

OMALIZUMAB

asma alérgica grave persistente

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Central de Asturias)

Fecha 24/10/2007

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Omalizumab

Indicación clínica solicitada: Asma alérgica grave

Autores / Revisores: Lucía Velasco y María Paz Sacristán

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: Santiago Ramos Rodríguez

Servicio: Neumología I

Justificación de la solicitud: Omalizumab tiene un mecanismo de acción innovador, una mayor eficacia demostrada en el control de las exacerbaciones asmáticas, una reducción del consumo de corticoides inhalados y una mejoría de la calidad de vida de los pacientes. También ha demostrado una reducción del número ingresos hospitalarios y visitas a urgencias. Se administra cada 2-4 semanas favoreciendo el cumplimiento terapéutico, factor muy importante en la terapéutica del asma.

Fecha recepción de la solicitud: 20/09/2006

Petición a título: Individual. Tiene el visto bueno del Jefe de Servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Omalizumab

Nombre comercial: Xolair

Laboratorio: Novartis Europharm

Grupo terapéutico. Denominación: Otros agentes sistémicos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias Código ATC: R03DX05

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación: Diagnóstico hospitalario

Vía de registro: FDA y EMEA

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA Euros (€)	Coste por unidad PVL con IVA Euros (€)
Viales 150 mg	1	652563	430.74	390.0

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana (IgE). El anticuerpo es una IgG1 kappa que contiene regiones de estructura humana con regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo de origen murino que se une a la IgE. Previene la unión de esta al receptor de alta afinidad. Reduce la cantidad de IgE libre necesaria para desencadenar la cascada alérgica.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEM y EMEA: Mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con asma alérgica grave persistente que presenta el test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida Volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV₁<80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides inhalados a dosis altas, más un agonista β₂ inhalado de larga duración. El tratamiento con omalizumab deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE.

FDA: Asma alérgica moderada a persistente cuyos síntomas no son controlados por corticoides inhalados. Es necesario un test cutáneo o sanguíneo que confirme que es un caso de asma alérgica.

4.3 Posología, forma de preparación y administración

La dosis apropiada y la frecuencia de administración se calcula a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml), determinada antes de iniciar el tratamiento y del peso corporal (Kg) En base a estas determinaciones podrán ser necesarios en cada administración entre 75-375 mg de omalizumab en 1 a 3 inyecciones.

Tabla 1.- Administración cada 4 semanas: dosis de omalizumab (mg por dosis) administrada por inyección SC cada 4 semanas.

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (Kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300		
>200-300	150	150	225	300	300					
>300-400	225	225	300							
>400-500	225	300								
>500-600	300	300								
>600-700	300									

ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS
(ver tabla 2)

Tabla 2.- Administración cada 2 semanas: dosis de omalizumab (mg por dosis) administrada por inyección SC cada 2 semanas.

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (Kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100										
>100-200	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS								225	300
>200-300	(Ver tabla 1)								225	375
>300-400			225	225	225	225	300	300		
>400-500			225	225	300	300	375	375		
>500-600			225	300	300	375				
>600-700		225	225	300	375					

NO ADMINISTRAR
No se dispone de datos

La interrupción del tratamiento con omalizumab generalmente da lugar a un retorno de las concentraciones elevadas de IgE y a los síntomas asociados. A las 16 semanas de iniciar el tratamiento los pacientes deberán ser reevaluados por su médico con respecto a la efectividad del tratamiento antes de administrar inyecciones posteriores. La decisión de continuar con el tratamiento debe estar basada en una mejoría del control global del asma. Los valores de IgE total son elevados durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de la interrupción del mismo. Por lo tanto, no puede utilizarse la reevaluación de los valores de IgE durante el tratamiento como guía para la determinación de las dosis. Las dosis deberán ajustarse en el caso de cambios significativos en el peso corporal.

