

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

### XOLAIR® (Omalizumab) (07/05/2007)

#### Datos del solicitante

El Dr. Martínez Bohigas del Servicio de Alergología solicita la inclusión del fármaco Xolair® (Omalizumab) para:

- 1.- Pacientes con asma grave mal controlados con corticoides orales e inhalados, broncodilatadores, anticolinérgicos, teofilinas... con múltiples agudizaciones, visitas a Urgencias y/o ingresos.
- 2.- Control del asma grave, sus reagudizaciones e ingresos, reducción de la necesidad de corticoides y por tanto de sus efectos secundarios a largo plazo.

#### Datos del medicamento

**DCI:** OMALIZUMAB

**Grupo terapéutico:** R03DX OTROS PARA ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA PULMONAR, USO SISTÉMICO

#### Presentaciones comerciales:

| Forma Farmacéutica | Dosificación | Nombre comercial | Laboratorio | PVP + IVA |
|--------------------|--------------|------------------|-------------|-----------|
| VIAL               | 150 MG       | XOLAIR®          | NOVARTIS    | 430,74 €  |

#### Farmacología

##### Acción farmacológica:

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-IgE, obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante. El anticuerpo está formado por un 95% de secuencias proteínicas humanas y un 5% de secuencias proteínicas murinas. La fracción murínica del anticuerpo permite la unión del mismo a la IgE, bloqueando dichos anticuerpos y evitando su unión a sus receptores específicos de alta afinidad FcεRI. Por lo tanto, el omalizumab

disminuye la cantidad de IgE circulante libre e impide la desgranulación de basófilos y mastocitos mediada por ésta, y la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios y broncoconstrictores. El omalizumab además reduce el número de receptores FcεRI de la superficie de basófilos y mastocitos.

En ensayos clínicos se ha podido comprobar que los niveles de IgE se recuperaron después de un año de abandonar el tratamiento, sin aparecer efecto rebote.

## **Farmacocinética :**

### **Vía subcutánea:**

- Absorción: Tras su administración subcutánea, el omalizumab se absorbe lentamente, con una biodisponibilidad del 62%. La Cmax se alcanza al cabo de 7-8 días tras la administración de una dosis subcutánea única. Tras la administración de dosis múltiples, el AUC en estado estacionario fue de hasta seis veces el alcanzado tras la administración de la primera dosis.

- Distribución: El omalizumab tiende a unirse a la IgE, formando complejos de tamaño limitado, según se ha observado in vitro. No obstante, no se ha observado la producción de complejos precipitantes ni de peso molecular superior a un millón de Daltons. El Vd es de 56-110 ml/kg.

- Metabolismo: El omalizumab, al ser una IgG, comparte los procesos metabólicos de degradación en el sistema reticuloendotelial.

- Eliminación: El omalizumab se degrada por metabolismo. Este metabolismo implica las rutas de eliminación de IgG, así como los procesos de aclaramiento de los inmunocomplejos IgE-omalizumab. Parte del omalizumab se elimina inalterado con la bilis. La semivida de eliminación es de 26 días en pacientes asmáticos, con un aclaramiento de 1,3-3,5 ml/kg/24 horas. El aclaramiento es dependiente del peso, alcanzando niveles dobles al duplicar el peso.

### **Indicaciones clínicas:**

- [ASMA]. Tratamiento coadyuvante del asma alérgica grave y persistente en pacientes adultos y niños mayores de 12 años, que presenten test cutáneo positivo o reactividad in vitro a alérgenos perennes, cuya función pulmonar se vea reducida (FEV1 <80%), describan síntomas frecuentes durante el día o despertares nocturnos como consecuencia del asma, y que hayan presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de la utilización de corticoides inhalados a altas dosis y a diario, junto  
CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

con un agonista beta-2 adrenérgico de larga duración.

El omalizumab sólo debe emplearse en aquellos pacientes cuyo asma se encuentre mediado de forma convincente por la IgE.

No se espera que la utilidad del omalizumab en pacientes con niveles de IgE basales inferiores a 76 UI/ml sea muy alta, por lo que en estos pacientes, el médico prescriptor deberá asegurarse de que los pacientes presentan una reactividad in vitro (RAST) al alérgeno perenne, antes de iniciar el tratamiento.

### **Posología y forma de administración:**

- Adultos y adolescentes mayores de 12 años, sc: la dosis y la frecuencia de administración del omalizumab se debe realizar en función del peso corporal del paciente y de la concentración basal de IgE total en UI/ml, determinada antes del tratamiento. El tratamiento con omalizumab se llevará a cabo con dosis entre 75-375 mg, administrados cada 2 ó 4 semanas.

La dosis máxima recomendada es de 375 mg cada dos semanas.

