uso de corticoides y la disminución de la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes son los resultados principales que se busca alcanzar en los pacientes con asma alérgico severo, en quienes las exacerbaciones representan un problema serio para los pacientes y sus familias porque implican hospitalizaciones (incluyendo hospitalizaciones en la UCI) y uso de corticoides orales.



Si bien EsSalud cuenta con corticoides orales como una alternativa para el tratamiento de exacerbaciones de asma, estos no son considerados una opción de tratamiento de mantenimiento de la condición. El uso de corticoides orales como mantenimiento no cuenta con evidencia de calidad que lo respalde. Adicionalmente, el uso de corticoides orales se encuentra asociado a efectos secundarios a largo plazo que impactan negativamente en el crecimiento y la salud de niños y adolescentes, por lo que es necesario contar con un tratamiento de mantenimiento que permita controlar la condición y disminuir la frecuencia de exacerbaciones, y con ello la necesidad de corticoides orales.

Se incluyeron en el dictamen los resultados de dos RS a manera de información adicional sobre la eficacia y seguridad de omalizumab en pacientes menores de 18 años con asma alérgica severa, aunque ninguna realiza un análisis cuantitativo de los ECAs incluidos en la revisión. Así, se tiene que, los autores de la RS por Corren J et al. del 2017 concluyen que los ECAs proveen evidencia sólida sobre la eficacia y seguridad del uso de omalizumab como tratamiento complementario en niños de 6 a 18 años con asma alérgica persistente severa, y que los estudios del mundo real (EMR) apoyan los hallazgos en niños y adolescentes con características similares a los pacientes que se manejan en la práctica clínica diaria. Esto está en línea con una revisión sistemática previa por Normansell et al. del 2014, donde los ensayos reportan que omalizumab es más eficaz que placebo en el tratamiento de pacientes niños y adolescentes con asma alérgica severa. Los tres ECAs incluidos en la RS por Normansell et al. son los descritos y analizados en el presente dictamen preliminar.

En conclusión, existen ECAs de fase III controlados por placebo en pacientes entre 6 y 18 años con asma alérgica severa que muestran un beneficio del uso de omalizumab frente a placebo en las variables de relevancia clínica como la frecuencia de exacerbaciones y el uso de corticoides orales e inhalados, las cuales impactan sobre la calidad de vida de los pacientes. Si bien la evidencia no incluye únicamente a los pacientes que han progresado a todos los medicamentos del escalón 4 de GINA, es decir, que no corresponde completamente a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, de acuerdo con los especialistas de nuestra institución y con las recomendaciones de las GPC los resultados obtenidos sugieren que omalizumab es una alternativa promisoriosa también en aquellos que han utilizado todos los medicamentos de escalón 4 del GINA, incluyendo corticoides inhalados, beta-agonistas y antileucotrienos.

Finalmente, cabe resaltar que existen recomendaciones específicas para la aplicación de omalizumab. Así, dado el riesgo de anafilaxia, omalizumab solo debe ser administrado en centros de atención médica bajo la supervisión de un médico especialista.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de omalizumab como tratamiento complementario en pacientes con asma alérgica severa no controlada en niños de 6 a 12 años y adolescentes de 12 a 18 años de edad.
- Las guías de práctica clínica internacionales presentan recomendaciones homogéneas con respecto al uso de omalizumab en niños y adolescentes. Así, tanto GINA, como SIGN e IETS recomiendan omalizumab en pacientes mayores de 6 años con asma alérgica severa que no logra el control de la enfermedad a pesar de tratamiento con las alternativas del escalón 4 del GINA.
- Las ETS identificadas de CADTH y NICE concluyeron de manera similar con respecto al uso de omalizumab, recomendándolo como tratamiento complementario en niños y adolescentes con asma alérgico severo mediado por IgE que no responde a tratamiento estándar y que requiere el uso de corticoides orales de uso frecuente o continuo. Ambas ETS, basan su recomendación en los hallazgos de los ECAs y estudios observacionales que mostraron una reducción de la tasa de exacerbaciones clínicamente significativa y del uso de corticoides.
- Los resultados de dos RS concluyeron que el uso de omalizumab como tratamiento complementario es eficaz y seguro en pacientes menores de 18 años con asma alérgica severa, aunque ninguna de las RS realiza un análisis cuantitativo de los ECAs que se incluyeron. Adicionalmente, los estudios del mundo real (EMR) incluidos en una RS apoyan los hallazgos en niños y adolescentes, quienes presentan características similares a los pacientes que se manejan en la práctica clínica diaria.
- Los ECAs identificados a la fecha mostraron que omalizumab es más eficaz que placebo en la reducción de las exacerbaciones y en la disminución del uso de corticoides en niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 12 a 18 años. Además, omalizumab tiene un buen perfil de seguridad, en pacientes con asma alérgica severa no controlada.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de omalizumab en pacientes de 6 a 18 años con asma alérgica severa y niveles altos de IgE, no controlada; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se benefician con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