4.4 Farmacocinética

Tras la administración subcutánea, omalizumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. Alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de una media de

7-8 días. La farmacocinética es lineal a dosis mayores de 0.5 mg/Kg. Omalizumab forma complejos de tamaño limitado con la IgE. El volumen de distribución aparente 78 ± 32 ml/Kg. La vida media de eliminación plasmática de omalizumab en pacientes asmáticos fue de un promedio de 26 días, con un aclaramiento promedio de 2.4 ± 1.1 ml/Kg/día. No es necesario realizar un ajuste de dosis en función de la edad (12-76 años), raza, grupo étnico o sexo.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado

No existe ningún otro medicamento en el hospital con la misma indicación.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

En el informe EPAR de la EMEA se describen 4 estudios en fase III, randomizados, doble-ciego, controlados por placebo, en pacientes con asma alérgico persistente estudios 2304⁽¹³⁾, 008⁽⁴⁾, 009⁽⁵⁾ y 011⁽⁶⁾ de pacientes con asma alérgico moderado-severo, a partir de tres de estos se realizó un análisis por subgrupos incluyendo a pacientes de alto riesgo. Este análisis mostró resultados más favorables en aquellos pacientes con una peor función pulmonar (FEV₁) (Tabla 3). A partir de estos resultados se realizó un ensayo clínico doble ciego controlado en pacientes con asma alérgico severo persistente e inadecuadamente controlado con una FEV₁ < 80%, en el que se basó la EMEA para su aprobación (estudio 2306).

Tabla 3. FEV ₁	Tasa de exacerbación por año		Diferencia	Ratio (IC 95%)
	Omalizumab	Control		
≤60%	0.804	2.364	1.56	0.340 (0.126, 0.917)
>60%≤80%	0.668	1.355	0.67	0.501 (0.223, 1.123)
>80%	0.618	0.856	0.24	0.722 (1.93, 0.2703)

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.

Tabla 4. Estudio 2306 (INNOVATE)^{1), 3)}

-Nº de pacientes: 482
 -Diseño: Multicéntrico, aleatorizado doble ciego controlado con placebo.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Omalizumab vs placebo vía subcutánea a añadir al tratamiento con altas dosis de corticoide inhalados y β₂-agonistas de larga duración. La dosificación de omalizumab se basó en el peso del paciente y en los niveles de IgE en la visita 1.
 -Criterios de inclusión: edad 12-75 años con asma alérgica persistente de al menos 1 año de duración no controlado después de los 4 pasos de la terapia Global Initiative for Asthma (GINA, 2002). Test positivo del pinchazo de la piel para al menos un aeroalergeno, IgE 30-700 UI/ml. FEV₁ 40-80%. Con al menos dos exacerbaciones que hayan requerido corticoides sistémicos en el último año o que haya precisado acudir a urgencias u hospitalización. Y con tratamiento de altas dosis de corticoides inhalados (>1000 µg beclometasona dipropionato o equivalente) y β₂-agonistas de larga duración.
 -Pérdidas: 3.9% por retirada del consentimiento y 3.9% por efectos adversos.
 -Criterios de exclusión: Fumadores. Utilización de metotrexato, sales de oro, troleandomicina o ciclosporina en los tres meses previos a la primera visita. Tratamiento previo con omalizumab.
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Resultados eficacia				
Variable evaluada en el estudio a las 28 semanas.	Placebo N (210)	Omalizumab N (209)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal -Frecuencia de exacerbaciones a las 28 semanas.	0.92	0.74	0.153	

Resultados secundarios de interés				
-Calidad de vida				
Nº Pacientes con una mejoría ≥ 0.5 puntos	47.8%	60.8%	0.008	8(4-29)
Nº Pacientes con una mejoría ≥ 1 puntos	24.9%	45.1%	<0.001	5
Nº Pacientes con una mejoría ≥ 1.5 puntos	17.1%	27.5%	0.011	10
-Frecuencia de visitas a urgencias	0.43	0.24	0.038	
-Frecuencia de hospitalizaciones	0.12	0.06	0.117	
-Frecuencia de visitas no programadas al médico	0.24	0.13	0.090	
-Pacientes con mejoría de FEV1 > 200 mL	28%	13.8%		7(4-15)
Resultados por subgrupos	N (163)	N (143)		
Frecuencia de exacerbaciones en pacientes con excluyendo IgE ≥ 76 UI/mL	1.16	0.69	0.002	
Frecuencia de visitas a urgencias en 28 semanas	0.48	0.19	0.006	
<ol style="list-style-type: none"> Las exacerbaciones están definidas como empeoramiento de los síntomas asmáticos requiriendo tratamiento con corticoides sistémicos. Medido como Flujo espiratorio máximo (PEF) y (FEV₁) < 60% AQLQ. Cuestionario de calidad de vida de Juniper (1992), escala para pacientes asmáticos con un máximo de 7 puntos, la American Thoracic Society tiene estimado que la diferencia relevante es de 0.5 puntos. 				