Una vez iniciado el tratamiento, no se debe reajustar la posología del omalizumab en función de los niveles alcanzados de IgE total, ya que éstos permanecen elevados durante todo el tratamiento y tras un año de haberlo abandonado. Si el tratamiento se interrumpiese por un período inferior a un año, y se reiniciase, la dosis de omalizumab se establecerá en función de los niveles basales de IgE obtenidos en la determinación de la dosis inicial. Por el contrario, si el tratamiento se ha suspendido durante más de un año, al reiniciarlo se deberá volver a determinar la concentración basal de IgE.

#En el documento multimedia adjunto se establece la posología adecuada en función del peso y de los niveles basales de IgE.

Tras 16 semanas de tratamiento, se debe evaluar

la eficacia del omalizumab, continuando las inyecciones sólo si se observa una notable mejoría del control del asma.

No se debe administrar omalizumab a pacientes con concentración basal de IgE superior a 700 UI/ml, ni con peso corporal superior a 150 kg.

#### NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:

El omalizumab se debe administrar por vía subcutánea en la región deltoidea del brazo. Si no fuera posible dicha administración, se procederá a inyectarlo en el muslo. Debido a la gran viscosidad de la solución resultante, la administración puede durar de 5-10 segundos. No se debe administrar por vía intramuscular o subcutánea.

El producto deberá reconstituirse y administrarse inmediatamente. Si no fuera posible dicha administración inmediata, el producto puede mantenerse a 2-8 °C durante 8 horas o a 30 °C durante 4 horas.

#### **Precauciones**

- [INFECCIONES PARASITARIAS] por helmintos. La IgE parece participar en la respuesta del organismo frente a las parasitosis, por lo que el tratamiento con omalizumab podría aumentar el riesgo de padecer infección. No obstante, en ensayos realizados en pacientes con riesgo elevado de infecciones helmínticas, no se observó una modificación del curso de la enfermedad, de la gravedad ni de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, se deberán extremar las precauciones para evitar los contagios, especialmente cuando el paciente viaje a zonas con elevado riesgo de infección helmíntica. En aquellos pacientes que no respondiesen adecuadamente al tratamiento antihelmíntico, podría ser necesario suspender el tratamiento.

- Pacientes con alto riesgo de padecer un [NEOPLASIA]. En ensayos controlados frente a CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

placebo se ha apreciado una mayor incidencia (0,5% frente a 0,18%) de carcinomas de distintos tipos, incluidos [CANCER DE MAMA], [CANCER DE PIEL] tipo melanoma o no melanoma, [CANCER DE PROSTATA] o [CARCINOMA DE PARATIROIDES]. Sin embargo, no se ha establecido una relación de causalidad debido a la variabilidad de los tumores, al corto período de exposición al fármaco (un año) y a que la incidencia global de tumores fue similar a la notificada en la población general.

- No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes con [INSUFICIENCIA RENAL], [INSUFICIENCIA HEPATICA], pacientes con [REACCION AUTOINMUNE], procesos mediados por inmunocomplejos, síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis pulmonar, por lo que se recomienda extremar las precauciones.

- Asma. El omalizumab no está destinado al tratamiento de crisis asmática. En caso de pacientes con brotes asmáticos, el tratamiento de elección será con agonistas beta-adrenérgicos de acción rápida y corta, combinados o no con corticoides.

Los pacientes tratados con corticoides que inicien un tratamiento con omalizumab no deberán suspender bruscamente el tratamiento con los corticoides.

- Reacciones de hipersensibilidad. En ocasiones han aparecido reacciones alérgicas graves, incluso anafilácticas, tras la administración de omalizumab. Dichas reacciones anafilácticas pueden aparecer con cualquier dosis. En el 40% de los casos se produjeron tras la primera administración, mientras que en el 56% de los casos aparecieron tras dosis repetidas. La anafilaxia suele ser inmediata, produciéndose en las dos horas posteriores a la administración, aunque en el 30% de los pacientes se han comunicado reacciones retardadas, entre las 2-24

horas.

Se debe vigilar estrechamente al paciente al menos durante las dos horas siguientes a la primera inyección de omalizumab, por si apareciese una reacción alérgica. En caso de reacción de hipersensibilidad se instaurará un tratamiento sintomático adecuado. En ocasiones ha sido preciso proceder a la administración de medicación parenteral y hospitalización del paciente. En caso de que aparezca anafilaxia, se recomienda suspender la administración del omalizumab, y basándose en experiencias previas, no reiniciar el tratamiento.

De igual manera, debe informarse al paciente sobre la posibilidad de que aparezca una reacción anafiláctica retardada, de forma que sean capaces de reconocer la sintomatología. Asimismo, es recomendable que el paciente lleve consigo medicación de urgencia como jeringas precargadas de epinefrina, por si apareciese un cuadro anafiláctico.

Además, se debe tener presente que al igual que ocurre con otros anticuerpos monoclonales, el paciente puede desarrollar anticuerpos contra el omalizumab, por lo que se recomienda evaluar la eficacia del tratamiento periódicamente.

