



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° 068-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES CON ASMA ALÉRGICA PERSISTENTE SEVERA NO  
CONTROLADA CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR OPTIMIZADO  
(REFRACTARIA)**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 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**



*Noviembre, 2016*



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

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas – Gerente de la 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 Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Peralta Aguilar - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Medica Oncóloga - Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Yuani Miriam Román Morillo- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Jazmin Figueroa Collado- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Carlos Iberico Barrera - Médico Neumólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD



## CONFLICTO DE INTERÉS.

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



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de omalizumab en el tratamiento de pacientes con asma alérgica persistente severa no controlada con el tratamiento estándar optimizado (refractaria). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 068-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## LISTA DE ABREVIATURAS

	AHQR	The Agency for Healthcare Research and Quality
	BDP	Beclometasona dipropionato
	CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
	CEI	Corticoesteroides inhalados
	CEO	Corticoesteroides orales
	CE	Comité Evaluador
	EA	Eventos adversos
	ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
	FDA	(US) Food and Drug Administration
	GPC	Guías de Práctica Clínica
	NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
	DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
	RS	Revisión Sistemática
	SC	subcutáneo
	VEF1	Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
	PEF	Flujo Espiratorio Pico
	SMC	Scottish Medicines Consortium

## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN .....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS .....	9
III. METODOLOGIA .....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	10
IV. RESULTADOS.....	11
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	12
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	12
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	12
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS .....	14
iii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA.....	17
V. DISCUSIÓN .....	24
VI. CONCLUSIONES .....	28
VII. RECOMENDACIONES.....	30
VIII. BIBLIOGRAFÍA .....	31
ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO.....	34



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El asma alérgica es el resultado de una producción excesiva de IgE en respuesta a alérgenos ambientales como los ácaros del polvo de la casa, el polen y los hongos. La gravedad del asma se divide en función de la presencia y frecuencia de los síntomas diurnos y nocturnos, así como el nivel de la función pulmonar, siendo el asma persistente severa el de máxima gravedad.
- Los pacientes con asma persistente severa reciben el tratamiento del escalón superior de las guías internacionales del manejo, y a pesar de ello, no consiguen controlar la enfermedad. En esta situación, se hace necesario contar con nuevos agentes terapéuticos para lograr el control de la enfermedad, considerando que ya se administraron todos los agentes a sus dosis máximas incluidas en el último escalón de tratamiento.
- Esta evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo identificar y evaluar hasta la actualidad, la evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad del uso de omalizumab como agente adicional al tratamiento estándar optimizado en pacientes con asma alérgica mediado por IgE persistente severo y no controlado a pesar del uso de altas dosis de corticosteroides inhalados, beta 2 agonistas de acción prolongada y corticoides orales. El desenlace principal de eficacia considerado fue la exacerbación del asma que requiera atención médica o aumento de la medicación. Los desenlaces secundarios considerados fueron: la reducción o suspensión del uso de corticoides y la incidencia de eventos adversos.
- Actualmente, existe escasa evidencia de que la adición de omalizumab reduzca las exacerbaciones clínicamente significativas y severas en los casos de asma alérgica persistente severa no controlada a pesar del tratamiento estándar optimizado que incluye corticoides inhalados a altas dosis, beta 2 agonistas de acción prolongada y uso de corticoides orales.
- Respecto a la seguridad de omalizumab, los pacientes que recibieron omalizumab experimentaron significativamente menos eventos adversos serios como la anafilaxia y los eventos trombóticos que aquellos que recibieron placebo. Los eventos adversos más comunes en el grupo que uso omalizumab fueron las reacciones del sitio de la inyección. Respecto a la mortalidad, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de omalizumab s.c y placebo.
- Omalizumab puede ser considerado como un medicamento adicional al tratamiento estándar óptimo para reducir la tasa de exacerbaciones, clínicamente significativas y severas del grupo más severo de pacientes con asma alérgica, evitando así el uso de los recursos de salud y la reducción de la



frecuencia de uso de CEO. El beneficio en la reducción del uso de CEO se reflejaría en menor riesgo de exposición para desarrollar un enorme número de eventos adversos asociados. En este grupo de encuentran la fractura ósea, diabetes mellitus, ulcera péptica, infarto de miocardio, ictus cerebral, cataratas, glaucoma, disturbios del sueño y del ánimo, y ganancia de peso.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba por el periodo de un año a partir de la fecha de publicación del presente dictamen preliminar, el uso de omalizumab para el tratamiento de pacientes con asma alérgico mediado por IgE persistente severo según lo establecido en el anexo 1.

- Asimismo, debido a que la evidencia del beneficio de omalizumab en este tipo de pacientes no es robusta, se establece que el efecto del uso de este medicamento se evaluará con datos de los pacientes que hayan recibido el tratamiento por el tiempo autorizado, incluyendo evaluación económica para determinar su impacto. Esta información servirá para una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica al terminar la vigencia de este dictamen.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de omalizumab en el tratamiento de pacientes con asma alérgica persistente severa no controlada con el tratamiento estándar optimizado (refractaria). Así, el médico neumólogo Pedro García Mantilla del Hospital Guillermo Almenara Ingoyen, en concordancia con la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

<b>P</b>	Paciente varón de 66 años con asma alérgica severa refractaria a terapia intensiva inhalatoria triple* y ciclos de corticoide oral (terapia de base). Perfil Ig E alto, sensibilización a uno o más alérgenos Q>1.5) y componente adicional de EPOC
<b>I</b>	Terapia de base con omalizumab (vía SC)
<b>C</b>	Terapia de base sin omalizumab
<b>O</b>	Exacerbaciones de asma y atención a emergencia Uso de corticosteroides sistémicos o inhaladores de rescate Sobrevida y calidad de vida Efectos adversos

\*corticoide: fluticasona propionato, agonista adrenérgico beta 2: salmeterol, y anticolinérgico: bromuro de iapatriopio

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico neumólogo Carlos Iberico Barrera del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Paciente adulto con asma alérgica persistente severa refractaria* a terapia intensiva inhalatoria triple** y uso frecuente de corticoides orales
<b>I</b>	Terapia de base con omalizumab (vía SC)
<b>C</b>	Terapia de base sin omalizumab
<b>O</b>	Exacerbación del asma (que requieran atención médica o aumento de la medicación) Reducción o suspensión del uso de corticoides Eventos adversos

\*mal control de síntomas y exacerbaciones pese a recibir tratamiento adecuado hasta el paso 4 del GINA, a dosis tope y de manera regular.

\*\*corticoide inhalado + broncodilatador de acción prolongada + antileucotrieno y también uso de bromuro de tiotropio

## B. ASPECTOS GENERALES



El asma es una condición inflamatoria crónica de las vías aéreas caracterizada por signos y síntomas que incluyen dificultad respiratoria, opresión del pecho, sibilantes, producción de esputo, obstrucción del flujo aéreo y tos. Los síntomas varían en frecuencia y en gravedad, desde intermitente leve, hasta persistente severa. Existen dos formas de asma: alérgica y no alérgica. El asma alérgica es el resultado de una producción excesiva de inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a alérgenos ambientales como los ácaros del polvo de la casa, el polen y los hongos (1). El asma no alérgica puede ser desencadenada por factores como la ansiedad, el estrés, el ejercicio, el aire frío, el humo y la infección.



La base del tratamiento actual del asma es el uso de corticoesteroides inhalados (CEI) y agentes broncodilatadores. Aunque esta combinación de medicamentos ha sido útil en el manejo de formas leves y moderadas de la enfermedad, los pacientes con asma severa en algunas ocasiones requieren de corticoesteroides orales (CEO) u otros regímenes inmunosupresores con sus respectivos efectos adversos (2). Además, las personas con asma pobremente controlada, a pesar del tratamiento, tienen mayor riesgo de hospitalización y de visitas a la emergencia (3). Se estima que más del 50% de las personas con asma pobremente controlada tienen asma alérgica mediado por IgE y por lo tanto pueden beneficiarse de tratamientos dirigidos a la IgE.