- La administración de omalizumab solo debe realizarse en hospitales nivel III y en centros de atención médica especializada donde estén preparados para manejar anafilaxis potencialmente fatales y bajo la supervisión de un médico especialista con experiencia en la evaluación y el manejo de pacientes con asma severa y de difícil manejo.
- Al término de la administración del periodo de tratamiento autorizado con omalizumab, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

El Informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

- Control anual de prueba de espirometría y flujo espiratorio pico.
- Control anual de dosaje de IgE anual.
- Cuestionario ACQ control.
- Cuestionario AQLQ control.
- Evaluación de control de signos y síntomas de asma.
- Control de las exacerbaciones (frecuencia, forma de inicio, intensidad, agentes disparadores).
- Seguimiento de la farmacoterapia recibida y sus efectos secundarios asociados (incluyendo medicamentos controladores y para exacerbaciones), documentar si se mantienen dosis basales o si se disminuyen.
- Adherencia a omalizumab y medicamentos base (Incluyendo cumplimiento del paciente del tratamiento, técnica inhalatoria y los efectos colaterales de los medicamentos).
- Hospitalización: características en cuanto duración.
- Ingreso a UCI.
- Requerimiento de intubación.
- Monitoreo de crecimiento anual.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

"2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention." 2017. *Global Initiative for Asthma - GINA*. Accessed June 12. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.

British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2016. "British Guideline on the Management of Asthma." <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/>.

Brodlie, Malcolm, Michael C. McKean, Samantha Moss, and David A. Spencer. 2012. "The Oral Corticosteroid-Sparing Effect of Omalizumab in Children with Severe Asthma." *Archives of Disease in Childhood* 97 (7): 604–9. doi:10.1136/archdischild-2011-301570.

Busse, William W., Wayne J. Morgan, Peter J. Gergen, Herman E. Mitchell, James E. Gern, Andrew H. Liu, Rebecca S. Gruchalla, et al. 2011. "Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children." *The New England Journal of Medicine* 364 (11): 1005–15. doi:10.1056/NEJMoa1009705.

Campbell, Jenny M., Jonathan D. Wofford, and Alan P. Knutsen. 2008. "Omalizumab Treatment in Children 6 to 18 Years Old with Severe Asthma at a Children's Medical Center." *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology* 21 (3): 129–36. doi:10.1089/pai.2008.0502.

Castro-Rodríguez, Jose A., Gustavo J. Rodrigo, and Carlos E. Rodríguez-Martínez. 2015. "Principal Findings of Systematic Reviews for Chronic Treatment in Childhood Asthma." *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma* 52 (4): 407–16. doi:10.3109/02770903.2014.971968.

Corren, Jonathan, Abhishek Kavati, Benjamin Ortiz, Jennifer A. Colby, Kimberly Ruiz, Brett A. Maiese, Sarah M. Cadarette, and Reynold A. Panettieri. 2017. "Efficacy and Safety of Omalizumab in Children and Adolescents with Moderate-to-Severe Asthma: A Systematic Literature Review." *Allergy and Asthma Proceedings* 38 (4): 250–63. doi:10.2500/aap.2017.38.4067.