### **Interacciones**

No se han descrito interacciones medicamentosas con omalizumab tras administrarlo conjuntamente con otros fármacos antiastmáticos, como corticoides orales o inhalados, agonistas beta-2 adrenérgicos de acción rápida o prolongada, xantinas o antagonistas de leucotrienos.

### **Situaciones especiales**

#### **EMBARAZO**

Categoría B de la FDA. En ensayos realizados con monos, utilizando dosis subcutáneas de 75 mg/kg, unas 12 veces superiores a las humanas,

no se ha observado casos de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad, aunque sí se ha apreciado una reducción del número de plaquetas. El omalizumab parece atravesar la barrera placentaria. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en humanos, por lo que se recomienda evitar la utilización de este medicamento, salvo que no existiendo alternativas terapéuticas más seguras, los beneficios superen los posibles riesgos.

#### **LACTANCIA**

Se desconoce si el omalizumab se excreta con la leche materna, aunque sí lo hace con la de monos. Tampoco se conocen los efectos potenciales en el lactante, por lo que se recomienda evitar la administración de este medicamento o suspender la lactancia materna.

#### **NIÑOS**

No se ha evaluado la seguridad y eficacia del omalizumab en niños menores de 12 años, por lo que no se recomienda su utilización.

#### **ANCIANOS**

Aunque no se dispone de datos amplios sobre la utilización de omalizumab en pacientes mayores de 65 años, no cabe esperar problemas específicos en este grupo de edad.

### **Reacciones adversas**

El omalizumab suele ser un medicamento bien tolerado, que en la mayoría de los casos sólo produce reacciones adversas de gravedad leve a moderada, y especialmente debidas a la propia vía de administración, limitándose a fenómenos asociados a la inyección del producto. Las reacciones adversas notificadas han sido:

- Digestivas: Es raro (0,1-1,0%) que aparezcan

[NAUSEAS], [DIARREA] y otros síntomas de [DISPEPSIA].

- Neurológicas/psicológicas: La [CEFALEA] es una de las reacciones adversas más frecuentes (15%), y en más raras ocasiones (0,1-1,0%) puede aparecer también [MAREO], [SOMNOLENCIA], [PARESTESIA] o [SINCOPE].

- Cardiovasculares: Es poco frecuente (0,1-1,0%) que se produzca [HIPOTENSION ORTOSTATICA] o [RUBORIZACION].

- Respiratorias: El omalizumab se ha asociado con una mayor incidencia de [INFECCIONES RESPIRATORIAS] (20%). En ocasiones (0,1-1,0%) se han descrito casos de [FARINGITIS], [SINUSITIS] o [TOS], y más raramente (<0,1%) [EDEMA LARINGEO].

- Alérgicas/dermatológicas: En raras ocasiones (0,1-1,0%) pueden aparecer [REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD], [REACCIONES HIPERSENSIBILIDAD], con [URTICARIA], [PRURITO], [DERMATITIS], y casos muy raros (<0,1%) de [ANAFILAXIA], que pueden producirse con cualquier dosis, incluida la primera, y aunque dosis anteriores hayan sido bien toleradas. Estas reacciones anafilácticas suelen aparecer a las dos horas de la administración del omalizumab, aunque en el 30% de los pacientes pueden aparecer de forma retardada, a las 2-24 horas. La anafilaxia cursa con [ESPASMO BRONQUIAL], [HIPOTENSION], [SINCOPE], urticaria, [ANGIOEDEMA] de la garganta o la lengua o angioedema cutáneo, [DISNEA], tos y prurito generalizado.

- Infecciosas: Se ha descrito frecuentemente (23%) una mayor incidencia de [INFECCIONES VIRALES]. En raras ocasiones (<0,1%) puede favorecerse la aparición de [INFECCIONES PARASITARIAS].

- Generales y del lugar de la administración: Es normal que aparezcan reacciones asociadas a la

administración subcutánea del medicamento (45%), y que incluyen [DOLOR EN EL PUNTO DE INYECCION], [ERITEMA], prurito o tumefacción. Los pacientes describen también más raramente (0,1-1,0%) [AUMENTO DE PESO], [ASTENIA] o [GRIPALES, SINTOMAS].

### **Advertencias especiales**

- No se debe utilizar este medicamento para el tratamiento de las crisis agudas.

- Se debe acudir al médico si tras la administración de este medicamento aparecen síntomas como sensación de calor, síntomas de asma, hinchazón de la boca y la garganta, dificultad para respirar, vómitos, diarrea, calambres, mareos o pérdida de la conciencia.

- Se recomienda que el paciente lleve siempre consigo medicación de urgencia para el tratamiento de cuadros alérgicos, como jeringas precargadas de epinefrina.

- En caso de que el paciente observe que el tratamiento es menos eficaz que en ocasiones anteriores, lo debe poner en conocimiento del médico.