La mayoría de los pacientes asmáticos tienen niveles circulantes elevados de IgE (1). La IgE se une a las células inflamatorias como los mastocitos, basófilos y macrófagos por medio de la porción Fc de los receptores. La exposición subsecuente a los alérgenos que provocaron la producción de IgE, conduce a la unión cruzada entre el alérgeno y la IgE en la superficie de estas células (4; 5). Posteriormente, se produce la degranulación de los mastocitos y basófilos con la consecuente liberación de mediadores pro-inflamatorios como la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos, las quimoquinas y las citoquinas. En algunos pacientes con asma alérgica, los niveles de IgE más elevados que el normal aumentan la inflamación persistente de las vías aéreas y la hiperreactividad bronquial presumiblemente a través de una activación alérgica crónica de este sistema. (6; 7).



De acuerdo a la última estrategia global para el manejo y prevención global de la Iniciativa Global para el Asma 2016 (GINA, por sus siglas en inglés), la gravedad del asma se evalúa en base al nivel del tratamiento requerido para lograr y mantener el control de los síntomas (9). La mayoría de los casos de asma se controlan con tratamiento de baja intensidad, pero una minoría, que constituye el 5% de todos los casos de asma, solo puede lograr un control subóptimo de los síntomas a pesar de usar un tratamiento adecuado (10).

El asma alérgica persistente severa se define como aquella cuyos síntomas o exacerbaciones requieren el uso de CEI más un segundo fármaco controlador, o en quienes los síntomas persisten a pesar del uso de este tratamiento, o en aquellos que responden parcialmente al tratamiento de comorbilidades. Los pacientes con asma

pobrementemente controlada tienen riesgo de padecer exacerbaciones y ser hospitalizados, debido a la presencia de los síntomas a diario, lo que reduce la calidad de vida de ellos y de los familiares que deben atenderlos.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El Omalizumab, también conocido como rhuMAb-E25, rhu-Mab o Xolair, es un anticuerpo IgG1 monoclonal recombinante humanizado que se une a la Ig-E. Este anticuerpo anti-IgE forma complejos con los IgE libres, y de esta manera bloquea la interacción entre la IgE y las células inflamatorias.

Omalizumab fue autorizado en los Estados Unidos por la FDA en el 2003 para su uso en personas con asma de gravedad moderada a severa, cuya condición es inadecuadamente controlada con CEI. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó en 2005 el uso de omalizumab como agente adicional para el control de los pacientes con asma alérgica persistente severa que son positivos al "prick test" y presentan reducción de la función pulmonar (VEF1 <80%), así como frecuentes síntomas diurnos y nocturnos que interrumpen el sueño, y que tienen múltiples exacerbaciones de asma documentadas a pesar de altas dosis diarias de CEI y de un agonista beta 2 de acción prolongada (12).

Desde abril del 2013, la guía del Instituto Nacional NICE sugirió que omalizumab podía ser usado en adultos con asma alérgica persistente severa inadecuadamente controlada que requieran tratamiento continuo o frecuente con corticoides orales (usualmente acompañado con CEI a altas dosis)

Según el inserto de indicaciones de la EMA, omalizumab se administra por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas. La dosis varía entre 75 y 600 mg según el nivel sanguíneo de IgE del paciente en una o cuatro inyecciones, siendo la dosis máxima recomendada de 600 mg cada dos semanas (12).

Considerando el precio de adquisición de \$/. 1,785.00 por cada ampolla de 150 mg, y la máxima dosis de 600 mg, el costo de la administración de una sola dosis ascendería a \$/.7,140, y por un tratamiento de 6 meses de dos dosis cada mes a \$/. 85,680.

### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de omalizumab como agente adicional al tratamiento estándar optimizado de pacientes con asma alérgica persistente severa no controlada (o refractaria) a pesar del uso de altas dosis de CEI, beta 2 agonistas de acción prolongada y corticoesteroides orales. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, 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 The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

"Asthma", "Bronchial Hyperreactivity", "Respiratory Hypersensitivity", "anti-IgE", "anti-immunoglobulin E", "omalizumab", "rhuMAB-E25", "Xolair"

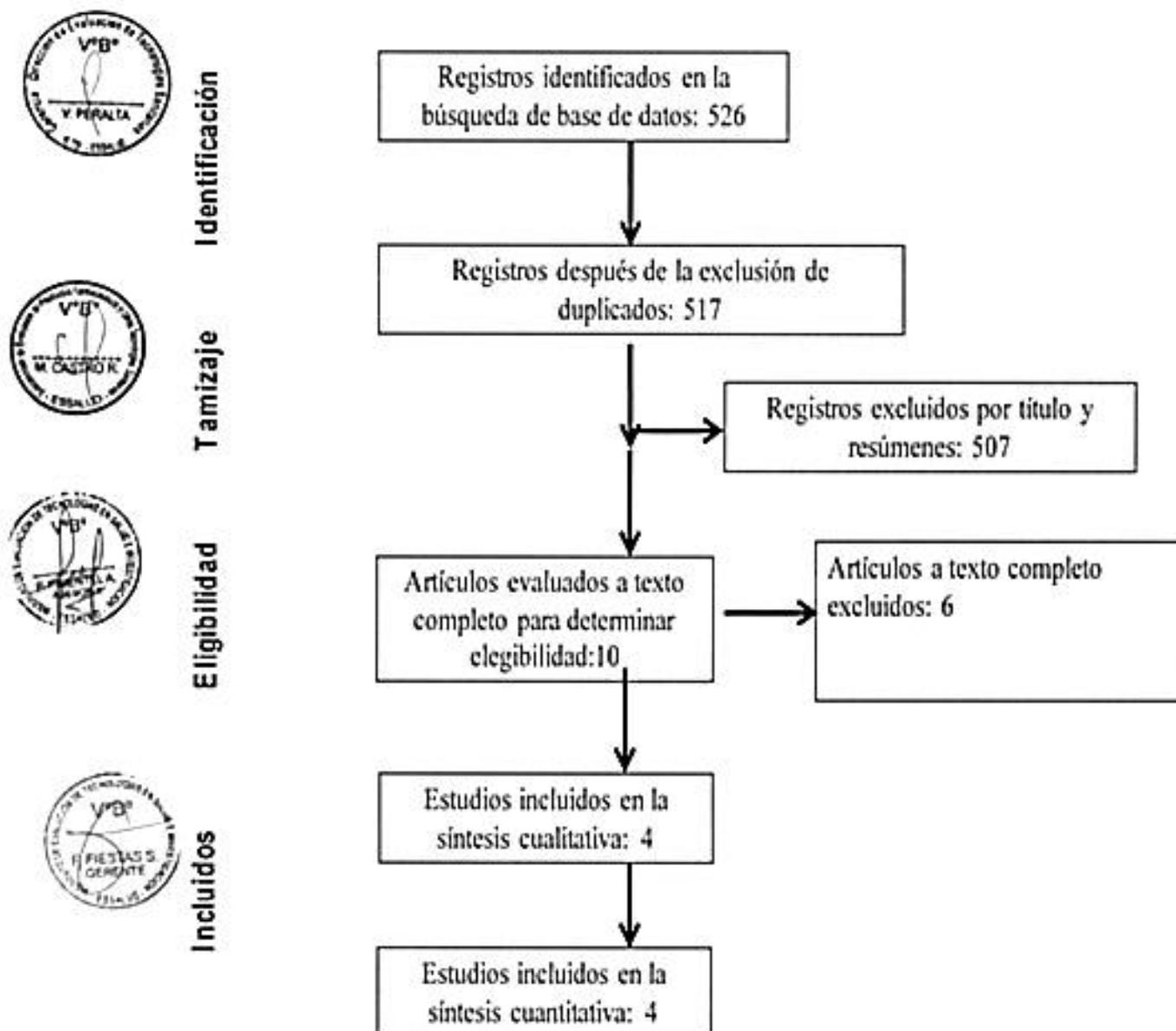
#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de omalizumab como agente adicional al tratamiento estándar optimizado de pacientes con asma alérgica persistente severa no controlada (o refractaria) a pesar del uso de altas dosis de CEI, beta 2 agonistas de acción prolongada y CEO. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### I. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Global Initiative for Asthma (GINA). "Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2016)"**

La Guía de la Global Initiative for Asthma (GINA). fue elaborada en el 2002 por un grupo de líderes mundiales de la investigación del asma y de la práctica clínica quienes se reúnen de manera voluntaria y actualizan esta guía de manera anual. El objetivo de la guía es servir como una guía general para los profesionales de la salud y los decisores de políticas en salud. Las recomendaciones se basan en la revisión continua de la literatura. Esta guía recomienda enfáticamente a los profesionales seguir sus propios juicios profesionales y tomar en cuenta las regulaciones locales o nacionales, y que las políticas nacionales deben primar a las recomendaciones contenidas en esta guía.