Deschildre, Antoine, Christophe Marguet, Julia Salleron, Isabelle Pin, Jean-Luc Rittié, Jocelyne Derelle, Rola Abou Taam, et al. 2013. "Add-on Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: A 1-Year Real Life Survey." *The European Respiratory Journal* 42 (5): 1224–33. doi:10.1183/09031936.00149812.



"Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007 - Asthsumm.Pdf." 2017. Accessed July 11. <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthsumm.pdf>.

Humbert, M., R. Beasley, J. Ayres, R. Slavin, J. Hébert, J. Bousquet, K.-M. Beeh, et al. 2005. "Benefits of Omalizumab as Add-on Therapy in Patients with Severe Persistent Asthma Who Are Inadequately Controlled despite Best Available Therapy (GINA 2002 Step 4 Treatment): INNOVATE." *Allergy* 60 (3): 309–16. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.

"LABEL - 103976s5225lbl.Pdf." 2017. Accessed August 28. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103976s5225lbl.pdf.

Lai, Tianwen, Shaobin Wang, Zhiwei Xu, Chao Zhang, Yun Zhao, Yue Hu, Chao Cao, et al. 2015a. "Long-Term Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Persistent Uncontrolled Allergic Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Scientific Reports* 5 (February): 8191. doi:10.1038/srep08191.

Lai, Tianwen, Shaobin Wang, Zhiwei Xu, Chao Zhang, Yun Zhao, Yue Hu, Chao Cao, et al. 2015b. "Corrigendum: Long-Term Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Persistent Uncontrolled Allergic Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Scientific Reports* 5 (August): 9548. doi:10.1038/srep09548.

Lanier, Bob, Tracy Bridges, Marek Kulus, Angel Fowler Taylor, Indrias Berhane, and Carlos Fernandez Vidaurre. 2009. "Omalizumab for the Treatment of Exacerbations in Children with Inadequately Controlled Allergic (IgE-Mediated) Asthma." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124 (6): 1210–16. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.021.

Milgrom, H., W. Berger, A. Nayak, N. Gupta, S. Pollard, M. McAlary, A. F. Taylor, and P. Rohane. 2001. "Treatment of Childhood Asthma with Anti-Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab)." *Pediatrics* 108 (2): E36.

Neffen, Hugo, Carlos Fritscher, Francisco Cuevas Schacht, Gur Levy, Pascual Chiarella, Joan B. Soriano, Daniel Mechali, and AIRLA Survey Group. 2005. "Asthma Control in Latin America: The Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) Survey." *Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health* 17 (3): 191–97.

Norman, G., R. Faria, F. Paton, A. Llewellyn, D. Fox, S. Palmer, I. Clifton, J. Paton, N. Woolcott, and C. McKenna. 2013. "Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Allergic Asthma: A Systematic Review and Economic Evaluation." *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 17 (52): 1–342. doi:10.3310/hta17520.



Normansell, Rebecca, Samantha Walker, Stephen J. Milan, E. Haydn Walters, and Parameswaran Nair. 2014. "Omalizumab for Asthma in Adults and Children." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1 (January): CD003559. doi:10.1002/14651858.CD003559.pub4.

Observatorio de Precios de DIGEMID- MINSA. 2017. "Omalizumab (Xolair 150 Mg)." Accessed June 12. http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=2839*3&total=1*1&con=150*mg&ffs=16&ubigeo=15&cad=XOLAIR*150*mg*Inyectable.

Odajima, Hiroshi, Motohiro Ebisawa, Toshikazu Nagakura, Takao Fujisawa, Akira Akasawa, Komei Ito, Satoru Doi, et al. 2015. "Omalizumab in Japanese Children with Severe Allergic Asthma Uncontrolled with Standard Therapy." *Allergy International: Official Journal of the Japanese Society of Allergy* 64 (4): 364–70. doi:10.1016/j.alit.2015.05.006.