- Si el paciente está tratado previamente con corticoides y al recibir omalizumab se puede reducir la dosis de dichos corticoides, la reducción se hará de forma paulatina.

- Se debe conservar este medicamento en el frigorífico (2-8 °C).

### **CONSIDERACIONES ESPECIALES:**

- El tratamiento con este medicamento sólo debe ser iniciado por médicos experimentados en el diagnóstico y tratamiento del asma grave persistente.

- Este medicamento sólo es útil en aquellos pacientes en los que la IgE tenga un papel importante en el desencadenamiento del proceso asmático.

- La posología se determinará en función del peso corporal y de los niveles basales de IgE.
- Antes de iniciar un tratamiento en pacientes con niveles de IgE inferiores a 76 UI/ml, se recomienda comprobar que exista una reactividad in vitro al alérgeno perenne.
- El polvo debe reconstituirse antes de su administración, para lo que se seguirán las instrucciones incluidas en el epígrafe "Instrucciones de Uso/Manipulación/Eliminación". La reconstitución puede tardar hasta 15-20 minutos.
- Se debe administrar por vía subcutánea, en la región deltoidea u opcionalmente en el muslo, evitando las vías intravenosa o intramuscular. Debido a la viscosidad del producto, la inyección puede durar de 5-10 segundos.
- El medicamento debe administrarse inmediatamente después de la reconstitución, y si no fuera posible, se podrá mantener a 2-8 °C durante 8 horas o a 30 °C durante 4 horas.
- Se recomienda evaluar la eficacia del

tratamiento al cabo de 16 semanas de inicio del mismo.

- Si se suspende el tratamiento y se reinicia en un período inferior a un año, la dosis se establecerá según los niveles basales de IgE obtenidos en la primera determinación; si ha pasado más de un año, se volverá a determinar la concentración basal de omalizumab.
- El paciente debe permanecer vigilado unas dos horas tras la administración de la primera dosis del medicamento.
- En ocasiones se han descrito reacciones anafilácticas retardadas, entre las 2-24 horas, por lo que se debe avisar de este riesgo a los pacientes.
- Se recomienda disponer de medicación específica para tratar un shock anafiláctico.

### **Evaluación de la eficacia y seguridad**

(Extraído de evaluación efectuada en Septiembre del 2006 del Servicio de Farmacia Hospital Son Dureta)

La aprobación se ha basado en los resultados de cuatro estudios doble-ciego (ensayos 008, 009, 010 y 011 correspondientes respectivamente a Busse W, et al. J Allergy Clin Immunol 2001;108 (2):184-90; Solèr M, et al. Eur Respir J 2001;18(2):254-6; Milgrom H, et al. Pediatrics 2001;108 (2):E36 y Holgate ST, et al. Clin Exp Allergy 2004;34(4):632-8.) controlados con placebo, en los que se evaluó la eficacia y seguridad de omalizumab y que incluyó aproximadamente 1.800 pacientes con asma alérgico severo persistente y un ulterior estudio doble-ciego controlado con placebo que incluyó aproximadamente 420 pacientes con asma alérgico persistente más severo. Estos estudios se establecieron para intentar demostrar que omalizumab mejora el control del asma como terapia concomitante para pacientes adultos y adolescentes (de 12 años de edad o más) con asma alérgico persistente de más de un año de duración, que presentaran reacción positiva a un aereoalérgeno perenne, tuvieran niveles plasmáticos elevados de IgE y que requirieran diariamente corticosteroides inhalados.

Los cuatro estudios (ensayos 008, 009, 010 y 011) tuvieron una duración de 32 semanas y se dividieron en dos fases: la primera de ellas con dosis estables de esteroides y la segunda fase con reducción de dosis de los mismos.

Un metanálisis de 2 estudios (008 y 009) (Busse W, et al. J Allergy Clin Immunol 2001;108(2):184-90. y Solèr M, et al. Eur Respir J 2001;18(2):254-61) realizado en adultos con asma alérgico de moderado a severo mostró que el omalizumab disminuyó de forma significativa el número de exacerbaciones totales así como el número de exacerbaciones por sujeto comparado con placebo (ver tabla 1). En el estudio pediátrico, omalizumab consiguió los mismos resultados aunque solamente en la fase de reducción de esteroides (Milgrom H, et al. Pediatrics 2001;108(2):E36). Sin embargo en otro estudio realizado en pacientes con asma severo no se detectaron diferencias entre las medidas comentadas en ninguna de las fases del tratamiento (Holgate ST, et al. Clin Exp Allergy 2004;34(4):632-8).

En tres de los estudios expuestos omalizumab en comparación con placebo, permitió a un mayor número de pacientes dejar de usar corticosteroides inhalados (Busse W, et al. J Allergy Clin Immunol 2001;108(2):184-90; Solèr M, et al. Eur Respir J 2001;18(2):254-6; Milgrom H, et al. Pediatrics 2001;108(2):E36).

