



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO DE
OMALIZUMAB EN URTICARIA CRÓNICA IDIOPÁTICA

Introducción

La urticaria crónica se define como episodios recurrentes de lesiones de menos de 24 horas de duración, durante un periodo de al menos 6 semanas, en que los episodios ocurren diariamente o más de 2 veces por semana. Se denomina urticaria crónica idiopática o espontánea (UCE) cuando se desconoce mecanismo fisiopatológico. Se ha demostrado que alrededor del 50% de estos pacientes presenta autoanticuerpos liberadores de histamina dirigidos contra el receptor de alta afinidad de inmunoglobulina E (IgE) o contra la misma IgE. Se estima que la urticaria crónica se presenta en el 0,6-1% de la población, siendo más frecuente en mujeres, y de ella el 50-60% presenta UCE. La enfermedad suele persistir 1 a 5 años de media. El tratamiento es sintomático: de elección antihistamínicos antiH₁ de segunda generación a dosis de 1 a 4 veces la dosis estándar. Si se mantiene los síntomas será necesario tratamiento adicional con: ciclosporina A, antileucotrienos (antiLKT) u omalizumab. Los corticoides estarían indicados de forma puntual para sintomatología aguda.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a la IgE humana por lo que reduce la liberación de mediadores de la inflamación de tipo histamina.

PROPUESTA DE INCLUSIÓN

Indicación formalmente aprobada

Omalizumab (Xolair®) está indicado en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea en pacientes adultos y adolescentes (12 años y más) con respuesta inadecuada a antiH1 (23/01/2014).

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):

La evaluación de la eficacia se basa principalmente en tres estudios pivotaes de fase III: ASTERIA I, ASTERIA II y GLACIAL que fue diseñado principalmente para evaluar la seguridad.

En los tres los pacientes fueron asignados al azar, doble ciego y controlados con placebo. En todos se hizo seguimiento hasta la semana 16 para evaluar la recurrencia de los síntomas, pero se evaluaron los resultados en la 12 semana. Para medir la eficacia se utiliza la reducción de prurito mediante el Itch Severity Score (ISS) semanal a las 12 semanas (el ISS semanal es la suma, a lo largo de 7 días, de la puntuación obtenida en relación a la severidad del prurito -escala de 0-3, donde 0=ningún prurito y 3=prurito intenso- Oscila entre 0-21), y la reducción de UAS7 (Urticaria Activity Score) que combina, a lo largo de 7 días, la puntuación de ISS semanal y la puntuación relativa al número de habones (escala diaria de 0-3, donde 0=ningún habón, 1=<20 habones, 2=20-50 habones y 3=>50 habones). El UAS7 oscila entre 0-42.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO DE
OMALIZUMAB EN URTICARIA CRÓNICA IDIOPÁTICA

ASTERIA II (fase III).

Se siguió un esquema de tratamiento 1:1:1:1 omalizumab 75 mg, 150 mg, 300 mg o placebo. Se incluyeron 323 pacientes de 12-75 años, con diagnóstico de UCE de al menos 6 meses, con presencia de ronchas y picor de al menos 8 semanas de duración a pesar de tratamiento con antihistamínicos H1, y una puntuación UAS7>16. A las 12 semanas la reducción del ISS semanal fue de -9,77 puntos con omalizumab 300 mg/4 semanas vs -5,15 puntos con placebo, una RAR de 4,8 puntos en una escala de 21

GLACIAL (fase III).

Incluyó 323 pacientes, con un esquema 3: 1 de omalizumab 300 mg/4 semanas frente a placebo. Los criterios de inclusión eran similares a los de ASTERIA II, aunque los pacientes podían haber fracasado a dosis altas de antihistamínicos H1, a antiH2 y a antileucotrienos, tenían que tener un deterioro importante de la calidad de vida definido por Dermatology Life Quality Index (DLQI) >12,6 y una puntuación semanal del prurito ISS≥8. A las 12 semanas la reducción del ISS semanal fue de -8,6 puntos con omalizumab 300 mg/4 semanas vs -4 puntos con placebo, lo que supone una RAR de 4,6 puntos. Completaron el estudio 284 pacientes (84,5%). La tasa de discontinuación del tratamiento fue 12,3% para omalizumab 300mg y del 25,0% para placebo, siendo la progresión de la enfermedad la principal causa en el grupo placebo mientras que en el grupo de omalizumab, la principal causa fueron los efectos adversos, entre los que la urticaria fue el evento más frecuente.

ASTERIA I (fase III).

Con el mismo diseño que ASTERIA II, los resultados también fueron similares y en los 323 pacientes incluidos la RAR en el cambio en la gravedad del prurito (ISS semanal) a las 12 semanas fue de 5,8.

