

## RECOMENDACIÓN 4

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Asma Bronquial moderada y grave en personas menores de 15 años - 2017

#### PREGUNTA 4 - OMALIZUMAB EN ASMA NO CONTROLADA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS

Pregunta solicitada: En niños con asma severa no controlada menores de 15 años en tratamiento de mantención con corticoides inhalados en dosis alta + beta2 agonistas de acción prolongada o antileucotrienos, ¿Se debe agregar terapia biológica (omalizumab/mepolizumab), en comparación a agregar corticoides orales de uso permanente?

#### BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Asma”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

#### SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

##### Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

##### POBLACIÓN

Niños menores de 15 años con asma severa.

##### INTERVENCIÓN

Omalizumab.

## COMPARACIÓN

Placebo (además del tratamiento máximo).

## DESENLACE (OUTCOME)

Exacerbación clínicamente significativa (requiere corticoides), exacerbación que requiere consulta a urgencia u hospitalización, efectos adversos severos.

### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando. Ver detalle de los estudios incluidos en plataforma Epistemónikos: [omalizumab para el tratamiento del asma](#). Una de las revisión era Cochrane, publicada en 2014 [1], sin embargo no presentaba un análisis por separado de la población pediátrica. Se seleccionaron 5 revisiones sistemáticas [2-6], incluyendo en total 3 ensayos controlados aleatorizados en niños [7-9].

Ninguna de las revisiones, ni sus estudios incluidos evaluó la comparación solicitada (omalizumab vs corticoides orales), sino que omalizumab vs placebo.

### Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	5 [2-6]
Estudios primarios	3 Ensayos clínicos aleatorizados [7-9]

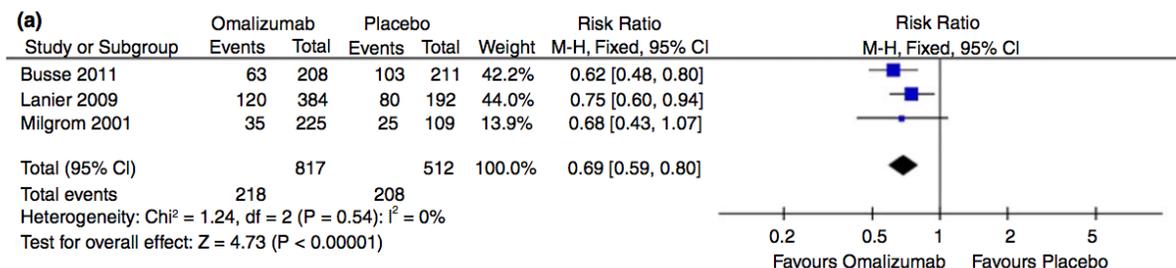
Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

### Estimador del efecto

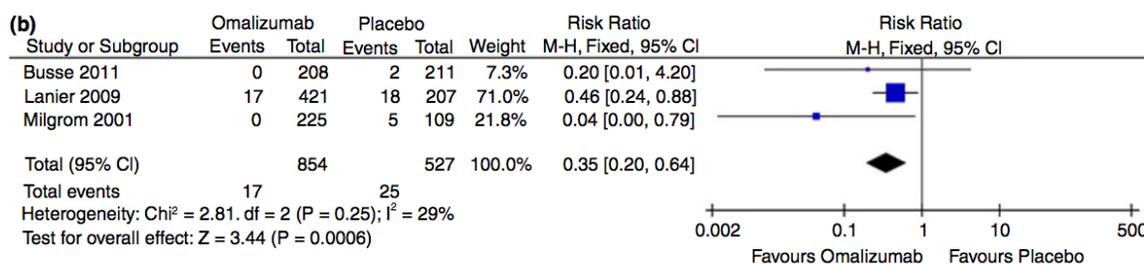
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Omalizumab para el tratamiento del asma en niños](#). Considerando que dos revisiones sistemáticas identificadas incluyeron todos los estudios primarios relevantes [2,6], se seleccionó aquella que presentaba la información relevante para la elaboración de la tabla [6].

