

ISSN 1668-2793



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Omalizumab para el tratamiento del  
asma***

**Omalizumab for the Management of Asthma**

Informe de Respuesta Rápida N°440

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Octubre de 2015



*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dra. Dolores Macchiavello  
Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. Analía López  
Dra. Lucila Rey-Ares

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

### **Informe de Respuesta Rápida N° 440**

#### ***Omalizumab para el tratamiento del asma.***

**Fecha de realización:** Octubre de 2015  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. María Calderón  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Akram Hernández Vásquez  
Dra. Analía López  
Dra. Dolores Macchiavello  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Ruth Ruano Gándara  
Dra. Anastasia Secco  
Dra. Natalie Soto

**Para Citar este informe:**

Macchiavello D, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Omalizumab para el tratamiento del asma***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 440, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2015. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RESUMEN

### Omalizumab para el tratamiento del asma

#### Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica pulmonar con hiperreactividad de la vía aérea. En Argentina la prevalencia es de 5,98%. El asma alérgica representa un 80% de los pacientes.

Los síntomas son sibilancias, falta de aire y tos secundarios a la broncoconstricción y al aumento de la mucosidad. Se diagnostica con historia clínica, examen físico y una espirometría con respuesta positiva a beta agonistas de acción corta.

Se postula al omalizumab en el último paso de tratamiento para el asma alérgico persistente.

#### Tecnología

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinado que se une a la IgE libre, impidiendo su interacción con células efectoras.

#### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de omalizumab para el tratamiento del asma.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

#### Resultados:

Se incluyeron tres RS, un ECA, un análisis *post hoc* de un ECA; tres GPC y diez PC.

Una RS del año 2014 incluyó 25 ECAs con 6.382 pacientes con asma, en 21 de estos ECAs se evaluó omalizumab subcutáneo. Se dividió el análisis de estudios en grupo 1 (dosis de corticoides estable) y grupo dos (dosis de corticoides decrecientes).

En el grupo 1, en la rama omalizumab se observó menor frecuencia de exacerbaciones (16%) vs placebo (26%) en diez ECAs (n=3.261); y menor número de hospitalizaciones (0,5%) vs placebo (3%) en cuatro ECAs (n=1.824). A su vez se observó un mejor control del asma en los tratados con omalizumab vs placebo en asma moderado (4 ECA; n=1.136) y un requerimiento menor de beta-agonistas tanto para asma moderada como para el asma severa en 9 ECAs (n=3.524).

En el grupo 2, al comparar omalizumab vs placebo se observó menor frecuencia de exacerbaciones en cuatro ECAs (n=1.631); menor número de hospitalizaciones (3% vs 20%)

en tres ECAs (n=1.408) y mayor propensión a abandonar o reducir los corticoides inhalados (40% vs 21%) en cuatro ECAs (n=529). En dos ECAs (n=842) se observó un mejor control del asma con omalizumab vs placebo y en cuatro ECAs (n=1373) se reportó menor uso de medicación de rescate con omalizumab.

Se reportaron menos eventos adversos serios con omalizumab en 15 ECAs (n=5.713) y mayor cantidad de eventos leves como reacciones en el sitio de inyección con omalizumab (9%) vs placebo (6%) en nueve ECAs (n=3.577).

Un análisis post hoc de un ECA publicado en 2009 incluyó 399 pacientes con asma moderado a severo y rinitis aleatorizados para recibir omalizumab vs placebo; 59,4% respondieron a omalizumab, elevándose a 78,9% en los pacientes con rinitis concomitante ( $p<0,001$ ).

Una RS del año 2014 evaluó la eficacia de omalizumab en rinitis alérgica (11 ECAs, n=2.870), y en dos ECAs (n=48) para pacientes con asma concomitante; se evidenció una reducción en los síntomas de rinitis ( $p<0,0001$ ) y en el uso de medicación de rescate ( $p=0,01$ ).

En las GPC relevadas se recomienda omalizumab como último paso del tratamiento para asma alérgica severa.

En Argentina el uso de omalizumab para el tratamiento del asma alérgico persistente moderado a severo no está incluido en el Programa Médico Obligatorio pero se encuentra en el listado de drogas pasibles de recupero a través del Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud.

El Consorcio Escocés de Drogas (SMC, por sus siglas en inglés *Scottish Medicines Consortium*) y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica de Inglaterra (por sus siglas en inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) aprueban el uso de omalizumab en >6 años con asma severo alérgico persistente.