**Table 1: Asthma exacerbations in placebo-controlled studies of omalizumab (Xolair™) in patients with asthma**

| Study  | Mean Baseline FEV <sub>1</sub> (% predicted)<br><br>Mean ICS dose | Asthma Severity   | Number of Patients* |         | Treatment Phase   | Number (%) of Patients with ≥1 Exacerbations Observed <sup>b</sup> |             |                            |              |
|--|---|-------------------|---------------------|---------|-------------------|--|-------------|----------------------------|--------------|
|  |   |                   | Xolair              | Placebo |                   | Xolair   | Placebo     | RRR (%) (95% CI)           | NNT (95% CI) |
| 008<br>(Busse et al. 2001) <sup>c</sup>                        | 67.95%<br><br>BDP 569 mcg/day                                     | Adults with MSA   | 268                 | 257     | Stable steroid    | 30 (11)  | 47 (18)     | 39.0 <sup>d</sup> (6, 60)  | 14 (8, 98)   |
|  |   |                   |                     |         | Steroid reduction | 39 (15)  | 51 (20)     | 26.8 (-7, 50)              | NE           |
| 009<br>(Solèr et al. 2001) <sup>c</sup>                        | 69.85%<br><br>BDP 770.54 mcg/day                                  | Adults with MSA   | 274                 | 272     | Stable steroid    | 27 (10)  | 63 (23)     | 57.2 <sup>d</sup> (35, 72) | 8 (5, 14)    |
|  |   |                   |                     |         | Steroid reduction | 26 (10)  | 44 (16)     | 41.4 <sup>d</sup> (8, 63)  | 15 (8, 94)   |
| Meta-analysis of 008 and 009                                   |   |                   | 542                 | 529     | Stable steroid    | 57 (11)  | 110 (21)    | 49 <sup>d</sup> (32, 62)   | 10 (7, 17)   |
|  | Steroid reduction   | 65 (12)           |                     |         | 95 (18)           | 33 <sup>d</sup> (11, 50)   | 17 (10, 59) |                            |              |
| 010<br>(Milgrom et al. 2001) <sup>d,e</sup>                    | 84.33%<br><br>BDP 278.45 mcg/day                                  | Children with MSA | 255                 | 109     | Stable steroid    | 28 (12)  | 20 (18)     | 32 (-15, 60)               | NE           |
|  |   |                   |                     |         | Steroid reduction | 27 (12)  | 31 (28)     | 58 <sup>d</sup> (33, 73)   | 6 (4, 14)    |
| 011<br>ICS-only subgroup<br>(Holgate et al. 2004) <sup>d</sup> | 64.41%<br><br>FP 1,368.9 mcg/day                                  | Adults with SA    | 126                 | 120     | Stable steroid    | 13 (10)  | 15 (13)     | 17.5 (-66, 59)             | NE           |
|  |   |                   |                     |         | Steroid reduction | 17 (14)  | 25 (21)     | 35 (-14, 63)               | NE           |

\*Adults age 12 to 75 years and children age 6 to 12 years. Omalizumab was given subcutaneously every two or four weeks [dose of 0.016 mg/kg/IgE (IU/mL) according to body weight and baseline IgE concentration].

<sup>b</sup>Exacerbations defined as worsening of symptoms, requiring treatment with oral steroids or doubling the baseline dose of inhaled steroid (intent-to-treat population analysis). <sup>c</sup>Significant effect. BDP=beclomethasone dipropionate; CI=confidence interval; ICS=inhaled corticosteroid; FP=fluticasone; MSA=moderate to severe asthma treated with inhaled steroids; NE=not estimable with confidence; NNT=number needed to treat; RRR=relative risk reduction; SA=severe asthma; FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in one second.

y adicionalmente la media de uso de corticosteroides inhalatorios fue menor en el grupo omalizumab versus el grupo placebo (25-33% de reducción comparado con placebo p<0.001). Sin embargo en pacientes con asma severo no pareció que el tratamiento con omalizumab facilitara el dejar de usar corticosteroides inhalatorios versus placebo y solamente permitió reducir las dosis de los mismos un 50% en placebo y un 60% en el caso de recibir omalizumab.