"Omalizumab for Treating Severe Persistent Allergic Asthma | Guidance and Guidelines | NICE." 2017. Accessed July 10. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278>.

Omalizumab Treatment for Adults and Children with Allergic Asthma: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2015. CADTH Rapid Response Reports. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK280029/>.

Papadopoulos, N. G., H. Arakawa, K.-H. Carlsen, A. Custovic, J. Gern, R. Lemanske, P. Le Souef, et al. 2012. "International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma." *Allergy* 67 (8): 976–97. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.

Robinson, Colin L., Lauren M. Baumann, Robert H. Gilman, Karina Romero, Juan Manuel Combe, Lilia Cabrera, Nadia N. Hansel, et al. 2012. "The Peru Urban versus Rural Asthma (PURA) Study: Methods and Baseline Quality Control Data from a Cross-Sectional Investigation into the Prevalence, Severity, Genetics, Immunology and Environmental Factors Affecting Asthma in Adolescence in Peru." *BMJ Open* 2 (1): e000421. doi:10.1136/bmjopen-2011-000421.

Rodrigo, Gustavo J., and Hugo Neffen. 2015. "Systematic Review on the Use of Omalizumab for the Treatment of Asthmatic Children and Adolescents." *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 26 (6): 551–56. doi:10.1111/pai.12405.



Rodrigo, Gustavo J., Hugo Neffen, and José A. Castro-Rodriguez. 2011. "Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab vs Placebo as Add-on Therapy to Corticosteroids for Children and Adults with Asthma: A Systematic Review." *Chest* 139 (1): 28–35. doi:10.1378/chest.10-1194.

Sistema General De Seguridad Social en Salud. 2013. "Guía de Práctica Clínica Para El Diagnóstico, Atención Integral y Seguimiento de Niños y Niñas Con Diagnóstico de Asma." http://www.globalasthmanetwork.org/management/guides/colombia/GPC_Comp_Asma.pdf.

Solèr, M., J. Matz, R. Townley, R. Buhl, J. O'Brien, H. Fox, J. Thirlwell, N. Gupta, and G. Della Cioppa. 2001. "The Anti-IgE Antibody Omalizumab Reduces Exacerbations and Steroid Requirement in Allergic Asthmatics." *The European Respiratory Journal* 18 (2): 254–61.

Steiss, Jens-Oliver, Annesuse Schmidt, Lutz Nährlich, Klaus-Peter Zimmer, and Silvia Rudloff. 2012. "Immunoglobulin E Monitoring and Reduction of Omalizumab Therapy in Children and Adolescents." *Allergy and Asthma Proceedings* 33 (1): 77–81. doi:10.2500/aap.2012.33.3500.

Walker, S., J. Burch, C. McKenna, K. Wright, S. Griffin, and N. Woolacott. 2011. "Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Allergic Asthma in Children Aged 6-11 Years." *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 15 Suppl 1 (May): 13–21. doi:10.3310/hta15suppl1/02.

"WHO | Bronchial Asthma." 2017. WHO. Accessed September 4. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en/>.



IX. ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir omalizumab 150 mg debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente por cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016.

La administración de omalizumab se debe realizar solo en hospitales nivel III donde se cuente con clínica ambulatoria donde se pueda observar al paciente por un periodo apropiado de tiempo después de la administración (mínimo 2 horas) y donde estén preparados para manejar anafilaxis potencialmente fatales.

La administración el omalizumab se debe dar sólo en centros especializados con experiencia en la evaluación y el manejo de pacientes con asma severa y de difícil manejo por médicos especialistas en neumología pediátrica y neumología.