El precio de venta al público en Argentina de cada vial de omalizumab subcutáneo de 150mg, oscila entre ARS 8000 y ARS 8300 (pesos argentinos, Septiembre/2015), equivalentes a aproximadamente USD 890 (dólares estadounidenses).

### **Conclusiones**

Evidencia de moderada calidad metodológica muestra que el uso de omalizumab para asma alérgico persistente, moderado a severo, probablemente reduce el número de exacerbaciones, el uso de corticoides orales y los síntomas de los pacientes. La información es insuficiente en niños, sin estudios mas allá de un año de seguimiento.

Además, no se encontraron estudios que comparen omalizumab con tratamientos activos.

Existe consenso sobre su uso en las guías de práctica clínica y en las políticas de cobertura relevadas, sobre todo en mayores de 12 años con asma alérgico persistente mediado por IgE, que utilizan corticoides orales frecuentemente o de manera continua.

**ABSTRACT****Omalizumab for the Management of Asthma****Introduction**

Asthma is a chronic inflammatory disease of the lung with upper airway hyperreactivity. In Argentina, its prevalence is 5.98%. Eighty percent of the patients present allergic asthma.

The symptoms include wheezing, shortness of breath and cough secondary to bronchoconstriction and increased mucus production. It is diagnosed by means of history taking, physical examination and positive response to short-acting beta-agonists during a spirometry.

Omalizumab is proposed as the last step in the management of persistent allergic asthma.

**Technology**

Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody, which binds to free IgE, thus preventing its interaction with effector cells.

**Purpose**

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspects regarding omalizumab in the management of asthma.

**Methods**

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessment (HTA) documents and economic evaluations; clinical practice guidelines (GCPs) and coverage policies (CPs) of other health systems, when available.

**Results**

Three SRs, one RCT, one *post hoc* analysis of a RCT; three CPG and ten CPs were included.

One 2014 SR included 25 RCTs with 6,382 asthma patients. Twenty one of these RCTs evaluated subcutaneous omalizumab. The study analysis was divided into Group 1 (stable corticoid dose) and Group 2 (descending corticoid doses).

In Group 1, in the omalizumab branch, a lower frequency of exacerbations (16%) vs. placebo (26%) was observed in ten RCTs (n= 3,261), and fewer hospitalizations (0.5%) vs. placebo (3%) in four RCTs (n= 1,824). In addition, a better asthma control was observed in those treated with omalizumab vs. placebo in moderate asthma (4 RCTs; n= 1,136) and a lower beta-agonist requirement for both those with moderate asthma and severe asthma in 9 RCTs (n= 3,524).

In Group 2, when comparing omalizumab vs. placebo, a lower rate of exacerbations was observed in four RCTs (n=1,631); fewer hospitalizations (3% vs. 20%) in three RCTs

(n=1,408) and a greater propensity to quit or reduce inhaled corticoids (40% vs. 21%) in four RCTs (n=529). In two RCTs (n=842), a better asthma control was observed with omalizumab vs. placebo and in four RCTs (n=1373), a lower use of rescue medication was reported with omalizumab.

Fewer serious adverse events were reported with omalizumab in 15 RCTs (n=5,713) and more mild events as injection site reactions with omalizumab (9%) vs. placebo (6%) in nine RCTs (n=3,577).

One *post hoc* analysis of a RCT published in 2009 included 399 patients with moderate to severe asthma and rhinitis, randomized to receive omalizumab vs. placebo; 59.4% responded to omalizumab, increasing to 78.9% in the patients with concomitant rhinitis ( $p<0.001$ ).

One 2014 SR, evaluated the efficacy of omalizumab in allergic rhinitis (11 RCTs, n=2,870), and in two of these 11 RCTs (n=48) evaluated patients with rhinitis and concomitant asthma; a reduction in rhinitis symptoms ( $p<0.0001$ ) and in the use of rescue medication ( $p=0.01$ ) was observed.

In the CPGs surveyed, omalizumab is recommended as the last step in the management of severe allergic asthma.

In Argentina, the use of omalizumab for the treatment of moderate to severe persistent allergic asthma is not included in the Mandatory Medical Plan, but it is included in the listed drugs that may be reimbursed through the Unique Reimbursement System of the Healthcare Service Superintendence.