### Metanálisis

#### Exacerbaciones significativas



## Exacerbaciones que requieren hospitalización



## Efectos adversos

**Table 4** Analysis of secondary outcomes (omalizumab vs. placebo)

Outcome	References	N	Omalizumab vs. placebo	Measure (95% CI)	p	$I^2$ %
Asthma symptom score (stable phase)	(15, 16)	1,047	-0.57 vs. -0.45*	MD = 0.12 (0.04-0.20)	0.005	0
Final pulmonary function (FEV <sub>1</sub> or PEF) (stable phase)	(14, 16)	680	7.95 vs. 7.80*†	SMD = 0.07 (0.08, 0.23)	0.36	0
Mean in morning PEF (L/m) (stable phase)	(14, 16)	859	304.1 vs. 302.3*	MD = 2.2 (8.4, 13.0)	0.67	0
Prematurely discontinued patients	(14-16)	1381	10.6% vs. 11.3%	RR = 0.84 (0.56, 1.25)	0.38	24
Withdrawals due to adverse events	(14-16)	1381	0.7% vs. 1.8%	RR = 0.52 (0.10, 2.64)	0.43	37
Any adverse event	(14-16)	1381	76.3% vs. 74.2%	RR = 1.02 (0.96, 1.09)	0.50	9
Serious adverse events	(14-16)	1381	5.2% vs. 5.6%	RR = 0.91 (0.58, 1.42)	0.57	0
Hypersensitivity reactions	(14-16)	1381	4.6% vs. 4.0%	RR = 1.23 (0.74, 2.06)	0.43	0
Urticaria	(14-16)	1381	2.4% vs. 1.9%	RR = 1.40 (0.32, 6.21)	0.66	48
Skin rash	(14-16)	1394	6.7% vs. 8.4%	RR = 0.81 (0.56, 1.19)	0.28	0
Injection site reactions	(14, 16)	753	20.7% vs. 15.0%	RR = 1.02 (0.76, 1.36)	0.92	0
Anaphylactic reactions	(12-14)	1381	0.58% vs. 1.04%	RR = 0.51 (0.09, 2.82)	0.44	24

FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second; MD, mean difference; N, number of patients; PEF, peak expiratory flow; RR, relative risk; SMD, standard mean difference.

\*Mean value.

†Expressed in standard deviation units.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

OMALIZUMAB PARA EL ASMA EN NIÑOS						
<b>Pacientes</b>	Niños menores de 15 años con asma (que requiere corticoides orales)					
<b>Intervención</b>	Omalizumab (adicionado al tratamiento máximo: corticoides inhalatorios + otro fármaco)					
<b>Comparación</b>	Placebo (adicionado al tratamiento máximo)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Omalizumab	CON Omalizumab	Diferencia (IC 95%)		
Exacerbación clínicamente significativa	RR 0,69 (0,59 a 0,80) (3 ensayos/ 1.329 pacientes) [7-9]	406 por 1000	280 por 1000	Diferencia: 126 pacientes menos por 1.000 (167 menos a 81 menos)	⊕⊕⊕○ <sup>1,2</sup> Moderada	Omalizumab probablemente disminuye las exacerbaciones clínicamente significativas.
Exacerbación que requiere hospitalización	RR 0,35 (0,20 a 0,64) (3 ensayos/ 1.381 pacientes) [7-9]	47 por 1000	17 por 1000	Diferencia: 30 pacientes menos por 1.000 (38 menos 17 menos)	⊕⊕⊕○ <sup>1,2</sup> Moderada	Omalizumab probablemente disminuye las exacerbaciones que requieren hospitalización.
Efectos adversos serios	RR 0,91 (0,58 a 1,42) (3 ensayos/ 1.381 pacientes) [7-9]	57 por 1000	52 por 1000	Diferencia: 5 pacientes menos por 1.000 (24 menos a 24 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Omalizumab probablemente no se asocia a efectos adversos serios.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

\*Los riesgos SIN omalizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON omalizumab (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo. 2/3 ensayos tienen riesgo no claro en la generación de la secuencia de aleatorización, todos tienen riesgo no claro en el ocultamiento de la secuencia y 2 tienen riesgo no claro en reporte selectivo de los desenlaces.

<sup>2</sup> La evidencia es indirecta dado que la definición de asma severa se basa en el requerimiento de corticoides (no orales) + un segundo fármaco + al menos dos exacerbaciones. La pregunta analizada considera el uso de corticoides orales. Sin embargo, no se disminuyó la certeza de la evidencia por este factor, ya que se consideró razonablemente similar el nivel de severidad de interés

**Fecha de elaboración de la tabla:** 30 de Septiembre 2017

## Referencias

1. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;1(1):CD003559.
2. Corren J, Kavati A, Ortiz B, A Colby J, Ruiz K, A Maiese B, M Cadarette S, A Panettieri R. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. Allergy and asthma proceedings. 2017;38(4):250-263.
3. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, Cao C, Ying S, Chen Z, Li W, Wu B, Shen H. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports. 2015;5:8191

4. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, Clifton I, Paton J, Woolacott N, McKenna C. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2013;17(52):1-342.
5. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab vs Placebo as Add-on Therapy to Corticosteroids for Children and Adults With Asthma: A Systematic Review. *Chest*. 2011;139(1):28-35.
6. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(6):551-6.
7. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108(2):E36.
8. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(6):1210-6.
9. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szeffler SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *The New England journal of medicine*. 2011;364(11):1005-15.