Esta GPC recomienda un esquema de tratamiento del asma progresivo, en base a 5 escalones. La medicación controladora del asma se ajusta siguiendo el plan escalonado con el objetivo de lograr el control de los síntomas y minimizar el riesgo futuro de tener exacerbaciones, limitaciones del flujo del aire y los efectos adversos de la medicación. Una vez que se logre el control de los síntomas de la enfermedad por espacio de 2 a 3 meses, el tratamiento puede ser disminuido en intensidad con el fin de encontrar el tratamiento mínimo efectivo para el paciente. Si el paciente persiste con los síntomas y/o exacerbaciones a pesar del tratamiento por 2 a 3 meses, se evaluará y pasará al siguiente escalón superior de tratamiento.

Omalizumab está recomendado como un agente adicional al tratamiento en el escalón 5, el último escalón de tratamiento. Este escalón de tratamiento está dirigido a pacientes con persistencia de los síntomas o exacerbaciones a pesar de una correcta técnica de inhalación de corticoides y buena adherencia con el tratamiento del escalón 4. Esta recomendación está calificada con evidencia A, lo cual significa que se ha considerado la información de ECAs bien diseñados, o metanálisis que proveen un patrón consistente de hallazgos en la población para el cual se hace la

recomendación. La categoría A requiere de un número substancial de estudios con un número grande de participantes.

La metodología utilizada por esta guía es poco compleja y no es explícita en la descripción de cómo se llegó a la recomendación a partir de la evidencia seleccionada. La referencia bibliográfica que se agregó a la recomendación del uso de omalizumab fue la RS cochrane de Normansell R, pero no se explica cómo se valoró la calidad de la evidencia según la importancia de los desenlaces, ni cuál fue el proceso por el cual se llegó a esta recomendación. Esta RS será descrita y evaluada en la sección de revisiones sistemáticas de esta evaluación de tecnología sanitaria.

### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) "British Guideline on the management of asthma" September 2016**

En esta guía, el tratamiento farmacológico para el control de la enfermedad también se ha diseñado en un manejo progresivo de 5 escalones.

Omalizumab está recomendado en el grupo denominado "otros medicamentos ahorradores de uso de corticoides orales". Esta guía recomienda considerar la administración subcutánea de omalizumab, en los pacientes que requieren uso frecuente de corticoides orales. Esta recomendación tiene categoría B, lo cual significa que la evidencia se ha extrapolado de revisiones sistemáticas o metaanálisis bien realizados.

Según lo señalado en las revisiones sistemáticas referenciadas en esta GPC, Omalizumab administrado vía s.c puede reducir la necesidad de administración de corticoides en los pacientes sin incrementar el riesgo de los efectos adversos (13, 14, 15). Asimismo, estas tres revisiones sistemáticas reportaron reducciones de las exacerbaciones del asma en pacientes con asma alérgica moderada a severa comparado con placebo en adición a los corticoides orales o inhalados. Así también en estas revisiones se reportaron que más pacientes en el grupo de omalizumab comparado con placebo dejaron los corticoides, pero sin diferencias significativas.

La RS de Rodrigo et al., 2011 no será incluida en la descripción porque se dispone de dos RS más recientes. La RS Cochrane de Normansell et al 2014 está incluida en la sección de revisiones sistemáticas de esta evaluación, y la RS de Norman et al 2013 fue considerada en la ETS de NICE, que será incluida en la sección de ETS.

## ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

### Normansell et al 2014 "Omalizumab for asthma in adults and children"

En esta RS se incluyeron 25 ECAs agrupando a 6382 pacientes de diferentes grados de severidad de asma, la mayoría de ellos con asma moderada a severa. La duración del tratamiento varió entre 8 y 60 semanas. La mayoría de los estudios (n=21) usaron la vía subcutánea para administrar omalizumab. Debido a que esta es la única ruta de administración actualmente, los autores de la RS los análisis principales se basan en los estudios que usaron la vía s.c.

El objetivo de esta revisión fue comparar los efectos de omalizumab con placebo o terapia convencional en el control del asma. Se incluyeron solo ECAs doble ciego en adultos y niños con asma crónica que estaban recibiendo tratamiento de mantenimiento. Los desenlaces primarios fueron: 1) exacerbaciones del asma, definidas como cualquier evento que incluyera hospitalizaciones, visitas al servicio de emergencias, días perdidos de trabajo o escuela, visitas médicas no planeadas y aumento de la medicación; y 2) reducción o suspensión del uso de los corticoides (inhulado, oral o ambos) respecto al basal o del periodo de prueba. Los desenlaces secundarios incluyeron síntomas del asma, calidad de vida, eventos adversos y mediciones de función pulmonar como volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF<sub>1</sub>), flujo espiratorio pico (PEF)..

La severidad del asma varió entre los estudios y los autores de la RS los clasificaron en base a la guía escalonada del manejo del asma recomendada en las guías BTS 2005 y BTS/SIGN 2012. Los criterios fueron los requerimientos basales de corticoides y el porcentaje predicho de VEF<sub>1</sub>, para determinar si los participantes tenían asma leve (paso 1), moderado a severo (pasos 2 y 3) o severo (paso 4 y 5). Con esta clasificación, seis estudios incluyeron pacientes con asma leve, diez estudios con asma moderada/severa y cinco estudios con asma severa (Bardelas 2012; Chanez 2010; Hanania 2011; Holgate 2004a; INNOVATE). Todos los estudios reclutaron a pacientes con alta dependencia a corticoides inhalados. Solo el estudio Holgate 2004b reclutó pacientes que requerían dosis altas de CEI y de CEO para mantener el control del asma y fue clasificado como el tipo más severo de asma (paso 5).

Los datos de los ensayos incluidos muestran que omalizumab es tanto efectivo como seguro en pacientes con asma moderada/severa que no es controlada con dosis altas o moderadas de CEI con o sin agonistas beta 2 de acción prolongada. Pero, los autores afirman que existe insuficiente evidencia respecto al beneficio de omalizumab en los pacientes con asma severa y dependientes de CEO.

## **Incidencia de exacerbaciones**



En general, el tratamiento con omalizumab resultó en un menor número de exacerbaciones. Este efecto se mantuvo durante la fase estable y de reducción de corticoides, pero con mayor incertidumbre cuando se consideraron solo a los pacientes con enfermedad muy severa (un estudio, Holgate 2004a). En la fase estable de corticoides, omalizumab se asoció con una reducción de las exacerbaciones en todos los pacientes con asma alérgica (OR:0.55, IC 95% 0.46-0.65; diez estudios, 3261 participantes). Esto representó una reducción absoluta de 26% en quienes recibieron placebo a 16% en quienes recibieron omalizumab, en un periodo entre 16 a 60 semanas. En el análisis por subgrupo, según la severidad del asma, los autores encontraron que en los pacientes con asma moderada/severa y en aquellos que recibían CEI de base, el uso de omalizumab se asoció a con una reducción significativa en la odds de tener una exacerbación del asma (OR 0.50, IC 95% 0.42-0.60; siete estudios, 1889 participantes). Sin embargo, no se observó diferencia del efecto entre omalizumab y placebo en el subgrupo de pacientes con asma severa que recibía CEI y CEO (OR:1.65, IC 95% 0.66-4.13; un estudio, 95 participantes). Por ello, los autores de la revisión tenían menor certeza de que omalizumab tuviera algún impacto positivo sobre las exacerbaciones en pacientes con asma más severa. Sin embargo, estos resultados provenían de único estudio. Considerando solo a las exacerbaciones como los eventos en que el paciente requirió corticoides orales, el beneficio de omalizumab sobre placebo en la reducción del número de exacerbaciones, se observó en los pacientes con asma moderado a severo (0.52, IC 95% 0.37-0.73, 2 estudios INNOVATE, Lanier 2009), y en los pacientes con asma severa y con uso de CEI, aunque con valores marginales de beneficio (0.66, IC 95% 0.45-0.97, un estudio: Hanania 2011). Pero, este beneficio no se extendió a los casos de asma muy severo con uso de CEI y CEO (0.95, IC 95% 0.63 -1.43, un estudio: Hanania 2011); aunque este análisis se basó en el único estudio que incluyó a pacientes que usaron CEO además del tratamiento estándar.