The Scottish Medicines Consortium (SMC) and the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) approve the use of omalizumab in >6 years old with persistent severe allergic asthma.

The retail price in Argentina of a 150 mg subcutaneous omalizumab vial ranges between ARS 8,000 to ARS 8,300 (Argentine pesos, September/2015), approximately USD 890 (US dollars, September/2015).

### **Conclusions**

Evidence of moderate methodological quality shows that the use of omalizumab in persistent, moderate to severe allergic asthma may potentially reduce the number of exacerbations, the use of oral corticoids and patient symptoms. The information in children is not enough; there are no studies beyond one-year follow-up.

Furthermore, no studies comparing omalizumab with active treatments have been found.

There is consensus about its use in the surveyed clinical practice guidelines and coverage policies, especially in individuals over 12 years old with persistent IgE-mediated allergic asthma, who are frequently or continuously using corticoids.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica pulmonar caracterizada por hiperreactividad de la vía aérea. En Argentina una encuesta poblacional de mayo del 2015<sup>1</sup> realizada por el Ministerio de Salud de la Nación, determinó una prevalencia de 5,98% (IC4,79 – 7,17%).

El asma alérgica es un 80% de los pacientes con asma, causada por sobreexpresión de inmunoglobulina E (IgE) como respuesta a alérgenos ambientales<sup>2</sup>. La IgE se acopla a células inflamatorias (mastocitos, basófilos, macrófagos) y con la exposición a alérgenos (polvo, pelo de gato, tabaco, etc) se produce liberación de sustancias que promueven la reacción inflamatoria. En el asma alérgico los valores de IgE son superiores a lo normal (>30 IU/ml). Los síntomas típicos son sibilancias, falta de aire, opresión torácica y tos secundarios a la broncoconstricción y al aumento de la mucosidad. En general se asocia a otras patologías como sinusitis y rinitis. Se diagnostica con la historia clínica, el examen físico y una espirometría con respuesta positiva posterior a la exposición de beta agonistas de acción corta (SABA, por la sigla en inglés *short-acting beta-agonist*).

De acuerdo a las guías de la Iniciativa Global para Asma (GINA por sus sigla en inglés *Global Initiative for Asthma*)<sup>3</sup>, la severidad de la enfermedad se clasifica en (1) intermitente: con exacerbaciones cortas, síntomas menos de una vez por semana, VEF1>80%; (2) leve persistente: con síntomas más de una vez por semana pero menos de una vez por día, síntomas nocturnos, VEF1>80; (3) moderada persistente: con síntomas diarios, exacerbaciones que afectan la actividad y el sueño, síntomas nocturnos más de una vez por semana, uso diario de SABA, VEF1 60-80%; y (4) severa persistente con síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, limitación a actividad física, VEF1<60%.

Los pacientes con mal control de la enfermedad están en riesgo de padecer exacerbaciones que requieran medicación adicional e incluso hospitalizaciones. Las exacerbaciones severas presentan riesgo de vida.

Las guías de práctica clínica (GPC)<sup>3</sup> identifican cinco pasos incrementales de tratamiento, tanto para adultos y niños. De acuerdo a la cantidad de medicación utilizada incluyendo corticoides inhalados (ICS, por sus siglas en inglés *inhaled corticosteroid*), agonistas beta de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés *long-acting beta-agonist*) y SABA, se recomienda Omalizumab recién en el último paso (#5) donde se postula su utilización para el asma alérgico moderado a persistente, en mayores de 12 años, con asma no controlado con ICS, con un valor de IgE 30-700 IU/ml y un test positivo para alergia.

## 2. TECNOLOGÍA

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinado que se une a la IgE libre<sup>2</sup> con alta afinidad, impidiendo entonces la interacción entre IgE y las células efectoras.

La dosis recomendada de omalizumab subcutáneo depende de los valores de IgE y del índice de masa corporal (IMC), se da cada dos-cuatro semanas, sin administrar más de 150mg en cada sitio de punción para evitar reacciones locales. El tratamiento recomendado es de tres a seis meses, sin necesidad de monitoreo a los pacientes que presentan respuesta al tratamiento.