Los datos de la variable principal están extraídos del informe EPAR de la EMEA, ya que en la publicación del estudio INNOVATE aparecen recalculados en función del histórico de exacerbaciones de los pacientes en las 28 semanas previas al tratamiento.

Hay que establecer el elevado número de pacientes sin exacerbaciones asmáticas (Tabla 5), 119 (56,9%) con omalizumab y 108 pacientes (51,4%) en el grupo placebo, posiblemente debido a la alta monitorización de los pacientes con un mejor cumplimiento del tratamiento de base de los pacientes.

Tabla 5. Nº de exacerbaciones clínicamente significativas	Placebo N= 210	Omalizumab N= 209
0	108 (51,4%)	119 (56,9%)
1	57 (27,1%)	59 (28,2%)
2	20 (9,5%)	18 (8,6%)
3	15 (7,1%)	6 (2,9%)
≥ 4	10 (4,8%)	7 (3,3%)

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

La validez interna del estudio INNOVATE parece adecuada. Los resultados obtenidos en el grupo completo tienen escasa relevancia clínica. El análisis por subgrupos muestra que aquellos pacientes con IgE ≥ 76 UI/ml son los más favorecidos por el tratamiento.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

Hay una revisión sistemática de la Cochrane (2006)²⁾ de 14 ensayos clínicos con 3143 participantes con omalizumab incluyendo tanto formas inhaladas, subcutáneas e intravenosas a dosis muy diversas, tanto en adultos como en niños con diversa gravedad y tratamiento concomitante. Los datos corresponden a seguimiento entre 4 y 6 meses. Se observó un alto grado de heterogeneidad estadística en los resultados.

- Se observó una reducción significativa de la probabilidad de que un paciente tuviera una exacerbación del asma a favor del omalizumab (OR: 0.55; IC 95%: 0.45-0.69, 6 estudios; N=2151; considerando un riesgo inicial de 25% se obtienen un NNT=10, IC 95%:8-14).
- Omalizumab en comparación con placebo no mejora la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un minuto y flujo máximo espiratorio)

- Considerando los estudios con fase de reducción de corticoides, los pacientes tratados con omalizumab tuvieron significativamente más probabilidad de poder suspender por completo es uso de corticoides inhalados.(OR: 2.50; IC 95%: 2.0-3.13; NNT=6, IC 95%: 5-8) y de reducir en un 50% la dosis de corticoides inhalados (OR: 0.11; IC 95%: 2.02-3.10 NNT=5).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

Las GINA (Global Initiative for Asthma)⁷⁾ en la edición del 2006 sitúan a omalizumab dentro de la estrategia escalonada para el manejo del asma severo persistente en la etapa 5 junto a los glucocorticoides orales a la menor dosis posible. En la etapa 4 hay que añadir glucocorticoides inhalados más agonistas β_2 de larga duración inhalados más 1 ó más de los siguientes medicamentos: teofilina de liberación sostenida, inhibidores de leucotrienos, agonistas β_2 de larga duración orales. Si a pesar de este tratamiento no se consigue el control, se pasaría a la etapa 5. Una vez que se consiga el control del asma y se mantenga al menos 3 meses, se debería probar una reducción gradual de la terapia de mantenimiento. En la versión del 2004, situaba al omalizumab en la etapa 4.

Las SIGN/BTS publicadas en el *British Guideline on the Mangement of Asthma* in 2003 y su updated del 2005, indican que el omalizumab puede ser beneficioso en pacientes altamente seleccionados con asma alérgico persistente severo pero por ahora no está claro su papel en el manejo escalonado del asma.

En la evaluación del SMC (Scottish Medicines Consortium)⁸⁾ del NHS Scotland concluyen que no recomiendan el uso de omalizumab como tratamiento coadyuvante para mejorar el control del asma en adultos y adolescentes (≥ 12 años) con asma alérgico persistente grave.

El CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment)⁽¹³⁾ concluye que en ensayos controlados con placebo, omalizumab reduce las exacerbaciones asmáticas y la necesidad de esteroides inhalados en pacientes con asma moderada-severa pero se desconoce el valor de este medicamento en asma refractaria y en la población pediátrica, faltan datos comparativos de eficacia frente a otros como agonistas β_2 de larga duración inhalados o agentes antileucotrienos, se requiere administración por médico debido al riesgo de anafilaxia. El alto precio junto a los inconvenientes de la administración desaconsejan su uso.