La adición de omalizumab al tratamiento estándar se asoció con una reducción significativa de exacerbaciones en todos los pacientes con asma alérgica persistente moderada a severa, pero este beneficio no se observó en el subgrupo de pacientes catalogados con asma persistente severa a pesar del uso del tratamiento del último escalón de tratamiento recomendado por las GPC internacionales. Sin embargo, esta potencial diferencia de efecto proviene de un análisis por subgrupo y de un solo estudio.

## **Reducción o retiro de los corticoides**

Los participantes tratados con omalizumab tenían significativamente más probabilidad de reducir o retirar completamente los CEI. Para el subgrupo de pacientes que recibían CEO, los autores no tenían certeza si los beneficios podrían ser derivados del uso de omalizumab sobre placebo. Los participantes tratados con omalizumab s.c tenían significativamente más probabilidad de dejar el CEI comparado con placebo

(OR 2.50, IC 95% 2.00-3.13; cuatro estudios, 529 participantes). Pero, la mayor parte de la evidencia provino de pacientes con asma moderada a severa, y los beneficios en el subgrupo de pacientes con asma muy severa, aún permanecían inciertos (OR 1.55, IC 95% 0.80-2.98; un estudio, 45 participantes). Considerando la dosis de corticoides recibidos al inicio del estudio, se observó una reducción pequeña, pero significativa en la dosis diaria entre los pacientes tratados con omalizumab comparado con los que recibieron placebo (DMP -118 mcg BDP equivalente por día, IC 95% -154 a -84), aunque con alta heterogeneidad ( $I^2 = 67.2\%$ ). Por otro lado, respecto a la capacidad de dejar de usar CEO o de reducir la dosis, no se observaron diferencias significativas entre omalizumab y placebo (OR de dejar de usar CEO: 1.18, IC 95% 0.53-2.63; un estudio, 95 participantes y porcentaje de pacientes que redujeron la dosis diaria de CEO 69% vs 75%;  $P = 0.675$  Holgate 2004b). Aunque estos resultados provinieron de un análisis por subgrupo y de un solo estudio y de pequeño tamaño.

### Síntomas de asma

En general el tratamiento con omalizumab mejoró los puntajes de síntomas de asma tanto en las fases de corticoide estable como en las de reducción de los corticoides. Debido a la heterogeneidad entre el método utilizado para evaluar los puntajes de los síntomas, los autores de la RS no agregaron los datos. Se observó una diferencia significativa a favor de omalizumab respecto a los puntajes de la mejora de los síntomas en pacientes con asma moderada a severa en cuatro de los siete estudios que reportaron este desenlace (Busse 2001; Busse 2011; Lanier 2009; Solèr 2001), y una diferencia significativa a favor de omalizumab en los pacientes con asma severo en dos de los cuatro estudios (Hanania 2011 and Holgate 2004a).

### Calidad de vida asociado con la salud

En la mayoría de los estudios que reportaron la calidad de vida, se reportó un beneficio significativo de omalizumab sobre placebo tanto en la fase estable de corticoides como en las fases de su reducción.

### Eventos adversos

Los pacientes que recibieron omalizumab s.c experimentaron significativamente menos eventos adversos serios que aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, ellos también experimentaron más reacciones del sitio de la inyección. Ocurrieron significativamente menos eventos adversos serios en los pacientes que recibieron omalizumab s.c que aquellos que recibieron placebo (OR 0.72, IC 95% 0.57 - 0.91; 15 estudios, 5713 participantes). Respecto a la mortalidad, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de omalizumab s.c y placebo (OR 0.19, IC 95% 0.02-1.67). En los nueve estudios que contribuyeron con información para el análisis, de los 4,245 pacientes solo cuatro muertes fueron reportadas, todas en el grupo de placebo. Ninguna de ellas se reportaron como asociadas al asma. Tres de las cuatro muertes ocurrieron en el subgrupo de pacientes con asma severa.

### iii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

#### Instituto Nacional para la Excelencia en el cuidado y la salud NICE "Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma" TA278



En esta ETS se recomienda usar omalizumab como un agente terapéutico adicional al tratamiento estándar<sup>1</sup> para los casos confirmados de asma alérgica mediada por IgE persistente severa bajo los siguientes criterios: 1) necesidad de tratamiento continuo o frecuente con CEO (definido como 4 o más cursos en el año previo) y 2) solamente si el fabricante pone a omalizumab disponible con un descuento acordado en el esquema de acceso al paciente.



El grupo evaluador de esta ETS se enfocó en cinco preguntas específicas: 1) la eficacia de omalizumab 2) la eficacia a largo plazo de omalizumab, 3) el efecto ahorrador del uso de corticoides; 4) la seguridad de omalizumab; y 5) los eventos adversos de los corticoides orales.



En la evaluación de la efectividad de omalizumab versus placebo se consideró la información de 11 ECAs, pero se hizo énfasis en cinco ECAs por contener poblaciones que cumplieran o se acercaban bastante a la población para la que está autorizado el uso de omalizumab (asma alérgica mediada por IgE persistente severa con reducción de la función pulmonar (VEF1<80%), frecuentes síntomas diurnos y nocturnos que interrumpen el sueño, y múltiples exacerbaciones de asma documentadas a pesar de altas dosis diarias de CEI y de un agonista beta 2 de acción prolongada) (INNOVATE [n=419], EXALT [n=404] y Chanez et al. 2010 [n=31]) y los subgrupos de los estudios IA-04 en adultos [n=164] y IA-05 en niños. Se utilizaron 6 ECAs adicionales como evidencia de apoyo, debido a que tenían una proporción desconocida de la población que cumplía con los criterios de autorización (Hanania et al. 2011, Bardelas et al. 2012, Vignola et al. 2004, Hoshino et al. 2012, Ohta et al. 2009, y Busse et al. 2011). Los ensayos que contenían la población con los criterios de autorización duraron entre 16 semanas (Chanez et al.) y 32 semanas como máximo (EXALT); el estudio INNOVATE duró 28 semanas.



De los cinco ensayos que incluían poblaciones que representaban la población autorizada para usar omalizumab, tres fueron considerados de alta calidad metodológica, con adecuada asignación y con ocultamiento de la aleatorización (INNOVATE, Chanez y IA-05). Dos estudios, EXALT y IA-04, tenían alto riesgo de sesgo por ser ensayos abiertos. Por este motivo, los datos de estos estudios no se agruparon con los del ensayo INNOVATE que fue un ensayo doble ciego. Este ensayo

<sup>1</sup> Se entiende como tratamiento estándar aun curso completo, tolerado y con adherencia documentada, de altas dosis de corticoides inhalados, agonistas beta 2 de acción prolongada, antagonistas del receptor de leucotrienos, teofilinas, corticoides orales, y el cese del tabaco en los casos apropiados

se consideró central en esta evaluación de tecnología sanitaria. Los resultados se presentaron por separado

Todos los 11 ECAs reportaron resultados del desenlace de exacerbaciones clínicamente significativas (ECS), excepto el estudio de Bardelas et al. y Hoshino et al.. Se encontró consistencia en el beneficio en personas aleatorizadas a recibir omalizumab en comparación con el grupo comparador, tanto en términos de la tasa de exacerbaciones y la proporción de pacientes que no experimentaron exacerbaciones durante el seguimiento. Por ejemplo, la tasa total de exacerbaciones en el estudio INNOVATE a las 28 semanas fue 0.68 para omalizumab comparado con 0.91 en el grupo placebo (razón de tasas= 0.738, IC 95% 0.552-0.998). En el estudio EXALT, la tasa total de exacerbaciones a las 32 semanas fue 0.55 para omalizumab comparado con 0.98 para el comparador (razón de tasas=0.570, IC 95% 0.417-0.778) y en el subgrupo de población europea del estudio IA-04, las tasas en 52 semanas fueron 1.26 y 3.06 respectivamente (razón de tasas=0.41, IC 95% 0.288-0.583). Pero, el estudio de Chanez et al., no mostro diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a las 16 semanas (RR 0.71, IC 95%: 0.37-1.37).