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó en marzo del 2012<sup>4</sup> el uso de omalizumab para el tratamiento del asma alérgico persistente, moderado a severo, en mayores de 6 años de edad. También se encuentra aprobada por la Administración Federal de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*)<sup>5</sup> y por la Agencia de Medicamentos Europea (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*)<sup>6</sup> en pacientes mayores de 12 años, con asma persistente moderado a severo, con alergia comprobada a un alérgeno perenne y con mal control de los síntomas con ICS y agrega también la indicación para urticaria crónica espontánea.

## 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de omalizumab para el tratamiento del asma.

## 4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

(omalizumab[Supplementary Concept] OR omalizumab\*[tiab] OR Xolair[tiab]) AND (Asthma[MeSH] OR Asthma\*[tiab] OR Ige Responsiveness, Atopic[Supplementary Concept] OR Rhinitis[Mesh] OR Rhinitis[tiab] OR Asthma and Nasal Polyps [Supplementary Concept] OR Nasal Polyps[Mesh] OR Nasal polyps\*[tiab] OR Nose Neoplasms[MeSH] OR Nose cancer[tiab] OR Nasal cancer[tiab] OR Nose tumor\*[tiab] OR Nasal Tumor\*[tiab])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, GPC y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

## 5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron tres RS, un ECA, un análisis *post hoc* de un ECA; tres GPC y diez PC.

En la RS de Cochrane del año 2014<sup>7</sup>, Normansell y col incluyeron 25 ECAs con 6382 pacientes con asma de diferente severidad donde comparaban omalizumab contra placebo, con 21 de estos ECA para omalizumab subcutáneo (SC). La duración media de los estudios iba de ocho a 60 semanas. Tanto la dosis de la droga como la severidad del asma de los pacientes eran heterogéneas entre los estudios incluidos. Se dividió el análisis de estudios en grupo 1 (recibían dosis de corticoides estable) y grupo dos (recibían dosis de corticoides decrecientes).

Entre los resultados primarios, en el grupo 1, se observó que el tratamiento con omalizumab SC resultaba en menor frecuencia de exacerbaciones (16%) vs placebo (26%) con un odds ratio OR de 0,55(intervalo de confianza IC 95% 0,46 a 0,65) en diez ECAs (n=3261). Además, se observaron menor número de hospitalizaciones con omalizumab (0,5%) vs placebo (3%) con un OR de 0,16 (IC95% 0,06 a 0,42) en cuatro ECAs (n=1824).

Para los resultados secundarios, el tratamiento con omalizumab mejora los síntomas del asma al finalizar el tratamiento, tanto en asma moderado (cuatro ECAs) como en asma severo (dos ECAs). Dado la heterogeneidad de las mediciones realizadas para evaluar esto, no se generó un único valor agregado para explicarlos. Se observaron reducciones significativas en los síntomas basales luego del tratamiento con omalizumab ( $p=0,023$  y  $p=0,039$ ) en dos ECAs. No se observó un tamaño de efecto clínicamente relevante en la puntuación del cuestionario de calidad de vida de asma (AQLQ, por sus siglas en inglés *Asthma Quality of Life Questionnaire*) donde se realizan 32 preguntas con escala de uno a siete, siendo 1 una calidad de vida severamente comprometida (6 ECAs; n=2891). Con respecto al control del asma, se alcanzó un mejor control en los tratados con omalizumab SC vs placebo (OR 3,32; IC95% 2,19 a 5,05) sobre todo en los pacientes con asma moderado (4 ECA; n=1136). Con respecto al uso de medicación de rescate (9 ECAs; n=3524), se evidenció que los pacientes en tratamiento con omalizumab requerían menos cantidad de beta-agonistas tanto para asma moderada (Diferencia Media DM -0,58; IC95% -0,84 a -0,31) como para el asma severa (DM -0,30; IC95% -0,49 a -0,10),

En los resultados primarios en el grupo 2 en cuatro ECAs (n=1631), el tratamiento con omalizumab resultó en menor frecuencia de exacerbaciones vs placebo (OR 0,46; IC95% 0,36

a 0,59) mientras que en tres ECAs (n=1408) se observaron menor número de hospitalizaciones con omalizumab (3%) vs placebo (20%) con un OR de 0,11 (IC95% 0,03 a 0,48). Por otro lado, los pacientes en tratamiento con omalizumab SC fueron significativamente más propensos de abandonar o reducir los ICS (40%) vs placebo (21%) con un OR de 2,50 (IC95% 2,00 a 3,13) evaluado en cuatro ECAs (n=529).