El tiempo de seguimiento es corto, teniendo en cuenta que se trata de una patología crónica. El análisis por intención de tratar modificado tiene un riesgo de selección de pacientes hacia los más respondedores. Había pocos pacientes menores de 18 años o mayores de 64 años de edad. El angioedema estaba presente en más del 40% de los pacientes, (presencia de angioedema durante la semana antes de la aleatorización). Existen publicados diversos estudios observacionales sobre la eficacia de omalizumab en la UCE: en un estudio series de casos en 17 pacientes ha demostrado que el omalizumab es eficaz durante un periodo de al menos 4 años, en otro estudio de serie de casos ha demostrado que el tratamiento con omalizumab se puede detener y reintroducir sin pérdida del efecto.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO DE
OMALIZUMAB EN URTICARIA CRÓNICA IDIOPÁTICA

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia**: Las diferencias observadas en los EC entre omalizumab 300 mg y placebo oscilan 4,6 y 5,8 puntos en la ISS semanal mediada a las 12 semanas, este valor se considera clínicamente relevante. Según los estudios publicados el porcentaje de respondedores a la dosis de 150 mg se sitúa en torno a un 40% (del total de pacientes tratados).
- Criterio primario de **seguridad**: En general, en los EC los tres efectos adversos (EAs) más frecuentes fueron nasofaringitis, dolor de cabeza y sinusitis. Otros EAs descritos con frecuencia fueron: infección del tracto respiratorio superior, tos y urticaria idiopática. La incidencia de EAs es similar en ambos grupos de tratamiento, con la excepción del dolor de cabeza, nasofaringitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgias y dolor en las extremidades que se observaron con una frecuencia ligeramente mayor en el grupo de omalizumab.
- Criterio secundario de **conveniencia**: La dosis recomendada es de 300 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas. Algunos pacientes pueden lograr el control de sus síntomas con una dosis de 150 mg. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de continuar la terapia.
- Criterio secundario de **coste**: Usando para el cálculo el precio notificado, el coste tratamiento año es de unos 10.000 €/paciente, unas 5,5 veces mayor que con ciclosporina A a las dosis recomendadas. Se estima que el número de pacientes con UCE susceptibles de ser tratados con omalizumab es del 10%, por ello durante un año podrían ser tratados un total de 382 pacientes con el nuevo fármaco, esto supondría un coste anual adicional para el Servicio de Salud de más de 3.500.000€, se estima 191 pacientes son los que obtendrían beneficio.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO DE
OMALIZUMAB EN URTICARIA CRÓNICA IDIOPÁTICA

DECISIÓN ADOPTADA:

OMALIZUMAB (XOLAIR®) EN URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA O IDIOPÁTICA.

Categoría D-2- Se incluye en la Guía Farmacoterapéutica para el tratamiento de la UCE en pacientes adultos y adolescentes (12 años y más) con las siguientes recomendaciones específicas:

- Tratamiento adicional de tercera línea a la dosis de 300 mg/4 semanas, en aquellos pacientes sin respuesta previa ($UAS7 > 16$) a antiH₁ hasta 4 veces la dosis autorizada en ficha técnica y tras al menos 8 semanas de tratamiento.
- Pauta inicial de tratamiento: omalizumab 300 mg cada 4 semanas.
- Suspender el tratamiento de todos los pacientes sin respuesta tras 8-12 semanas de tratamiento (valoración antes de la administración de la tercera dosis).
- Estrategia de reducción de dosis efectiva en pacientes respondedores. Se considera respondedor si $UAS7 < 6$ en la semana 8:
 - A partir de la semana 12 pasar a una administración de 150 mg cada 2 semanas e ir aumentando una semana el espaciado del intervalo de administración mientras el $UAS < 2$, hasta llegar a la pauta de de 150 mg cada 8 semanas.
 - Si tras el primer cambio el $UAS > 2$, pasar a 300 mg cada 2 semanas. Si con esto no controla la enfermedad, suspender el tratamiento por falta de eficacia. Si se controla seguir con 300 mg e ir espaciando una semana el intervalo mientras el $UAS < 2$, hasta llegar a la pauta de de 300 mg cada 8 semanas.
 - Si tras alguno de los espaciados posteriores tanto en la dosis de 150 mg como de 300 mg se produce empeoramiento del control de los síntomas ($UAS > 2$), volver a la pauta anterior con control de la enfermedad.
 - Si se alcanza una pauta de 150 mg cada 8 semanas o de 300 mg cada 8 semanas y el $UAS < 2$, suspender el tratamiento temporalmente con monitorización por si hay recurrencia de los síntomas.

Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:

M^ª Victoria Játiva Quiroga, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Bernabé Fernández González, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M^ª Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Lucía Velasco Rocés.

Basado en los informes:

León Barbosa A, Lozano Blázquez A. Omalizumab: Urticaria crónica espontánea. Informe para la Comisión de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto. Fecha: Mayo 2016.