Tres de los ensayos incluidos reportaron el número de exacerbaciones clínicamente significativas y severas (ECSS), definidas como exacerbaciones en las cuales el flujo espiratorio pico o el VEF<sub>1</sub> era menor del 60% del mejor registro del paciente. En los adultos, la tasa de ECSS fue estadísticamente significativa más baja en el grupo de omalizumab comparado con el grupo comparador (INNOVATE, 0.24 comparado con 0.48, razón de tasas 0.50, IC 95% 0.32-0.78; EXALT, 0.24 comparado con 0.42, razón de tasas 0.56, IC 95% 0.34-0.92). El beneficio de omalizumab respecto al placebo en la reducción de la tasa de ECSS fue mayor comparado con el de la tasa de ECS y consistente entre los estudios.

La industria productora de omalizumab ofreció información de las tasas de exacerbaciones para los siguientes 5 grupos definidos post hoc en: 1) pacientes que habían sido hospitalizados antes del inicio del estudio, 2) pacientes que reciben CEO como tratamiento de base, 3) pacientes que NO reciben CEO como tratamiento de base, 4) pacientes que de base tuvieron  $\leq 2$  exacerbaciones por año, y 5) pacientes que tuvieron de base  $\geq 3$  exacerbaciones por año. Los datos del estudio INNOVATE mostraron que omalizumab podría actuar mejor en los pacientes que recibían CEO como tratamiento de base que el resto de pacientes con asma persistente severa. El riesgo relativo de exacerbaciones totales en esta población fue 0.662 (comparado con 0.74 en los pacientes con asma persistente severa) y el RR de exacerbaciones clínicamente significativas y severas fue 0.36 (comparado con 0.50 en la población total), pero no se reportaron diferencias significativas.

Seis ensayos (INNOVATE, EXALT, IA-04, Chanez et al., IA-05 y Busse et al.) compararon la tasa de hospitalización durante el estudio. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre omalizumab y placebo, excepto en el estudio EXALT en el cual la tasa de hospitalizaciones fue menor para el grupo que recibió



omalizumab (razón de tasas 0.33, IC 95% 0.12-0.94). Pero debido a que este estudio fue abierto, la confianza en este estudio disminuye de manera importante. Tres estudios en adultos (INNOVATE, EXALT y IA-04) presentaron datos de forma separada de las visitas a emergencia y de consultas médicas. De manera similar a las tasas de hospitalización, el único estudio que mostró un beneficio estadísticamente significativo con omalizumab para estos desenlaces fue el estudio EXALT. Con la información de los ensayos, no se identificó diferencias significativas en las tasas de hospitalizaciones, de visitas a emergencia y de visitas médicas no planeadas entre omalizumab y placebo.



Pero, cuando el análisis agrupó a todos los desenlaces de uso de los servicios médicos disponibles, es decir las visitas totales al servicio de emergencia, los ingresos al hospital, y visitas médicas no planificadas, si se observaron reducciones estadísticamente significativas asociadas con omalizumab (INNOVATE comparado con placebo: tasa de riesgo: 0.56, IC 95% 0.33-0.97; EXALT: tasa de riesgo: 0.40, IC 95% 0.24-0.65; IA-04 subgrupo de población Europea: tasa de riesgo: 0.76, IC 95% 0.64-0.89).



La mejora de los síntomas del asma fue evaluada usando diferentes escalas en los estudios. En el estudio INNOVATE, la puntuación total de los síntomas del asma mejoraron a las 28 semanas con omalizumab que con placebo (cambio desde el basal: -0.66 con omalizumab comparado con placebo -0.40,  $p=0.039$ ). En el estudio EXALT, las personas asignadas al grupo abierto de omalizumab experimentaron una mejoría mayor de los síntomas del asma a las 32 semanas que las personas del grupo placebo medido con el *Asthma Control Questionnaire* (cambio respecto al basal -0.91 con omalizumab comparado con -0.04 sin omalizumab, RR 0.87, IC 95% -1.09 a -0.65) y en el subgrupo del estudio IA-04 a las 52 semanas usando *Wasserfallen symptom score* (cambio respecto al basal -6.7 con omalizumab comparado con 0.5 con placebo,  $p<0.05$ ). La información procedente de los ensayos mostró que los pacientes que usaron omalizumab consiguieron mejoría de los síntomas respecto al placebo.



Los pacientes asignados de manera aleatoria a recibir omalizumab mostraron una mejoría del porcentaje predicho del VEF<sub>1</sub> comparado al placebo, aunque el beneficio en términos absolutos fue pequeño. En el estudio INNOVATE a las 28 semanas (67.0% con omalizumab comparado con 64.2% sin omalizumab,  $p=0.043$ ), EXALT a las 32 semanas (68.1% con omalizumab comparado con 63.7% sin omalizumab,  $p=0.007$ ), y en el subgrupo de pacientes del estudio IA-04 (71% con omalizumab comparado con 60% sin omalizumab,  $p<0.01$ ).

Seis ensayos en adultos (INNOVATE, EXALT y el subgrupo Europeo del estudio IA-04, SOLAR, Hanania et al. y Hoshino et al. como los ensayos de apoyo) y el subgrupo en niños del estudio IA-05, reportaron la calidad de vida relacionada con el asma (CdV). En el estudio INNOVATE, se observó una mejora significativa de la puntuación de la CdV, del grupo de omalizumab comparado con el de placebo (cambio del puntaje respecto al basal 0.91 con omalizumab comparado con 0.46 con placebo,  $p<0.001$ ;

61% de las personas del grupo de omalizumab experimentaron un incremento de 0.5 puntos o más [0.5 puntos o más representan una diferencia clínicamente significativa] comparado con el 48% de personas del grupo comparador,  $p=0.008$ ). En el estudio EXALT, el 74% de las personas del grupo de omalizumab experimentaron un incremento de  $\geq 0.5$  puntos en el cuestionario de calidad de vida, comparado con el 26% en el grupo del comparador,  $p<0.001$ ) y en el subgrupo del estudio IA-0, el 77% de las personas del grupo de omalizumab experimentaron un incremento de  $\geq 0.5$  puntos comparado con el 42% en el grupo comparador,  $p<0.001$ ). Se comentó que 3 estudios observacionales de los 5 reportaron medición de la CdV y mostraron al menos un incremento mínimamente importante de  $\geq 0.5$  puntos en la puntuación del cuestionario AQLQ. Respecto a la duración del tratamiento, el comité evaluador considero que existía evidencia muy limitada respecto a la efectividad de omalizumab más allá de los 12 meses en los ECAs

Dos ECAs ofrecieron información sobre cambios del uso de CEO, un estudio en el grupo de personas con los criterios para los que fue aprobado el uso de omalizumab (EXALT) y el otro en una población con asma controlada (Holgate et al.,2004). El estudio de Holgate fue excluido de las otras secciones de la ETS porque solo unos pocos recibieron agonistas beta 2 de acción prolongada, pero se incluyó en el análisis de corticoides porque era escasa la información respecto al cambio del uso de corticoides orales. En el estudio EXALT, a las 32 semanas, los pacientes del grupo de omalizumab tenían mayor probabilidad de haber interrumpido o reducido el uso de CEO (62.7% comparado con 30.4% en el grupo control, RR 2.06, IC 95% 1.08-3.94), y de haber reducido la dosis del CEO (diferencia promedio 6.70 mg/día, IC 95%12.93-0.47). En contraste, en el estudio Holgate, las proporciones de pacientes que redujeron o interrumpieron el uso de CEO fue similar en el grupo de omalizumab y placebo a las 32 semanas (74.0% comparado con 73.3%, RR 1.01, IC 95% 0.79-1.28). Sin embargo, el estudio EXALT era un estudio abierto y en el estudio Holgate 2004 no se ajustaron suficientemente las dosis de CEO durante la fase de "run-in" (fase inicial de uso de CEO).