En dos ECAs (n=842) se observó mejor control del asma en aquellos pacientes tratados con omalizumab vs placebo (OR 2,72; IC95% 2,04 a 3,62). En cuatro ECAs (n=1373) se reportó menor uso de medicación de rescate con omalizumab (DM -0,74 *puffs*/día; IC95% -1,05 a -0,43) siendo 4,5 *puffs*/día la dosis basal (). Por último, las mediciones de mejoras en la función pulmonar fueron inconsistentes en todos los estudios analizados, no pudiéndose realizar un meta-análisis. En todos los ECAs mencionados, los beneficios eran más inciertos para pacientes con asma severo.

Entre los eventos adversos (EA) reportados en 15 ECAs (n=5713) ocurrieron significativamente menos EA serios en los pacientes tratados con omalizumab SC vs placebo (OR 0,72; IC95% 0,57 a 0,91). En nueve ECAs (n=3577) se reportaron mayor cantidad de EA leves como reacciones en el sitio de inyección con omalizumab SC (9%) vs placebo (6%) con un OR de 1,72 (IC95% 1,33 a 2,24) (). No se observaron diferencias en mortalidad en ambos grupos.

Como limitaciones, los autores de la RS mencionan la falta de evidencia que avale el uso de omalizumab en asma severa y en aquellos pacientes que reciben corticoides orales. Concluyen que omalizumab es efectivo y seguro para pacientes con asma moderada a severa, que no se encuentra controlada con ICS o con LABA.

Una RS del año 2013 de Norman y col <sup>8</sup> incluyó 11 ECAs (diez en adultos) así como los estudios que se basaron en ellos, además de 13 estudios observacionales en pacientes con asma moderada a severa. La duración media de tratamiento fue de 16 a 52 semanas. La tasa de respuesta con omalizumab en los ECAs fue de 55% (RR 1,2). Los ECAs evaluados estaban incluidos en la RS previamente mencionada.

A pesar de la heterogeneidad para evaluar exacerbaciones en los ECAs incluidos (n=2046), se observó un beneficio significativo en todos menos un ECA tanto en la tasa de incidencia como en la proporción de pacientes sin exacerbaciones. Estos resultados fueron consistentes con los encontrados en todos los estudios observacionales (n=2954).

Con respecto a la tasa de hospitalizaciones reportada se observó un efecto positivo del omalizumab solo en un ECA de los 4 que la evaluaron (n=615).

Se observó evidencia estadísticamente significativa en beneficio de omalizumab en cinco ECAs (n=1156), mientras que en dos ECAs (n=287) no se mostraron diferencias significativas. En los estudios evaluados, se vio evidencia limitada en niños.

Con respecto al uso de medicación de rescate, se demostró un beneficio estadísticamente significativo ( $p=0,008$ ) en dos ECAs ( $n=529$ ) consistente con lo reportado en dos estudios observacionales ( $n=108$ ).

Dentro de los resultados secundarios, en dos ECAs ( $n=480$ ) se reportó un impacto positivo de omalizumab en el VEF1 predicho, aunque estos valores eran pequeños (2,8% y 4,4%); además reportaron aumentos significativos en el VEF1 medido en ml (dos ECA;  $n=367$ ). Se encontró un aumento significativo de 12 puntos en VEF1 a las 16 semanas ( $p<0,001$ ) en un estudio observacional ( $n=134$ ) y se reportó un aumento de 8% a las 16 semanas en otro estudio observacional ( $n=111$ ;  $p<0,001$ ).

Con respecto a la calidad de vida, en cinco ECAs ( $n=1230$ ) se evidenciaron mejoras significativas (cambio  $>0,5$ ) en la calidad de vida en el AQLQ.

De los estudios relevados, se reportaron datos de EA a la semana 52 o más en 11 ECAs ( $n=4497$ ) y en 12 estudios observacionales ( $n=1735$ ). Se encontraron tres reacciones anafilácticas (1/1000) con riesgos similares entre omalizumab vs placebo; tres eventos tromboembólicos sin datos claros sobre los mismos, 25 neoplasias en omalizumab (0,50%) vs cinco en placebo (0,18%). Los EA más frecuentes con omalizumab fueron dolor en el sitio de inyección (1,4% a 35,3%) e infecciones de las vías aéreas. No se observó diferencia en la tasa de mortalidad ( $<1\%$ ) entre ambos grupos.