El porcentaje de exacerbaciones asmáticas por año en todos los estudios valorados (ITT) se definen a continuación: La definición de exacerbación asmática difirió ligeramente entre los estudios considerados. Para el estudio 011, el porcentaje de exacerbaciones asmáticas fue un objetivo secundario.

| Study          |               | Exacerbation rate per year |         |                      | Ratio (95% CI)       | P-value |
|----------------|---------------|----------------------------|---------|----------------------|----------------------|---------|
|                |               | Omalizumab                 | Control | Treatment difference |                      |         |
| 2304 (N=405)   | Imputation*   | 0.491                      | 0.785   | 0.294                | 0.625 (0.412, 0.949) | 0.027   |
|                | No imputation | 0.454                      | 0.670   | 0.216                | 0.678 (0.432, 1.062) | 0.090   |
| 008C/E (N=525) | Imputation    | 0.592                      | 0.992   | 0.400                | 0.597 (0.453, 0.786) | <0.001  |
|                | No imputation | 0.468                      | 0.842   | 0.373                | 0.556 (0.409, 0.756) | <0.001  |
| 009C/E (N=546) | Imputation    | 0.514                      | 1.212   | 0.698                | 0.424 (0.329, 0.548) | <0.001  |
|                | No imputation | 0.376                      | 0.898   | 0.522                | 0.419 (0.309, 0.568) | <0.001  |
| 011 (N=339)    | Imputation    | 1.176                      | 1.600   | 0.424                | 0.735 (0.476, 1.135) | 0.165   |
|                | No imputation | 0.878                      | 1.266   | 0.388                | 0.694 (0.432, 1.114) | 0.130   |

\* Imputations for missing values: For patients discontinuing prematurely an extra exacerbation was added unless the patient had an exacerbation in the seven days prior to the premature exacerbation.

| Study           | Severe exacerbations No. patients (No. events) |           | Exacerbation rate/year |         | Ratio (95% CI)       | P-value* |
|-----------------|--|-----------|------------------------|---------|----------------------|----------|
|                 | Omalizumab                                     | Control   | Omalizumab             | Control |                      |          |
| 2304 (n=405)    | 5 (6)  | 3 (3)     | 0.052                  | 0.028   | 1.849 (0.432, 7.910) | 0.407    |
| 008C/E (n=525)  | 6 (6)  | 20 (25)   | 0.024                  | 0.114   | 0.213 (0.085, 0.533) | 0.001    |
| 009C/E (n=546)  | 4 (4)  | 14 (19)   | 0.021                  | 0.108   | 0.192 (0.061, 0.604) | 0.005    |
| 011 (n=339)     | 4 (5)  | 10 (12)   | 0.043                  | 0.114   | 0.378 (0.112, 1.277) | 0.117    |
| Pooled (n=2234) | 54 (70)  | 102 (159) | 0.073                  | 0.170   | 0.431 (0.303, 0.613) | <0.001   |

\*Poisson regression analysis, exacerbations analyzed without imputation

Un análisis de subgrupos de pacientes de alto riesgo (procedentes de los estudios 008, 009 y 011) se realizó para evaluar el efecto de omalizumab en una cohorte de pacientes con alto riesgo de mortalidad debido al asma. De acuerdo con las guías GINA se definió alto riesgo como aquel paciente con una o más de las siguientes características; una hospitalización en el año anterior, una estancia en la UCI durante el año anterior, una visita a urgencias o una intubación previo al cribado del EECC. Adicionalmente la función pulmonar se definió como:

Disfunción leve si FEV1 era >80%; moderada si FEV1 se encontraba entre el 60-80% y severa <60%. Se recogió información de un total de 254 pacientes (135 omalizumab y 119 placebo) obteniéndose los siguientes resultados:

| Study period              | Asthma exacerbation rate per patient year, with/without imputation |                 |         |              |                 |         |
|---------------------------|--|-----------------|---------|--------------|-----------------|---------|
|                           | Imputed  |                 |         | Non-imputed  |                 |         |
|                           | Omal (N=135)   | Placebo (N=119) | p-value | Omal (N=135) | Placebo (N=119) | p-value |
| Stabilization phase       |  |                 |         |              |                 |         |
| Significant exacerbations | 0.69   | 1.56            | 0.007   | 0.64         | 1.47            | 0.008   |
| All exacerbations         | 0.95   | 1.93            | 0.010   | 0.90         | 1.84            | 0.011   |
| Whole study period        |  |                 |         |              |                 |         |
| Significant exacerbations | 0.92   | 2.04            | <0.001  | 0.79         | 1.83            | 0.001   |
| All exacerbations         | 1.20   | 2.56            | <0.001  | 1.08         | 2.35            | <0.001  |

De especial interés, en la evaluación que nos ocupa, lo reviste el ensayo 2306 (Humbert Met al. Allergy 20054: 60: 309-316), ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se

evalúa la eficacia, seguridad y tolerancia de omalizumab sc versus placebo en pacientes con asma alérgico severo a diferencia de los estudios anteriormente comentados en los que los pacientes evaluados presentaban asma de moderado a severo.