Estudios de menor calidad metodológica (observacionales sin grupo control y con una duración máxima de 12 meses) han observado que los pacientes que usaban omalizumab disminuyeron o suspendieron el uso de CEO. Diez estudios observaciones reportaron información del uso de CEO después del tratamiento con omalizumab. Para los pacientes en mantenimiento con CEO, la proporción de pacientes que redujeron o suspendieron los CEO varió entre 25.9% y 71.2% después del tratamiento con omalizumab.

La evidencia es aun limitada respecto al efecto que tendría omalizumab en la reducción del uso de CEO, solo se identificaron dos ECAs (EXALT y Holgate et al. 2004). En el estudio EXALT se observó un beneficio con omalizumab respecto a placebo, pero este estudio fue un estudio abierto, reduciendo la certeza de esta medición. Por otro lado, el estudio de Holgate no mostró diferencias en el uso de CEO en los grupos. Pero, este estudio no ajustó adecuadamente las dosis de CEO durante

la fase de prueba. Se desconoce hasta el momento si el uso de omalizumab puede suspender o reducir el uso de CEO.



El grupo identificó 4 revisiones de eventos adversos asociados con omalizumab: estos incluyeron entre 3429 a 57,300 personas. Una revisión incluyó a personas con asma alérgica persistente severa, la segunda incluyó a personas con asma alérgica moderada a severa, otra incluyó a pacientes que recibieron omalizumab pero con indicaciones poco claras y otra evaluó la incidencia de anafilaxia del sistema de reporte de eventos adversos en personas con asma y que recibieron omalizumab. Los eventos adversos claves considerados por el grupo evaluador fueron la anafilaxia y los eventos trombóticos. El grupo consideró que ambos ocurren muy raramente y que no han sido concluyentemente asociados con el uso de omalizumab. Se comentó que la evidencia que asocia a omalizumab con cáncer es también incierta. Se concluyó que, aunque existe evidencia de la seguridad de omalizumab a corto plazo, la evidencia es insuficiente para la seguridad a largo plazo para formular alguna conclusión al respecto.



El CE notó que omalizumab como agente adicional al tratamiento estándar reducía la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas y las exacerbaciones clínicamente significativas y severas en adultos y adolescentes. Asimismo, se notó que había una diferencia estadísticamente significativa en la CdV a favor de omalizumab, los cuales fueron corroborados por los expertos clínicos, y que este beneficio también se extendería a los cuidadores, y esto debiera ser incluido en el caso de referencia del análisis económico.



A pesar que la mayoría de ensayos que evaluaron omalizumab incluyeron personas con asma menos severa que aquellos que son tratados actualmente con omalizumab en el Reino Unido, se asumió que estos pacientes teniendo un asma más severa, podrían obtener mayor beneficio con el tratamiento con omalizumab, una conclusión que fue apoyada por los especialistas clínicos.



Después de un primer análisis de costo efectividad, el comité concluyó que el ICER de omalizumab para toda la población era más alto de los que podía ser considerado como un uso costo-efectivo de los recursos. Con la finalidad de que el cálculo del ICER fuera costo-efectivo, en el análisis se incorporaron varias modificaciones que disminuyeron el valor del ICER tornándolo costo efectivo para el sistema de salud del Reino Unido.

Primero, se consideró que omalizumab puede ser un agente innovador en su potencial en lograr un impacto significativo y sustancial en beneficios sobre la salud, y se exploró si algún potencial beneficio en la salud no había sido incluido en el modelo económico. Se consideró que el evitar los efectos adversos del uso de CEO no había sido completamente capturado en la estimación del QALY. Se notó que en el primer análisis realizado se tomó en cuenta la disminución de la utilidad de varios efectos adversos de largo plazo de los CEO incluyendo fracturas de huesos, diabetes mellitus, úlcera péptica, infarto del miocardio e ictus cerebral, cataratas y glaucoma, ganancia

de peso, linfoma de Hodgkin, insuficiencia adrenal y disturbios del sueño. Sin embargo, el comité concluyó que otros efectos adversos como la obesidad, hipertensión, cambios de humor, depresión, psicosis, adelgazamiento de la piel, retraso en la curación e heridas reducción del crecimiento en los niños y aumento del riesgo de infección fueron factores adicionales importantes que no habían sido capturados cuando se calculó el QALY. Se realizó un análisis de umbrales para explorar el tamaño necesario de los efectos no identificados del uso de los CEO en la salud, a los ya incluidos en el modelo, para reducir el costo por QALY ganado con omalizumab a un valor cerca de los £30,000. Se notó que los adicionales QALYs ganados por los efectos adversos no identificados del uso de CEO sería más del doble de aquellos derivados de los efectos adversos conocidos del uso de los CEO y se persuadió al comité para que se asumiera como factible a este supuesto.

Segundo, el comité reconoció que omalizumab era una terapia efectiva, pero que el análisis presentado no podría ser aplicado a la población de pacientes con asma muy severa para quienes omalizumab es usado en la práctica clínica. El comité consideró que era posible describir más claramente las características clínicas de esta población y modelar el uso de omalizumab de manera más precisa, y así identificar a las personas con asma muy severa para quienes omalizumab puede ser potencialmente más costo-efectivo. El comité solicitó más información acerca de las características clínicas de la población para quienes omalizumab sería considerada, y pidió al grupo de evaluación llevar a cabo un análisis adicional en tres poblaciones de alto riesgo con asma alérgica persistente muy severa: 1) personas con asma alérgico muy severo en mantenimiento con corticoides orales y que fueron hospitalizados el año previo, 2) personas con asma alérgico persistente muy severo en mantenimiento con corticoides orales, pero que no habían tenido necesidad de ser hospitalizados en el año previo y 3) personas con asma alérgico persistente muy severo en mantenimiento con corticoides orales o cursos frecuentes de corticoides orales (por ejemplo, 4 o más cursos por año), pero sin necesidad de ser hospitalizado. Este último grupo fue considerado como aquel que obtendría mayores utilidades del tratamiento.

Tercero, se pidió asumir una mayor eficacia para omalizumab y mayores estimados de la mortalidad asociada con el asma que reflejen mejor la condición de los pacientes con asma no controlada muy severa, considerándose una mortalidad 15% más altas a la debida por asma en general. Considerando el incremento de la mortalidad en un 15% y del descuento del medicamento, resultó en un cálculo más plausible del ICER de £23,200 por QALY ganado para pacientes en el mantenimiento o cursos frecuentes de CEO, definido como cuatro o más cursos de CEO en el año previo.

Cuarto, se asumió también la incorporación en los análisis de costo efectividad otros factores como los beneficios en los cuidadores asociados a omalizumab con los efectos adversos del uso de CEO el cual podría no haber sido capturado en los cálculos del QALY

Quinto, se concluyó que con el descuento del medicamento, omalizumab es un agente adicional a la terapia estándar costo efectivo para el uso de los recursos del Servicio Nacional de salud del Reino Unido (NHS) para tratar personas con asma alérgica mediada por IgE persistente severa confirmada y con necesidad de uso continuo o frecuente de CEO.



En conjunto, estas consideraciones descritas tomaron el nuevo cálculo del ICER del uso de omalizumab como agente adicional al tratamiento estándar como un tratamiento costo efectivo en el manejo de los casos de asma alérgica persistente severa no controlada con el tratamiento optimizado que incluye uso frecuente o continuo de CEO del NHS.



## V. DISCUSIÓN



El asma alérgica es el resultado de una producción excesiva de IgE en respuesta a alérgenos ambientales como los ácaros del polvo de la casa, el polen y los hongos. El aumento de la IgE desencadena reacciones inflamatorias que provocan la broncoconstricción. La gravedad del asma se divide en función de la presencia y frecuencia de los síntomas diurnos y nocturnos, así como el nivel de la función pulmonar, siendo el asma persistente severa el de máxima gravedad. Los pacientes con asma persistente severa reciben el tratamiento del escalón superior de las guías internacionales del manejo, y a pesar de ello, no consiguen controlar la enfermedad. En esta situación, se hace necesario contar con nuevos agentes terapéuticos para lograr el control de la enfermedad, considerando que ya se administraron todos los agentes a sus dosis máximas incluidas en el último escalón de tratamiento.