En el año 2009, Humbert y col<sup>9</sup> realizaron un análisis post hoc de un ECA ( $n=399$ ) con pacientes con asma moderado a severo y rinitis. Fueron aleatorizados para recibir omalizumab o placebo por 28 semanas. Se observó que 123 de los pacientes tratados con omalizumab eran respondedores (59,4%) elevándose la tasa de respuesta a 78,9% en los pacientes que concomitantemente presentaban rinitis ( $p<0,001$ ).

En el año 2014, Tsabouri y col<sup>10</sup> realizaron una RS para evaluar la eficacia de omalizumab SC para controlar la rinitis alérgica en 11 ECA ( $n=2870$ ), algunos de ellos incluían pacientes con asma concomitante (2 ECA,  $n=48$ ). Se evidenció una reducción en los síntomas de rinitis ( $p<0,0001$ ) y en el uso de medicación de rescate ( $p=0,01$ ).

En el año 2013, un ECA ( $n=24$ ) de Gevaert y col<sup>11</sup> evaluó la eficacia de omalizumab en pacientes con pólipos nasales y asma, evidenciando una disminución significativa en el puntaje de pólipos por endoscopia luego de 16 semanas de tratamiento con omalizumab (-2,67;  $p=0,001$ ).

## 5.1 Guías de Práctica Clínica

En la guía GINA<sup>3</sup> del año 2015, se recomienda omalizumab como paso 5 del tratamiento para asma alérgica severa; la GPC del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia Clínica

del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*)<sup>12</sup> recomienda omalizumab para asma alérgica confirmada persistente, severa, en mayores de 6 años que utilicen corticoides orales.

La guía británica escocesa<sup>13</sup> (BTS/SIGN por sus siglas en inglés *British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) aprueba el uso de omalizumab con IgE elevada confirmada, dos o más exacerbaciones con hospitalización en el último año y adherencia a los 5 pasos de tratamiento de la guía.

## 5.2 Políticas de Cobertura

En Argentina el uso de omalizumab para el tratamiento del asma alérgico persistente moderado a severo no está incluido en el Programa Médico Obligatorio (PMO) pero se encuentra en el listado de drogas pasibles de recupero a través del Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud<sup>14</sup> hasta un máximo valor de ARS 4.457,87.

El Consorcio Escocés de Drogas (SMC, por sus siglas en inglés *Scottish Medicines Consortium*)<sup>15</sup> y el Instituto NICE<sup>12</sup> aprueban el uso de omalizumab en >6 años con asma severo alérgico persistente; la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)<sup>16</sup> aprueba el uso de omalizumab para el tratamiento de asma alérgico persistente solo en >12 años.

Un financiador privado de salud de Estados Unidos (AETNA)<sup>17</sup> considera el uso de omalizumab para >6 años con asma alérgico persistente moderado a severo con atopía comprobada, IgE >30IU/ml, síntomas mal controlados con ICS, exacerbaciones frecuentes y síntomas diarios. La aseguradora privada CIGNA<sup>18</sup> y la aseguradora privada Cuidados de la Salud (UH, por sus siglas en inglés *United Healthcare*)<sup>19</sup>, ambas de Estados Unidos, aprueban el uso de omalizumab con estas indicaciones, y agregan además la indicación para urticaria crónica idiopática.

La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema de Salud de Brasil (CONITEC)<sup>20</sup> no aprueba su uso y en el Fondo Nacional de Recursos (FNR) de Uruguay no se menciona la tecnología.

## 5.3 Costos

El precio de venta al público<sup>21</sup> de cada vial de omalizumab subcutáneo de 150mg, comercializado en Argentina, oscila entre ARS 8000 y ARS 8300 (pesos argentinos, Septiembre/2015), equivalentes a aproximadamente USD 890 (dólares estadounidenses, Septiembre/2015). Para un adulto de 70 kg con requerimientos de dos dosis mensuales, con valores de IgE >30 se necesita 150 mg (ARS 16.000 mensual); para valores de IgE >100-200

se necesitan 300 mg (ARS 32.000 mensual) y para IgE>200-300 se necesita 450mg (ARS 48.000 mensual).

