

Boletín ETES Ecuador N° 005

EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS
2015

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR
COORDINACIÓN GENERAL DE DESARROLLO ESTRATÉGICO EN SALUD
DIRECCIÓN DE INTELIGENCIA DE LA SALUD**

TEMA CENTRAL

**OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ASMA ALÉRGICO
PERSISTENTE MODERADO A SEVERO**

1. INTRODUCCION

Se define al asma alérgico como una enfermedad heterogénea, que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas. La inmunoglobulina E (IgE) desempeña un papel importante en el desarrollo del asma alérgica, se une a las células inflamatorias como mastocitos, basófilos y macrófagos, estimulando su degranulación y liberando mediadores proinflamatorios como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, citocinas y quimiocinas; que producen inflamación de las vías respiratorias y obstrucción del flujo de aire¹. La obstrucción de la vía aérea se manifiesta con síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían en su intensidad a lo largo del tiempo.

El asma es una enfermedad respiratoria crónica frecuente. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2011 el asma bronquial ha afectado a 235 millones de personas en todo el mundo²; según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el año 2010 se registraron 3.275 casos en el Ecuador, y en el año 2013 se registraron 57 defunciones debido a la enfermedad.

EDITORIAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que el asma es una enfermedad crónica muy común y que constituye el objetivo de diversas intervenciones clínicas y de salud pública. La morbilidad y mortalidad asociada al asma son importantes. El número de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) perdidos como consecuencia del asma en todo el mundo es similar al de la diabetes, la cirrosis hepática y la esquizofrenia. El costo económico del asma es considerable, por tanto la carga de enfermedad y sus repercusiones socioeconómicas son sustanciales.

El Ministerio de Salud Pública a fin de mejorar la calidad de la atención sanitaria y la eficiencia de los recursos sanitarios, está estudiando tratamientos efectivos y seguros para aquellos que padecen esta enfermedad.

Mgs. Carina Vance
Ministra de Salud

Omalizumab ha sido autorizado desde el año 2003 en los Estados Unidos para las personas mayores de 12 años, con asma moderado a severo, cuya condición se encuentre inadecuadamente controlado por los corticosteroides inhalados³. La Agencia Europea de Medicamentos en el 2005 ha aprobado el uso de Omalizumab en niños de seis años de edad y mayores⁴. En el 2006, Omalizumab fue incluido como un complemento del tratamiento dentro de las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (GINA)⁵. En abril de 2013, la actualización de la guía del NICE⁶ sugirió que Omalizumab puede utilizarse en adultos y niños mayores de seis años de edad con asma alérgico mediado por IgE persistente grave, mal controlado y que requieren tratamiento continuo o frecuente con corticosteroides orales. Omalizumab no está incluido en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador 9^{na} Edición, es por ello que es importante evaluar la eficacia y seguridad de su uso para el tratamiento de asma alérgico persistente moderado a severo.

2. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de Omalizumab para el tratamiento del asma alérgico persistente moderado a severo.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica a través de las bases de datos electrónicas, The

Cochrane Library (CENTRAL), Cochrane Systematic Reviews Database (CDSR), DARE (HTA), MEDLINE y PREMEDLINE a través de PubMed, NHS CRD (DARE, HTA), LILACS y SCIELO. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) con o sin metanálisis sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Omalizumab en el del asma alérgico persistente moderado o severo. Se realizó una selección de artículos de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión preestablecidos y extracción de datos de forma independiente por dos revisores. La calidad de la evidencia fue evaluada a través de la herramienta AMSTAR y los desacuerdos se resolvieron mediante consenso.

4. RESULTADOS

Los desenlaces de interés para la evaluación fueron, la calidad de vida, la mortalidad, la tasa de exacerbaciones, la disminución del uso de esteroides y los eventos adversos.

4.1 Calidad de vida

El desenlace fue medido a través del cambio de la línea basal de scores de calidad de vida relacionada a la enfermedad por medio del Cuestionario de Calidad de Vida en Asma (AQLQ). Una RS realizada por Normansell et al.⁷, incluyó 6 estudios con un total de 2981 pacientes niños y adultos, demostró una mejoría en

el score de calidad de vida a favor del Omalizumab (DM 0,31; IC del 95%: 0,23 - 0,39); sin embargo, el hallazgo no alcanzó una validez clínica relevante predefinida en cambios mínimos en el score de 0,5 puntos⁸.

4.2 Mortalidad

El estudio de Normansell incluyó nueve ensayos clínicos para este desenlace con un total de 4.245 participantes, se reportaron cuatro muertes en total en el grupo placebo, dos muertes ocurrieron durante el período de estudio y dos luego de seis semanas de la interrupción del mismo. Ninguna de las muertes tuvo relación con asma. No se observó diferencia significativa entre Omalizumab subcutáneo y placebo con respecto a la mortalidad (OR 0.19, 95% CI 0,02 a 1,67).