Esta evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo identificar y evaluar hasta la actualidad, la evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad del uso de omalizumab como agente adicional al tratamiento estándar optimizado en pacientes con asma alérgica mediado por IgE persistente severo y no controlado a pesar del uso de altas dosis de corticosteroides inhalados, beta 2 agonistas de acción prolongada y corticoides orales. El desenlace principal de eficacia considerado fue la exacerbación del asma que requieran atención médica o aumento de la medicación, y como secundarios: la reducción o suspensión del uso de corticoides y la incidencia de eventos adversos.



La búsqueda de la evidencia identificó dos GPCs, una RS Cochrane y una ETS. En ambas GPCs, omalizumab está recomendado como tratamiento adicional en el último escalón de tratamiento del asma. La evidencia para sustentar estas recomendaciones redactadas en general fue la RS de Cochrane que fue descrita en la sección de revisiones sistemáticas de esta evaluación. Esta RS concluye que la evidencia es de moderada calidad de la eficacia de la adición de omalizumab al tratamiento estándar respecto a su no uso, en disminuir el número de exacerbaciones que requieren el uso de cualquier servicio médico, en todos los pacientes con asma alérgica persistente de cualquier intensidad. Pero, este beneficio no fue consistente en el subgrupo de pacientes con asma persistente severa en el análisis por subgrupos. Sin embargo, la deducción de falta de consistencia del beneficio en los pacientes con asma severa en la RS Cochrane es inexacta, debido a una diferente población de interés y problemas metodológicos derivado de los análisis por subgrupos en una revisión sistemática.



En la RS de Normansell et al., 2014, no se hizo distinción respecto a que la enfermedad estuviera controlada (refractaria) o no, es decir se incluyeron a ambos tipos de pacientes. Además el único estudio (INNOVATE) que sí incluyó a pacientes con asma alérgica persistente severa y NO controlada, además de incluir a una proporción de pacientes que usaban CEO, si mostro diferencias respecto al placebo en el número de exacerbaciones a favor de omalizumab. Esta especificación de la población considerada es importante debido a que la población de interés de esta

evaluación de tecnología sanitaria incluye a una con asma alérgica persistente severa que no consigue el control de la enfermedad a pesar de uso del optimizado del tratamiento estándar incluyendo el uso de CEO, utilizando una proporción significativa de los recursos del sistema de salud, y poniendo algunas veces en riesgo la vida del paciente.

Por otro lado, los análisis por subgrupos deben ser tomados con cautela por inducir con frecuencia a conclusiones falsas. La mayoría de los análisis por subgrupos de las RS están limitadas a comparaciones entre estudios, cuando lo más apropiado es realizar metaanálisis de datos de pacientes individuales. Incluyendo los datos de pacientes individuales, se pueden aplicar análisis sofisticados para comparar los subgrupos de pacientes entre los estudios y agrupar los resultados de manera efectiva. La inferencia de que los efectos de omalizumab son diferentes entre los pacientes con asma severa respecto a los pacientes con asma menos severa es limitada debido a que esta diferencia proviene de una comparación entre estudios, en vez de una en base a diferencias de pacientes. Además que solo se incluyó un estudio en pacientes con las características de la pregunta PICO de esta evaluación, limitado el poder. Existe un número de explicaciones para las posibles diferencias aparte del azar y de una verdadera diferencia. Entre ellas se cuentan otras diferencias entre los pacientes aparte del grado de severidad, co-intervenciones administradas, forma de medir los desenlaces y riesgos de sesgos de los estudios.

La ETS realizada por NICE tuvo como objetivo evaluar la costo efectividad de omalizumab como agente adicional al tratamiento estándar optimizado de pacientes con asma alérgica que cumplieran con los criterios para los cuales fue aprobado. Este tipo de pacientes tenían asma alérgico persistente severo no controlado a pesar de recibir tratamiento a dosis altas de CEI, agonistas beta 2 de acción prolongada y CEO. Para responder a esta pregunta se consideraron 4 ECAs (INNOVATE, EXALT, Chanez y el subgrupo del estudio IA-04) en adultos que incluyeron este tipo de pacientes, de los cuales, solo dos estudios fueron considerados de alta calidad metodológica (INNOVATE y Chanez). Todos los estudios incluyeron una proporción ( $\approx 20\%$ ) de pacientes que usaban CEO como tratamiento de mantenimiento. Los ECAs mostraron que el uso de omalizumab es más efectivo en tratar el asma alérgico persistente severo que el tratamiento optimizado estándar solo, conduciendo a la reducción en el número total de exacerbaciones clínicamente significativas y severas, el uso de los servicios de salud (hospitalizaciones, visitas al servicio de emergencia y visitas médicas no planeadas) y mejora de la función pulmonar medido como el porcentaje del VEF1. Sin embargo, se identificaron escasos estudios en la población de interés y solo la mitad de ellos bajo riesgo de sesgo.

Aunque, la mayor evidencia de la eficacia de omalizumab proviene de ECAs que incluyeron pacientes con asma menos severa que aquellos que son tratados con omalizumab o para quienes la EMA autorizó su uso, según opinión de los expertos clínicos, este beneficio sería de mayor magnitud en los pacientes con asma más severa.

La aprobación y disponibilidad de este medicamento para los pacientes del sistema de salud del Reino Unido se basó de manera fundamental en el balance costo efectividad, cuando se tomaron en cuenta varios factores que incrementaron los QALYs ganados por la intervención, y la reducción de los costos. Estos factores fueron el aumento de mayores estimados de la mortalidad que reflejaran mejor la condición de asma no controlada de los paciente, las pérdidas de la calidad de vida asociadas con los efectos adversos del uso de CEO, el beneficio en los familiares del paciente y el descuento del medicamento.

Omalizumab puede ser considerado como un medicamento adicional al tratamiento estándar óptimo para reducir la tasa de exacerbaciones, clínicamente significativas y severas en adultos. Además, omalizumab usado como un tratamiento adicional al estándar optimizado es más efectivo clínicamente en tratar los casos de asma alérgica persistente severa que el tratamiento estándar optimizado solo, que conduce a una reducción en el total de visitas a la emergencia (incluyendo las hospitalizaciones, visitas a la emergencia y atenciones médicas no planeadas) en adultos, mejora la función pulmonar en adultos como la medición del porcentaje del VEF1 predicho y reducción en la frecuencia y uso de medicación de rescate y corticoides orales

Según opinión de los clínicos expertos, las exacerbaciones severas tienen un gran impacto en los pacientes con asma alérgica persistente severa y en sus familias. Esto se traduce en visitas frecuentes a los servicios de emergencias, visitas médicas, ausentismo al trabajo o escuela, limitaciones para la vida social y para el ejercicio. También se incluyen como efectos negativos en los pacientes, la ansiedad, la falta del sueño y presiones financieras y emocionales. Por todo ello, es razonable que el asma alérgica persistente severa reduzca la calidad de vida de las personas afectadas por esta condición, así como también sus familias y su desarrollo profesional.

Se debe considerar los efectos adversos asociados al uso frecuente y prolongado de CEO. Estos incluyen fracturas, diabetes mellitus, ulcera péptica, infarto de miocardio, ictus cerebral, cataratas, glaucoma, disturbios del sueño y del ánimo, y ganancia de peso. Los especialistas clínicos valoran en gran medida una terapia que haga posible la finalización o disminución del uso de CEO. Según opinión de expertos, omalizumab sería un tratamiento apropiado en pacientes que usan CEO de mantenimiento o cursos frecuentes.

Respecto a la seguridad de omalizumab, los pacientes que recibieron omalizumab experimentaron significativamente menos eventos adversos serios (la anafilaxia y los eventos trombóticos) que aquellos que recibieron placebo. Los eventos adversos más comunes en el grupo que uso omalizumab fueron las reacciones del sitio de la inyección. Respecto a la mortalidad, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de omalizumab s.c y placebo (OR 0.19, IC 95% 0.02 - 1.67). En los nueve estudios que contribuyeron con información para el análisis, entre los 4,245 pacientes, solo cuatro muertes fueron reportadas, todas en el grupo de placebo. Ninguna de ellas se reportaron como asociadas al asma. Tres de las cuatro muertes ocurrieron en el

subgrupo de pacientes con asma severa. Así tampoco existe evidencia sólida que asocie a omalizumab con cáncer. Se concluyó que, aunque existe evidencia de la seguridad de omalizumab a corto plazo, la evidencia es insuficiente para la seguridad a largo plazo para formular alguna conclusión al respecto.