## **6. CONCLUSIONES**

Se encontró evidencia de moderada calidad metodológica que muestra que el uso de omalizumab para el tratamiento del asma alérgico persistente, moderado a severo, probablemente reduce el número de exacerbaciones, el uso de corticoides orales y los síntomas de los pacientes. La información es insuficiente en niños y no hay estudios mas allá de un año de seguimiento.

No se encontraron estudios que comparen omalizumab con tratamientos activos como corticoides orales.

Existe consenso sobre su uso en las guías de práctica clínica y en las políticas de cobertura relevadas, sobre todo en pacientes mayores de 12 años con asma alérgico persistente mediado por IgE que utilizan corticoides orales frecuentemente o de manera continua.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Encuesta de Prevalencia de Asma en población de 20 a 44 años. 2015; [http://www.smiba.org.ar/archivos/presentacion\\_de\\_encuesta\\_de\\_asma\\_Arias.pdf](http://www.smiba.org.ar/archivos/presentacion_de_encuesta_de_asma_Arias.pdf). Accessed 18 Sept 2015, 2015.
2. Anti-IgE therapy. US: UpToDate; 2014: <http://www.uptodate.com/contents/anti-ige-therapy>. Accessed 18 Sept 2015.
3. Guía para el manejo y la prevención del asma. US: Global initiative for Asthma GINA; 2015: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Pocket\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_2015.pdf). Accessed 18 Sept 2015.
4. Omalizumab dispensación n°1389. Argentina: ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; 2012: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/marzo\\_2012/Dispo\\_1389-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2012/Dispo_1389-12.pdf). Accessed 18 Sept 2015.
5. FDA approves Omalizumab. Silver Spring, MD: FDA Food and Drug Administration; 2003: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm>. Accessed 18 Sept 2015.
6. Xolair - Omalizumab. Londres: EMA European Medicines Agency; 2013: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000606/WC500057295.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000606/WC500057295.pdf). Accessed 18 Sept 2015.
7. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003559.
8. Norman G, Faria R, Paton F, 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.
9. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy*. 2009;64(1):81-84.
10. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):332-340 e331.
11. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110-116 e111.
12. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. London, UK: NICE Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido; 2013: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta278/chapter/1-guidance>. Accessed 18 Sept 2015.
13. BTS/SIGN Guidelines update on the management of asthma. UK2011: [http://www.westcheshireccg.nhs.uk/document\\_uploads/Guidelines/managementofasthmalkv1\\_14jan17.pdf](http://www.westcheshireccg.nhs.uk/document_uploads/Guidelines/managementofasthmalkv1_14jan17.pdf). Accessed 18 Sept 2015.
14. RESOLUCION 1048/14. Buenos Aires: Superintendencia de servicios de salud. Ministerio de salud de la nación. Accessed 09/2015.
15. Xolari - Omalizumab. Escocia: SMC Scottish Medicines Consortium; 2011: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab\\_Xolair\\_ABBREVIATE\\_FINAL\\_May\\_2011\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab_Xolair_ABBREVIATE_FINAL_May_2011_for_website.pdf). Accessed 18 Sept 2015.
16. Omalizumab. Toronto, Canadá: CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/mar-2015/RC0638\\_Omalizumab\\_Allergic\\_Asthma\\_Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/mar-2015/RC0638_Omalizumab_Allergic_Asthma_Final.pdf). Accessed 18 Sept 2015.
17. Omalizumab. CT, EE UU: AETNA; 2003: [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600\\_699/0670.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0670.html). Accessed 18 Sept 2015.
18. Omalizumab. Bloomfield, CT: CIGNA Health; 03/2015: [https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph\\_4026\\_pharmacycoverageposition\\_xolair.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_4026_pharmacycoverageposition_xolair.pdf). Accessed 18 Sept 2015.
19. Omalizumab. US: United Healthcare; 08/2015: [https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools\\_and\\_Resources/Policies\\_and\\_Protocols/Medical\\_Policies/Drug\\_Policies/Xolair\\_policy.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools_and_Resources/Policies_and_Protocols/Medical_Policies/Drug_Policies/Xolair_policy.pdf). Accessed 18 Sept 2015.
20. Xolair - Omalizumab. Brasil: CONITEC Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema de Salud; 2014: <http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-em-avaliacao-conitec/14206->. Accessed 18 Sept 2015.
21. XOLAIR Omalizumab. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-xolair-17646>. Accessed 18 Sept 2015, 2015.