El objetivo primario del estudio consistió en determinar el efecto del omalizumab sobre el porcentaje de exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas durante las 28 semanas del ensayo, definidas como un empeoramiento del asma que requiriera tratamiento de rescate con corticoides orales o iv. Objetivos secundarios consistieron en evaluar otras variables de eficacia, seguridad y tolerancia. De un total de 1006 pacientes, se aleatorizaron a 482, la mayoría de exclusiones fue debida a presentar niveles de IgE o peso en Kg fuera de los límites considerados (ver apartado 4.3 de éste informe: posología y forma de administración). El protocolo se corrigió 4 veces. De los 482 pacientes 245 se asignaron al brazo omalizumab y 237 al brazo placebo. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. Una de las correcciones más importantes se produjo debido a una revisión de las GINA (Global Initiative for Asthma) que obligaron a revisar los criterios de inclusión, así previo a la corrección los pacientes eran incluidos tras una exacerbación de asma severo que obligara a un tratamiento de emergencia, tras la corrección el paciente debía haber presentado en los 12 meses previos a la randomización una exacerbación que hubiera obligado su hospitalización o su ingreso en urgencias o bien que hubiera estado intubado en relación con el asma. Esta corrección se implementó después que se hubieran incluido 63 pacientes, así en los resultados Población por intención de tratar (PITT) se eliminaron estos pacientes (número de pacientes analizado quedan por lo tanto 482-63=419. De los cuales 209 correspondieron al grupo omalizumab y 210 al grupo placebo).

Como puede observarse en la tabla expuesta a continuación no queda claro el porque hay pacientes que a pesar de presentar criterios de inclusión (pacientes con asma severo persistente, con prick test positivo a al menos un aeroalergeno perenne y niveles de IgE  $\geq 30$  e  $\leq 700$ ) presentan una respuesta pobre o nula al omalizumab (pacientes con  $>3$  exacerbaciones) y también es de resaltar la alta frecuencia de pacientes sin exacerbaciones clínicamente significativas (56,9% en omalizumab y 51,4% en placebo) posiblemente debido a la alta monitorización de los pacientes con un mejor cumplimiento del tratamiento con corticosteroides inhalados de los pacientes

Primary endpoint's results are presented below; Analysis of clinically significant exacerbation rate with imputation - Study 2306 (Primary ITT population).

|  | <b>Omalizumab<br/>(N=209)</b> | <b>Placebo<br/>(N=210)</b> |
|--|-------------------------------|----------------------------|
| Frequency of clinically significant asthma exacerbations – n (%)         |                               |                            |
| 0  | 119 (56.9)                    | 108 (51.4)                 |
| 1  | 59 (28.2)                     | 57 (27.1)                  |
| 2  | 18 (8.6)                      | 20 (9.5)                   |
| 3  | 6 (2.9)                       | 15 (7.1)                   |
| $\geq 4$   | 7 (3.3)                       | 10 (4.8)                   |
| <b>Primary analysis (unadjusted)</b>                                     |                               |                            |
| Rate of clinically significant asthma exacerbations per treatment period | 0.74                          | 0.92                       |
| Omalizumab / Placebo (95% CI)  | 0.806 (0.600 , 1.083)         |                            |
| <sup>‡</sup> p-value   | 0.153                         |                            |

<sup>‡</sup> Poisson regression including terms for treatment, schedule, country grouping, and asthma medication strata

El análisis de las exacerbaciones se realizó inicialmente sin ajustar las que se producían de forma basal obteniéndose un porcentaje de exacerbaciones durante el periodo de estudio (28 semanas) de 0.74 en el brazo omalizumab versus 0.92 en el brazo placebo, con un ratio 0.806 IC95% 0,600-1,083) y sin obtener diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.153$ ). Un análisis post hoc tras ajuste de las exacerbaciones basales (corrección nº2 sobre los criterios de inclusión del EECC), permitieron obtener diferencias significativas a favor de omalizumab (0.68 versus 0.91  $p=0.042$ ). Igualmente se realizaron análisis de sensibilidad en función de exacerbaciones clínicamente significativas, exacerbaciones severas y visitas de urgencias para las poblaciones en ITT así como aquellas con valores de  $IgE \geq a$  76UI/ml (ver tabla a continuación)

Adicionalmente se dispone de una **revisión de la Cochrane** (Walker S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD003559) en la que se revisó el uso de omalizumab en 8 EECC aleatorizados controlados con placebo que incluyan a 2037 pacientes asmáticos con distintos grados de severidad, aunque siendo la mayoría de severidad de moderada a severa.

Los niveles de IgE fuera del rango de los fijados fue el más importante del alto número de fracasos en el cribaje. Aun así en aquellos pacientes que cumplieran condiciones de cribaje, muchos pacientes demostraron poco o ninguna respuesta a omalizumab.

En dicha revisión se indica que omalizumab en comparación con placebo no mejora la función pulmonar (ni el volumen espiratorio forzado en 1 seg, ni el flujo máximo espiratorio) e igualmente no reduce, al menos de forma significativa, el uso de rescate con agonistas beta2. Se produjo un ligero y significativo descenso de la escala de sintomatología asmática en todos los estudios excepto en el estudio en pediatría. La mejora de la calidad de vida relacionada con el asma también presentó mejoras.