| | |
|---|---|
| Diagnóstico/ condición de salud | Pacientes niños de 6 a 12 años y adolescentes de 12 a 18 años con asma alérgica severa no controlada, es decir, que no responden al 4to escalón del GINA |
| Grupo etario | Niños de 6 a 12 años Adolescentes de 12 a 18 años |
| Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente | 12 meses |
| Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento | Médico tratante debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de asma alérgico mediado por IgE (>500 UI/mL). • Asma severa no controlada que requiere altas dosis de ICS/LABA (Por ejemplo, Fluticasona DPI, salmeterol). • Enfermedad no controlada a pesar del uso optimizado del tratamiento (en pacientes mayores de 12 años). • Dos o más exacerbaciones en el último año documentadas en la historia clínica. • Uso de corticoides orales en el último año (dosis, frecuencia, duración del tratamiento). • Verificar que pacientes hayan tenido técnica adecuada de uso del inhalador y buena adherencia al tratamiento del escalón 4 prescrito, y que se hayan identificado y eliminado factores precipitantes. |





| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Haber descartado cualquier otro diagnóstico diferencial de asma (por ejemplo: bronquiectasias; disquinesia ciliar primaria; enfermedad cardíaca congénita; displasia broncopulmonar; fibrosis quística, fistula traqueo esofágica en H, rinitis, reflujo gastroesofágico severo, etc). • No haber presentado previamente reacción severa de hipersensibilidad a omalizumab o cualquier ingrediente de omalizumab. • No usar durante episodios agudos de broncoespasmo o status asmático. |
| <p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Test cutáneo positivo o test sanguíneo perenne a un aeroalergeno • Prueba de espirometría • Peso • Talla • IMC • Cuestionario ACQ basal • Cuestionario AQLQ basal • Evaluación de síntomas y signos de asma basales • Radiografía de tórax • Conteo de eosinófilos |
| <p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento, con el Anexo N°07 de la Directiva N°003-IETSI-ESALUD-2016.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Control anual de Prueba de espirometría y flujo espiratorio pico • Control anual de dosaje de IgE • Cuestionario ACQ control • Cuestionario AQLQ control • Evaluación de control de signos y síntomas de asma • Control de las exacerbaciones (frecuencia, forma de inicio, intensidad, agentes disparadores) • Seguimiento de la farmacoterapia recibida y sus efectos secundarios asociados (incluyendo medicamentos controladores y para exacerbaciones), documentar si se mantienen dosis basales o si se disminuyen • Adherencia a omalizumab y medicamentos base (Incluyendo cumplimiento del paciente del tratamiento, técnica inhalatoria y los efectos colaterales de los medicamentos). • Hospitalización: características en cuanto duración. • Ingreso a UCI • Requerimiento de intubación • Monitoreo de crecimiento anual |

Tabla N°2. Dosis de omalizumab subcutáneo cada 2 o 4 semanas de acuerdo a dosaje de IgE y peso corporal en niños de 6 a 12 años.

| Pre-treatment Serum IgE (IU/mL) | Dosing Freq. | Body Weight | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------|
| | | 20-25 kg | >25-30 kg | >30-40 kg | >40-50 kg | >50-60 kg | >60-70 kg | >70-80 kg | >80-90 kg | >90-125 kg | >125-150 kg |
| | | Dose (mg) | | | | | | | | | |
| 30-100 | Every 4 weeks | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| >100-200 | | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 225 | 300 |
| >200-300 | | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 225 | 225 | 225 | 300 | 375 |
| >300-400 | | 225 | 225 | 300 | 225 | 225 | 225 | 300 | 300 | | |
| >400-500 | | 225 | 300 | 225 | 225 | 300 | 300 | 375 | 375 | | |
| >500-600 | | 300 | 300 | 225 | 300 | 300 | 375 | | | | |
| >600-700 | | 300 | 225 | 225 | 300 | 375 | | | | | |
| >700-800 | Every 2 weeks | 225 | 225 | 300 | 375 | | | | | | |
| >800-900 | | 225 | 225 | 300 | 375 | | | | | | |
| >900-1000 | | 225 | 300 | 375 | | | | | | | |
| >1000-1100 | | 225 | 300 | 375 | | | | | | | |
| >1100-1200 | | 300 | 300 | | | | | | | | |
| >1200-1300 | 300 | 375 | | | | | | | | | |

*Dosing frequency:

- Subcutaneous doses to be administered every 4 weeks
- Subcutaneous doses to be administered every 2 weeks