La publicación de la valoración del NICE ⁹⁾ (National Institute for Health and Clinical Excellence) está prevista para el 2008.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de inyección, que incluían dolor tumefacción, eritema y prurito. La mayoría de las reacciones fueron de gravedad leve a moderada. Las frecuencias se define como frecuentes ($>1/100$; $>1/10$), poco frecuentes ($>1/1000$; $<1/100$) y raras ($<1/1000$) Tabla 3

Tabla 6. Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones Rara	<i>Infección parasitaria</i>
Trastornos del sistema inmunológico Rara	<i>Reacciones anafilácticas</i>
Trastornos vasculares Frecuente Poco frecuentes	<i>Cefalea</i> <i>Mareo, somnolencia, parestesia síncope</i>
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos Poco frecuentes Rara	<i>Faringitis, tos broncoespasmo alérgico</i> <i>Laringoedema</i>

Trastornos gastrointestinales <i>Poco frecuente</i>	<i>Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos</i>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes</i> <i>Rara</i>	<i>Urticaria, rash, prurito, fotosensibilidad</i> <i>Angioedema</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	<i>Reacciones en el lugar de inyección tales como dolor, eritema, prurito y tumefacción.</i> <i>Incremento de peso fatiga, brazos hinchados, enfermedad del tipo gripal.</i>

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

El informe del NHS¹⁴⁾ señala una mayor incidencia de tumores en el grupo de omalizumab (0.5% vs 0.18%; 25/5015 pacientes frente a 5/2854). Será necesario un programa realizar un programa de farmacovigilancia a 5 años para confirmar o descartar tales resultados.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales,

Precauciones

Omalizumab no está indicado para el tratamiento de exacerbaciones asmáticas, broncoespasmo o estados asmáticos de carácter agudo. No se ha estudiado el efecto de omalizumab en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni en la prevención de reacciones anafilácticas, incluyendo las provocadas por alergias alimentarias.

El tratamiento con omalizumab tampoco se ha estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunes, procesos mediados por inmunocomplejos, o insuficiencia renal o hepática preexistente. Se deberá tener precaución cuando se administre omalizumab a este tipo de pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de los corticoides sistémicos o inhalados tras la iniciación del tratamiento con xolair.

- **Mayores de 65 años:** Se dispone de datos limitados, no existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosificación diferente de las de pacientes adultos más jóvenes.
- **Pediatría:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes < 12 años, por lo que no se recomienda el uso de omalizumab en estos pacientes.
- **Lactancia:** Se desconoce si se excreta en la leche materna de humanos. Sí se excreta en la leche materna de primates no humanos. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de omalizumab.
- **Embarazadas Embarazo:** Omalizumab atraviesa la barrera placentaria, se desconoce el daño potencial sobre el feto. En primates no humanos, se ha asociado a descensos en plaquetas sanguíneas. No utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos o vacunas. Dado que las enzimas del citocromo P450, las bombas de flujo y los mecanismos de unión a proteínas no se hallan implicados en el aclaramiento de omalizumab, el potencial de interacciones es pequeño.

No hay indicios de que los medicamentos utilizados habitualmente para el asma puedan afectar a la seguridad de omalizumab. No se ha establecido la eficacia/seguridad en combinación con inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

6.5 Seguridad: Prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco.

La reconstitución de los viales de xolair es compleja por lo cual ha de realizarse por personal correctamente adiestrado, las instrucciones vienen recogidas en ficha técnica.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Teniendo en cuenta la variabilidad de la posología de omalizumab (dosificación en función de peso y de los niveles de IgE desde un mínimo de 75 mg (1 vial de 150 mg) cada 4 semanas hasta un máximo de 375 mg (3 viales de 150 mg) cada 2 semanas. El gasto medio anual del paciente teniendo en cuenta el precio de un vial 430.74 euros 5559.6-33597.72 €. Teniendo en cuenta los datos poblacionales del ensayo clínico, niveles de IgE medios= 197 UI/mL±145) podemos estimar que la mayoría de los tratamientos oscilarán entre 300 mg de omalizumab/ 4 semanas (11200 € anuales) y 300 mg/2 semanas (22400 € anuales). Como dato aproximado sería 16800 € anuales.