4.2 Tasa de exacerbaciones

Dos fases se diferencian para este desenlace, una fase estable de la enfermedad con uso de esteroides y una fase de retiro o reducción gradual del uso de esteroides.

En forma global, el tratamiento con Omalizumab redujo la probabilidad de presentar una o más exacerbaciones de asma cuando se lo compara con placebo en la fase estable con esteroides (OR 0,55, 95% CI 0,46 a 0,65; 10 estudios, 3.261 participantes), esto representa una reducción absoluta del 10% durante 16 a 60 semanas de seguimiento.

Un análisis de acuerdo a la severidad, demostró que en la fase estable con

esteroides del asma moderada a severa, que reciben terapia basal con corticoides inhalados, existió una significativa reducción de exacerbaciones con Omalizumab por vía subcutánea (OR 0.50, 95% CI 0.42 a 0.60; 7 estudios, 1.889 participantes); pero, no se encontró el efecto en pacientes diagnosticados de asma severo que recibían tratamiento basal con corticoides inhalados (OR 1.00, 95%CI 0.50 a 1.99; 2 estudios, 277 participantes), y tampoco en aquellos pacientes diagnosticados de asma severo que recibían tratamiento basal con esteroides inhalados y orales (OR 1.65, 95% CI 0.66 a 4.13; 1 estudio, 95 participantes). Estos datos generan incertidumbre sobre el impacto positivo de Omalizumab en pacientes con estadios más severos de la enfermedad.

Durante la fase de retiro o reducción gradual de esteroides, existió menor probabilidad de experimentar exacerbaciones en el grupo de Omalizumab (OR 0,46, 95% CI 0.36 a 0.59; 4 estudios, 1.631 participantes); sin embargo, existe incertidumbre del beneficio de Omalizumab en pacientes con asma severo (OR 0.59, 95% CI 0.30 a 1.16).

4.3 Disminución de uso de esteroides

Existió una mayor probabilidad de reducir o retirar completamente el uso de esteroides inhalados en los pacientes con asma moderado a severo tratados con Omalizumab subcutáneo (OR 2.50, 95% CI 2.00 a 3.13; 4 estudios, 529 participantes).

Esto representa una reducción absoluta de la necesidad del uso de esteroides del 19%, desde un 40% en el grupo placebo al 21% en el grupo de Omalizumab. En uno de los estudios incluidos, con seguimiento hasta las 32 semanas, se encontró que un 34% (85/254) de participantes con asma moderado a severo en el grupo de Omalizumab alcanzaron el retiro completo de esteroides comparado al 14% (31/229) en el grupo control ($p < 0.001$). Existe incertidumbre sobre los beneficios en el subgrupo de pacientes con asma severo (OR 1.55, 95% CI 0.80 a 2.98; 1 estudio, 45 participantes).

Los datos del estudio de Normansell reportan también una reducción en la dosis diaria de esteroide en participantes que recibieron Omalizumab, (Diferencias de medias ponderada de -118 mcg de dipropionato de beclometasona equivalentes por día, 95% CI -154 a

-84; 3 estudios, 1.188 participantes); mayor probabilidad de reducir al 50% la dosis de esteroide inhalado (OR 2.50, 95% CI 2.02 a 3.10; 4 estudios, 1.098 participantes), pero no existió una diferencia en la reducción media de uso de esteroides orales.

4.4 Eventos adversos

Un número significativamente menor de eventos adversos serios relacionados al medicamento se produjeron en los participantes asignados al grupo de Omalizumab subcutáneo (OR 0,72; IC del 95% 0,57 a 0,91; 15 estudios, 5.713 participantes) pero experimentaron mayores reacciones adversas en el sitio de inyección (OR 1,72, 95% CI 1,33 to 2,24; 9 estudios, 3.577 participantes). No obstante, en términos de eventos adversos totales no existió diferencia entre Omalizumab y placebo, (OR 0,92, IC 95% 0.81 a 1.06; 14 estudios, 5.167 participantes).

5. CONCLUSIONES

En los pacientes con de asma alérgico moderado a severo, el tratamiento con Omalizumab mejora el score de calidad de vida; no obstante, la mejoría demostrada en los estudios no representa un beneficio clínico relevante para los pacientes.

No existe diferencia en la reducción de la mortalidad en los pacientes que utilizan Omalizumab en el tratamiento de pacientes con asma alérgico modera a severo. El tratamiento con Omalizumab reduce las exacerbaciones de asma alérgico persistente moderado a severo en pacientes que requieren uso de esteroides; sin embargo, el beneficio no es claro en pacientes con cuadros más severos de la enfermedad.

El tratamiento con Omalizumab puede reducir o eliminar la dosis de esteroides diaria requerida para el tratamiento de asma alérgico moderado a severo; sin embargo, el beneficio no es claro en pacientes con cuadros más severos de la enfermedad.