Según la Guía de Práctica clínica GINA (Global Initiative for Asthma) del año 2005 se incluye el uso de AntiIgE en el grado 4 de nivel de severidad (correspondiente al valor más alto de la escala, concretamente “asma severo persistente”; en la que se establece la necesidad de la siguiente medicación para el control diario del asma:

-Altas dosis de glucocorticosteroides inhalados junto a agonistas beta2 de larga duración más uno o más de los siguientes fármacos en función de la necesidad:

- Teofilinas de liberación prolongada
- Modificadores de leucotrienos
- Beta2 agonistas de larga acción vía oral
- Glucocorticosteroides vía oral
- Anti-IgE (añadiéndose “la evidencia actual recomienda su uso en adultos y niños de 12 años o más”)

También de añade” En todos los niveles: Una vez se consiga el control del asma y éste se mantenga durante al menos 3 meses, se debería probar una reducción gradual de la terapia de mantenimiento requerido para mantener el control”

## Evaluación de la seguridad

La población sometida a exposición de omalizumab corresponde a más de 5300 pacientes, de los cuales aproximadamente un 50% presentaban asma alérgico, lo que igualmente indica que es una población de riesgo a la posible alergia al producto en sí mismo.

Se determinaron efectos adversos en más del 82% de pacientes en ambos grupos de tratamiento (omalizumab y placebo). En los mismos estudios, menos del 2% en ambos grupos abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos o debido a alteraciones de pruebas analíticas. En los estudios controlados con placebo la mayoría de efectos adversos fueron leves o moderados. La incidencia de efectos adversos no incrementó con la duración de la exposición a Omalizumab (informe Omalizumab EMEA 2005)

## Evaluación económica

Existe una gran variabilidad en la posología de omalizumab (desde 75 mg cada 4 semanas hasta 375 mg cada 2 semanas, ello implica que el coste de un tratamiento es muy variable (entre 5.559 € y 33.597 € anual/paciente). Es un tratamiento adicional, en ningún caso sustitutorio. La posibilidad de disminuir el consumo de esteroides con el uso de omalizumab se evidencia como pequeña en pacientes con asma severo (ensayo 011) y presenta un modesto efecto economizador tanto en relación a la potencial disminución de efectos secundarios por el uso diario de altas dosis de esteroides inhalados u orales como en relación a lo que dicha disminución de dosis de corticosteroides supone con respecto al coste del tratamiento del omalizumab por lo que se considera despreciable.

## Conclusiones

En pacientes >12 años con asma alérgica moderada-grave el tratamiento con omalizumab se ha asociado a una disminución del riesgo de exacerbaciones y del consumo de corticoides inhalados, pero la magnitud del beneficio ha sido muy reducida. Además, en Europa sólo se ha aprobado para la población más grave y en el estudio que ha llevado a esta aprobación sólo se observó una reducción de las exacerbaciones de escasa magnitud. Por otra parte, existe incertidumbre sobre su toxicidad a medio y largo plazo, es un tratamiento de un coste muy elevado, no están definidos los criterios de mala respuesta y retirada y no se ha comparado con otras alternativas (teofilina y antileucotrienos) y en niños su uso se ha aprobado para mayores de 12 años. Por todo ello se recomienda, en la actualidad, su no inclusión en la GFT del hospital.

## Bibliografía

1. Soler, M, Matz, J, Townley, R, Buhl, R. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18:254.
2. Busse, W, Corren, J, Lanier, BQ, McAlary, M. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:184.
3. Holgate, ST, Chuchalin, AG, Hebert, J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:632.
4. Milgrom, H, Fick, RB, Su, JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:1966.
5. Buhl, R, Hanf, G, Soler, M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20:1088.
6. Finn, A, Gross, G, van Bavel, J, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:278.
7. Walker, S, Monteil, M, Phelan, K, et al. Anti-IgE for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD003559.
8. Humbert, M, Beasley, R, Ayres, J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60:309.
9. Bousquet, J, Cabrera, P, Berkman, N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60:302.
10. Omalizumab (Xolair): An anti-IgE antibody for asthma. In: *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. The Medical Letter, Inc., New Rochelle, NY 2003; 45:67.
11. Bousquet, J, Wenzel, S, Holgate, S, et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125:1378.
12. Oba, Y, Salzman, GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:265.
13. Informe europeo público de evaluación (EPAR) Xolair EMEA H/C/606 2005
14. Informe FDA Medical Officer's Efficacy Review · Genentech · Omalizumab BLA STN 103976/0
15. Omalizumab for Adult Asthma. Emerging Drug List. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. CCOHTA. 49. September 2003
16. Omalizumab as Add-on Therapy to inhaled steroids for Asthma. Issues in Emerging Technologie. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. CCOHTA. 58. June 2004.
17. Ficha técnica Xolair (omalizumab). Novartis Europharm Limited