Se trata de un tratamiento adicional, no sustitutorio. La posibilidad de disminuir la utilización de esteroides tanto orales como inhalados es pequeña, por lo que se considera despreciable.

7.2.a-Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.

Tabla 7. Coste incremental (CEI) variable binarias

Estudio 2306	Tipo de resultado	Variable evaluada	Medicamento comparador	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
	Variable secundaria	Mejoría FEV1>200 mL	Placebo	7 (4-15)	16800 €	117600 € (67200-252000)

Tabla 8. Cálculo del coste por evento evitado

Evento	Población	Reducción de la incidencia en 28 semanas	Coste de 28 semanas de tratamiento con omalizumab	Coste/evento evitado
Exacerbación	Pacientes estudio 2306	N.S	9000 €	
	Subgrupo IgE≥76 UI/mL	0.47 exacerbaciones		19246€
Visita a urgencias	Pacientes estudio 2306	0.19 visitas		47611€
	Subgrupo IgE≥76 UI/mL	0.29 visitas		31193€

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Se dispone de 2 estudios farmacoeconómicos publicados que comparan el fármaco evaluado con placebo.

Oba *et al.* (2004), estimaron en 523 \$ el coste por día adicional de buen control asmático y en 378 \$/día para alcanzar una mejora de al menos 0.5 puntos en la escala de calidad de vida para asmáticos. Los autores concluyen que, desde un punto de vista farmacoeconómico sería preferible utilizar omalizumab en pacientes con asma alérgico mal controlados a pesar de recibir todos los tratamientos posibles, dado el alto coste y la modesta eficacia del fármaco. Sería costo-efectivo si se tratara a pacientes no fumadores que son hospitalizados anualmente 5 ó mas veces o bien más de 20 días, a pesar de recibir todos los tratamientos posibles.

Dewilde et al.(2006), estiman el coste efectividad de omalizumab en 56091 €/QALY en los pacientes del estudio 2306. El estudio asume que un 1-3% de las exacerbaciones tienen un resultado fatal y que la reducción de la mortalidad sería análoga a la reducción de exacerbaciones, extremo que no ha sido utilizado aun en los ensayos clínicos.

7.3 Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual.

El solicitante estima entre 4-5 candidatos al tratamiento al año. De cumplirse la previsión supondría un coste de adquisición del medicamento de 67200– 84000 €.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.

Si se restringe el uso a pacientes con IgE >75 UI/mL, se excluiría un la cuarta parte de los pacientes incluidos en el estudio INNOVATE. Una selección más restrictiva de los pacientes que presenten exacerbaciones graves, supondría una reducción del gasto para el sistema sanitario y en principio si se mantienen las condiciones de dispensación para Atención Primaria.

Es un medicamento de diagnóstico hospitalario, no obstante el hecho de no ser de aportación reducida el coste puede ser inasumible por los pacientes. Habría que considerar los costes asociados a la administración en el centro de salud.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- El *omalizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente a la IgE e impide que se desencadene la cascada alérgica. Está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con asma alérgico grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida ($FEV_1 < 80\%$) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un β_2 -agonista inhalado de larga duración. El tratamiento con omalizumab deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE (>76 UI/mL) y se ha de reevaluar a las 16 semanas.
- La reducción de exacerbaciones en pacientes con asma alérgico severo, persistente no controlado y con un $FEV_1 < 80\%$ no alcanza significación estadística. Solo en el subgrupo de pacientes con $IgE > 75$ UI/mL dicha reducción es estadísticamente significativa (1.16 exacerbaciones/ 28 semanas con placebo frente a 0.69 con omalizumab). El 1-3% de las exacerbaciones son fatales, pero no se ha estudiado si omalizumab reduce la mortalidad. Por otra parte, el hallazgo a posteriori de un resultado positivo en un subgrupo cuando no se ha alcanzado en el global de los pacientes incluidos en el ensayo, presenta una validez discutible y debería ser confirmada en un ensayo clínico posterior.
- Es de destacar el elevado número de pacientes tratados con placebo que no presentaron exacerbaciones asmáticas durante el periodo de estudio o que redujeron la dosis de corticoides sin descompensación asmática, posiblemente asociado a la alta monitorización. Y que un grupo importante de pacientes tratados con omalizumab, a pesar de cumplir los requisitos tan estrictos de inclusión, no presentaron ninguna mejoría respecto a las exacerbaciones asmáticas.
- Los efectos adversos más frecuentes asociados a omalizumab son las reacciones en el lugar de inyección y cefalea. Reacciones graves como las anafilácticas fueron raras.
- No está claro el lugar terapéutico del omalizumab en el tratamiento escalonado del asma grave persistente según las guías de práctica clínica y las evaluaciones de organismos independientes.
- El coste anual del tratamiento con omalizumab supone un gasto medio de 16800 €. El coste eficacia incremental asciende a 117600 € por cada paciente para una mejoría