No existe diferencia en la tasa de eventos adversos totales en los pacientes que utilizan Omalizumab para el tratamiento de asma alérgico moderado a severo; no obstante, Omalizumab se asocia a un riesgo incrementado de reacciones adversas en el sitio de inyección.

NOTICIAS

En el mes de julio del presente año, se contó con la presencia del Dr. Antonio Sarría, Director de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III de España, quien forma parte del equipo colaborador del convenio firmado con el MSP para la transferencia de conocimientos en temas relacionados con ETES.

El 5 y 6 de Agosto de 2015, se llevó a cabo la IX REUNIÓN DE LA COMISIÓN TÉCNICA SUBREGIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS en Lima - Perú que contó con la participación de un delegado del MSP Ecuador. El equipo de ETES del MSP participará con ponencias en los siguientes eventos a llevarse a cabo en la ciudad de Santiago de Chile, en donde se abordarán temas relacionados con ETES.

- El 5 de septiembre de 2015: Workshop on health benefit packages (HPB). Universidad de York.
- Del 6 al 8 de septiembre de 2015: 5ta Conferencia Latinoamericana de ISPOR.
- Del 9 al 10 de septiembre de 2105: Advance HTA Capacity Building Workshop. London of Economic School
- El 11 de septiembre de 2015: Reunión Anual de Tecnologías Sanitarias (REDE TSA)

EN EL PRÓXIMO NÚMERO

Agentes orales usados para el tratamiento de hipertensión pulmonar arterial idiopática (HPAI) sintomática

La HPAI es una enfermedad rara, su tasa de incidencia es de aproximadamente 6.2 casos por un millón de habitantes por año a nivel mundial y es responsable de aproximadamente 125 a 150 muertes por año en los Estados Unidos. Según datos de los egresos hospitalarios del 2013 del Ecuador, reportados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), la tasa de prevalencia en el Ecuador por un millón de personas es de 7,86 casos. La HPAI no tratada adecuadamente conduce a insuficiencia cardiaca derecha y muerte. La HPAI no tiene una cura definitiva y el pronóstico puede ser muy desfavorable sin tratamiento. La terapia farmacológica específica para el tratamiento de HPAI varía notablemente; y en vista de existir varias aproximaciones farmacológicas, se produce una variabilidad de la práctica clínica al momento de elegir un medicamento específico para los pacientes candidatos a monoterapia.

ENLACES DE INTERÉS

1. **Observatorio MAIF.** El proyecto “Generación de Información para el Mejoramiento de la Eficiencia en la Gestión de Medicamentos de Alto Impacto Financiero” hace parte de la iniciativa para la promoción de bienes públicos regionales del Banco Interamericano de Desarrollo BID y tiene como objetivo crear capacidades en la gestión eficiente de medicamentos de alto impacto financiero. (MAIF) <http://www.omaif.org/>

2. **AUnETS:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Dinamarca www.dihita.dk

3. **Agencia de Tecnologías Sanitarias de Suecia (SBU):** Contiene documentos de evaluación metodología de libre acceso. www.sbu.se

4. **European Information Network on New and Changing Health Technologies (EuroScan):** Grupo europeo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nuevas y emergentes. www.euroscan.bham.ac.uk

5. **Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA):** Contiene documentos de evaluación temprana de libre acceso tras petición e identificación. www.osanet.euskadi.net/osteba

CRÉDITOS

Mgs. Carina Vance
Ministra de Salud del Ecuador

Ec. Tatiana Villacrés
Coordinadora General de Desarrollo Estratégico en Salud

Dr. Santiago Escalante
Director de Inteligencia de la Salud

Ec. Ana Cristina Mena
Directora de Economía de la Salud

REDACCIÓN

MD. Xavier Sánchez, MD. Ruth Jimbo, MD. Carlos Flores, Dra. Olga Peña, MD. Luciana Armijos, Dra. Lorena Ruiz, Dra. Luz Ávila, Mgs. Karina Castro. MD. Martha Fors

CITA SUGERIDA

Boletín de Evaluación de tecnologías sanitarias N. 5. Ministerio de Salud Pública; 2015.

Este boletín puede ser descargado de internet a través de la página www.salud.gob.ec/biblioteca

En caso de requerir información acerca de ETES o de requerir los informes completos de ETES comunicarse a la dirección de correo electrónico: cgds@msp.gob.ec

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Online];2014. Disponible en: www.ginasthma.org
2. 10 Datos sobre el asma. World Health Organization; 2011;
3. Food and Drugs Administration. FDA Approved Drug Products - Xolair.
4. The European Medicines Agency (EMA). Anexo I Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto Omalizumab. 2015
5. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008 Jan;31(1):143–78.
6. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma (review of technology appraisal guidance 133 and 201). Guidance and guidelines NICE. NICE; 2013;
7. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Jan;1:CD003559.
8. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994 Jan;47(1):81–7.