## VI. CONCLUSIONES

- El asma alérgico es resultado de una producción excesiva de inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a alérgenos ambientales como los ácaros del polvo de la casa, el polen y los hongos. Los pacientes con asma alérgica persistente severa no controlada tienen alto riesgo de padecer exacerbaciones, hospitalizaciones y menor calidad de vida.
- 
- Actualmente, existe escasa evidencia de que la adición de omalizumab reduzca las exacerbaciones clínicamente significativas y severas en los casos de asma alérgica persistente severa no controlada a pesar del tratamiento estándar optimizado que incluye corticoides inhalados a altas dosis, beta 2 agonistas de acción prolongada y uso de corticoides orales. Las exacerbaciones clínicamente significativas y severas significan eventos con una reducción importante (>60%) de la función pulmonar (VEF1 o PEF), que con frecuencia conduce a usar altas dosis de CEI y también CEO.
- 
- Según opinión de los clínicos expertos, las exacerbaciones severas tienen un gran impacto en los pacientes con asma alérgica persistente severa y en sus familias. Esto se traduce en visitas frecuentes a los servicios de emergencias, visitas médicas, ausentismo al trabajo o escuela, limitaciones para la vida social y para el ejercicio. La afectación en la calidad de vida de los pacientes y familiares se tomaron en cuenta para recalcular los QALYS ganados con el uso de omalizumab y que contribuyeron con el aumento del ICER, tornándolo costo efectivo.
- 
- Respecto a la seguridad de omalizumab, los pacientes que recibieron omalizumab experimentaron significativamente menos eventos adversos serios como la anafilaxia y los eventos trombóticos que aquellos que recibieron placebo. Los eventos adversos más comunes en el grupo que usó omalizumab fueron las reacciones del sitio de la inyección. Respecto a la mortalidad, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de omalizumab s.c y placebo.
- 
- Los pacientes de interés de esta evaluación son pacientes con el mayor grado de severidad de asma alérgica, que no consiguen el control de la enfermedad a pesar del tratamiento optimizado del último escalón del manejo del asma recomendado por las GPCs internacionales, que incluye el uso de corticoides orales. Estos pacientes ya hicieron uso de todos los agentes disponibles recomendados, y necesitan de otros agentes para controlar la enfermedad.
- Omalizumab puede ser considerado como un medicamento adicional al tratamiento estándar óptimo para reducir la tasa de exacerbaciones, clínicamente significativas y severas del grupo más severo de pacientes con asma alérgica, evitando así el uso de los recursos de salud y la reducción de la

frecuencia de CEO. El beneficio en la reducción del uso de CEO se reflejaría en menor riesgo de exposición para desarrollar un enorme número de eventos adversos asociados. En este grupo de encuentran la fractura ósea, diabetes mellitus, úlcera péptica, infarto de miocardio, ictus cerebral, cataratas, glaucoma, disturbios del sueño y del ánimo, y ganancia de peso.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba por el periodo de un año a partir de la fecha de publicación del presente dictamen preliminar, el uso de omalizumab para el tratamiento de pacientes con asma alérgico mediado por IgE persistente severo según lo establecido en el anexo 1.



- Asimismo, debido a que la evidencia del beneficio de omalizumab en este tipo de pacientes no es robusta, se establece que el efecto del uso de este medicamento se evaluará con datos de los pacientes que hayan recibido el tratamiento por el tiempo autorizado, incluyendo evaluación económica para determinar su impacto. Esta información servirá para una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica al terminar la vigencia de este dictamen.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con omalizumab s.c el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI



Desenlaces clínicos a reporta por paciente

1. Mortalidad
2. Numero de exacerbaciones que requirieron modificación de la medicación y hospitalización
3. Uso de corticoesteroides orales (dosis totales)
4. Control de la enfermedad
5. Calidad de vida usando el cuestionario
6. Eventos adversos
7. Volumen espiratorio forzado en 1 segundo VEF<sub>1</sub>
8. Flujo espiratorio pico (PEF).



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon Fr Int Agency Res Cancer. 2013.
2. Pollart SM, Chapman MD, Fiocco GP, et al. Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 18. 1989;83:875–82.
3. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clinical Medical Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* 2012;6:27- 40.
4. Chipps BE, Figliomeni M, Spector S. Omalizumab: an update on efficacy and safety in moderate-to-severe allergic asthma. *Allergy Asthma Proceedings* 2012;33(5):377–85.
5. Spector SL. Allergic inflammation in upper and lower airways. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 1999;83: 435–44.
6. Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annual Review of Immunology* 1999;17:255–81.
7. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens. *New England Journal of Medicine* 1989;320:271–7.
8. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relationship between airways responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *New England Journal of Medicine* 1991;325:1067–71.
9. Pelaia G, Gallelli L, Renda T, Romeo P, Busceti MT, Grembale RD, et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *Journal of Asthma and Allergy* 2011;4:49–59.
10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. GINA. Available from: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373.
12. BTS/SIGN 2016. British Guideline on the Management of Asthma. A National Clinical Guideline.



13. European Medication Agency (EMA). Indicaciones resumen de Omalizumab. Disponible [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf)



14. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(52):1-342.

15. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.



16. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA, 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. *Chest* 2011;139(1):28-35.

17. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 278: Omalizumab for treatment severe persistent allergic asthma, 2013. URL: [www.nice.org.uk/guidance/TA278](http://www.nice.org.uk/guidance/TA278)



18. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005–15.

19. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of FcRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2010;104:1608–17.

20. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma (IA-04). *Allergy* 2004;59:701–8.



21. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma (EXALT). *Allergy* 2011;66:671–8.

22. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. 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* 2005;60:309–16.

23. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma (IA-05). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210–16

24. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind placebo- controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma* 2012;49:144–52.
25. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573–82.
26. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012;83:520–8. <http://dx.doi.org/10.1159/000334701>
27. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 2009;14:1156–65.
28. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184–90.
29. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632–8.
30. Soler M. Omalizumab, a monoclonal antibody against IgE for the treatment of allergic diseases. *Int J Clin Pract* 2001;55:480–3.
31. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709–17.



## ANEXO N° 1: condiciones de uso

La persona para ser considerada para recibir Omalizumab, debe de cumplir con los siguientes criterios clínicos los cuales deben estar acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico:



<b>Diagnostico o condición de salud</b>	Asma alérgica mediada por IgE persistente severa.
<b>Grupo etario</b>	Pacientes adultos, mayores de 18 años.
<b>Tiempo máximo que el CFT puede autorizar el uso del medicamento</b>	16 semanas (4 ciclos).
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente con diagnóstico de asma alérgico mediado por IgE.</li> <li>- Asma persistente severo con requerimiento de &gt;1000 µg/día de dipropionato de beclometasona o equivalente, y un beta 2 agonista de acción prolongada.</li> <li>- Enfermedad no controlada a pesar del uso optimizado del tratamiento*</li> <li>- Necesidad continua o frecuente de tratamiento con corticoides orales (requerimiento de 4 o más cursos en el año previo).</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada on el expediente del paciente de solicitud del medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prueba de "skin prick" positivo a <math>\geq 1</math> aero alérgeno común.</li> <li>- Nivel de IgE.</li> <li>- Volumen espiratorio forzado en 1 segundo VEF1.</li> <li>- Flujo espiratorio pico (PEF).</li> <li>- Dosis requerida de uso de corticoides inhalado.</li> <li>- Dosis requerida de uso de corticoides orales (historial de uso de corticoides en el último año).</li> </ul>





**Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**

- Volumen espiratorio forzado en 1 segundo VEF1.
- Flujo espiratorio pico (PEF).
- Dosis requerida de uso de corticoides inhalado.
- Dosis requerida de uso de corticoides orales (solo en los casos que se use corticoides orales).
- Reacciones adversas.
- Numero de exacerbaciones que requirieron atención médica.
- Hospitalizaciones.
- Test de Calidad de vida.
- Test de control del asma.

*\* Tratamiento optimizado: un curso con corticoides inhalados a altas dosis, beta 2 de acción prolongada, antagonistas de receptores de leucotrienos, anticolinérgicos de acción prolongada, teofilina (excepto para los pacientes intolerantes a teofilina).*