>200 mL en el FEV₁. En el subgrupo de pacientes con IgE>75 UI/ mL, evitar una exacerbación cuesta 19246 € y evitar una visita a urgencias 31193 €.

- La administración de fármaco es subcutánea cada 2-4 semanas. El procesamiento de reconstitución es complicado requiere adiestramiento o administración por un profesional.

RECOMENDACIONES FINALES

- ✓ **NO INCLUIR EN LA GFT.** Se trata de un medicamento de Diagnóstico Hospitalario, de administración subcutánea, indicado para mejorar control de patología crónica, no es útil para el tratamiento de la exacerbación asmática o procesos agudos asociados.
- ✓ En el caso de cambio de las condiciones de acceso al medicamento, de diagnóstico hospitalario a Uso Hospitalario, se solicitaría como condición para su inclusión, la protocolización del uso de omalizumab en el asma alérgico, con especial mención en los criterios de selección del paciente y la monitorización de la respuesta.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

En función de los datos disponibles creemos que la eficacia del fármaco es modesta, con un coste elevado y con pocos datos de seguridad. Estimamos que sólo debe emplearse en pacientes con las siguientes características:

- Asma no controlada a pesar de haber sido tratado con todos los tratamientos posibles: corticoide inhalado a dosis alta más beta agonista de acción duradera, teofilina de acción sostenida, inhibidor de leucotrienos beta 2 agonista de larga duración oral y glucocorticoide oral.
- No fumadores (criterio de inclusión del estudio INNOVATE)
- FEV₁ < 80% (criterio de inclusión del estudio INNOVATE)
- IgE>75 UI/mL (subgrupo en el que la reducción de exacerbaciones es significativa)
- Que hayan requerido un elevado uso de recursos hospitalarios en el último año: >3 visitas a urgencias, o bien >20 días de hospitalización, o bien hayan requerido intubación. (requisitos que mejorarían la relación coste/efectividad según el informe del NHS).

A las 16 semanas de tratamiento, los pacientes deberán ser evaluados por su médico con respecto a la efectividad del tratamiento antes de administrar inyecciones posteriores. La decisión de continuar con omalizumab debe estar basada en si se observa una notable mejoría en el control del asma. El fármaco debe ser retirado si se observa una falta de respuesta adecuada.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Prescripción exclusiva por neumología.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Humbert M, Beasley R, Ayres R et al. Allergy 2005 Mar; 60(3):309-16.

- 2) Walker S, Monteil M, Phelan K et al. En: la biblioteca Cochrane plus , 2006 Número 1. Oxford : Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 3) Informe EPAR EMEA. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/28009505en6.pdf
- 4) Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:184-90.
- 5) Solér M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001; 18:254-61.
- 6) Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy 2004; 34:632-8.
- 7) Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Noviembre-2006.
- 8) Scottish Medicines Consortium (SMC) del NHS Scotland. Diciembre-2006 <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- 9) Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Noviembre-2006. <http://nice.org.uk>.
- 10) Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). 2004 <http://www.ccohta.ca/CDR/cdrrecomendations.cfm>
- 11) Oba Y and Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. J allergy Clin Immunol 2004 Aug;114(2):265-9.
- 12) Dewilde S, Turk F, Tambour and Sandström T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. Curr Med Res Opin 2006 Sep;22(9):1765-79.
- 13) Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. Allergy 2004; 59:709-17
- 14) [www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/omalizumab%20\(Xolair\)%20May%2006%20FINAL%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/omalizumab%20(Xolair)%20May%2006%20FINAL%20for%20website.pdf)
- 15) Ficha técnica Xolair. Novartis farmacéutica 2006.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo simplificado

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

+

Los autores/revisores de este informe, Lucía Velasco y Maria Paz Sacristán declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.