



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE  
**OMALIZUMAB**

### **Introducción**

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo. Esto provoca episodios repetidos de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, especialmente por la noche o a primera hora de la mañana. La inflamación y los cambios estructurales en los bronquios contribuyen a la pérdida progresiva de la función pulmonar. El asma alérgica resulta de la sobreexpresión de inmunoglobulina E en respuesta a los alérgenos ambientales tales como ácaros, polen y mohos.

El asma se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad, que es una propiedad intrínseca e implica tanto la intensidad del proceso como la respuesta al tratamiento. No es una característica constante, por lo que es necesario reevaluarla periódicamente. La gravedad viene determinada por el parámetro más afectado.

### **PROPUESTA DE INCLUSIÓN: OMALIZUMAB (Xolair®) en pacientes con asma grave persistente.**

Indicación formalmente aprobada:

Omalizumab está indicado a partir de 6 años de edad, como tratamiento adicional, en pacientes con asma grave persistente de origen alérgico, mediada por IgE (inmunoglobulina E), habiéndose comprobado la actividad de IgE mediante test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes. Con 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 agonista beta2 inhalado de larga duración. En adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad) tienen además que presentar función pulmonar reducida (FEV1<80%).

Fecha de autorización: 10/11/2005.

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):

Se realizó un ensayo pivotal fase III (INNOVATE ). Se seleccionan además otros 3 EC en adultos con asma grave. En los 4 ensayos se compara omalizumab con placebo, pero sólo INNOVATE es doble ciego. Son de 28 a 32 semanas de duración. En niños de 6 a 12 años de edad con asma alérgica grave persistente se dispone de un estudio (IA05) en el que se basó la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su aprobación.

La variable principal de valoración en INNOVATE e IA05 fue la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE  
**OMALIZUMAB**

Para incluir únicamente a pacientes con asma mediada por IgE, entre los criterios de inclusión de INNOVATE estaba haber dado positivo un test de al menos un alérgeno perenne y tener una IgE sérica entre 30 y 700 UI/mL; y de IA05, tener un prick-test positivo para al menos un alérgeno perenne y unos niveles séricos de IgE  $\geq 30$  y  $\leq 1300$  IU y. Entre los criterios de exclusión de INNOVATE estaba ser fumador o exfumador de más de 10 paquetes/año.

En INNOVATE detectaron una diferencia inesperada entre en cuanto a las exacerbaciones previas al tratamiento en el año anterior, que eran mayores en el grupo de omalizumab que en el de placebo, por lo que hicieron un ajuste posterior por el número de exacerbaciones previas, y observaron que, tras el ajuste, la tasa de exacerbaciones era menor con omalizumab que con placebo y la diferencia era estadísticamente significativa. Las diferencias entre omalizumab y placebo en las variables secundarias del ensayo fueron más marcadas que en la variable principal.

En niños, en el estudio IA05, la tasa de exacerbaciones asmáticas que requiere duplicar dosis de corticoides inhalados y/o rescate con corticoides sistémicos  $\geq 3$  días, durante 24 semanas fue menor con omalizumab que con placebo.

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de eficacia: En adultos en el ensayo pivotal INNOVATE la tasa de exacerbaciones, definida como empeoramiento del asma que requiere rescate con corticoides orales o IV, a las 28 semanas (sin ajuste) fue de 43,1% para omalizumab y de 48,6% para placebo (diferencia no estadísticamente significativa). Tras el ajuste posterior por número de exacerbaciones previas al tratamiento en el año anterior, fue de 68% para omalizumab y de 91% para placebo, con un riesgo relativo de 0,738. Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo a los pacientes con IgE < 76 UI/mL y se obtuvo un riesgo relativo de 0,596. El número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar una exacerbación en un año, calculado por los investigadores, fue de 2,2. Las diferencias entre omalizumab y placebo en las variables secundarias del ensayo fueron estadísticamente significativas, por ejemplo, disminuyó un 20,4% las visitas totales a urgencias en el grupo de omalizumab. En los otros tres EC omalizumab fue superior a placebo.

En niños, en el estudio IA05, la tasa de exacerbaciones asmáticas que requirió duplicar dosis de corticoides inhalados y/o rescate con corticoides sistémicos  $\geq 3$  días, durante 24 semanas fue menor con omalizumab (45%) que con placebo (65%).

Los EC han demostrado que son necesarias un mínimo de 12-16 semanas para que el tratamiento demuestre efectividad. A las 16 semanas de iniciar el tratamiento, los pacientes deberán ser evaluados por su médico con respecto a la efectividad del tratamiento antes de administrar inyecciones posteriores.



## INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **OMALIZUMAB**

Durante el tratamiento no pueden utilizarse los valores de IgE como guía para la determinación de la dosis.

- Criterio primario de **seguridad**: En los estudios, la mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados y su frecuencia fue similar en el grupo de omalizumab y en el de placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron: infecciones de las vías respiratorias bajas y nasofaringitis. En el grupo con omalizumab fue mayor la incidencia de reacción en el lugar de inyección (5,3 % vs 1,3%). Se sospechó relación con el fármaco en la aparición de prurito, rash y petequias. En niños, cefalea y pirexia fueron efectos adversos frecuentes. Ha habido casos de anafilaxia inmediata y retardada que pusieron en peligro la vida del paciente, por ello se aconseja que el paciente lleve siempre adrenalina y sea entrenado para su utilización.

Omalizumab no se debe utilizar durante el embarazo ni la lactancia.

- Criterio secundario de **conveniencia**: Omalizumab requiere un manejo cuidadoso, ya que la dosis apropiada y la frecuencia de administración se determina a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y del peso corporal (kg). La ficha técnica incluye tablas para el cálculo de la dosis. No está indicado en pacientes que queden fuera del rango de dichas tablas. En los adultos, el subgrupo de pacientes con IgE > 76 UI/mL fueron los que más se beneficiaron del fármaco. Omalizumab tiene el inconveniente de requerir una administración subcutánea, que implica número variable de inyecciones según la dosis necesaria. Otro inconveniente es que requiere el entrenamiento en la administración de adrenalina por el riesgo de anafilaxia.
- Criterio secundario de **coste**: El precio unitario de Xolair® (descuentos e impuestos incluidos) es de 177,62€ para la jeringa de 75 mg y de 355,24€ para la jeringa de 150 mg. El coste tratamiento año oscila entre 2.309€ para la dosis de 75 mg/4 semanas (dosis mínima) y 36.945€ para la dosis de 600 mg cada 2 semanas (dosis máxima recomendada). Utilizando cálculos propios y los datos del estudio INNOVATE tras el ajuste de variables, se calcula el Coste Eficacia Incremental. La dosis en adultos utilizada fue de 300 a 450 mg cada 4 semanas, por lo que se estima una dosis media de 375 mg/4 semanas. Utilizando una NNT=2,2, por cada paciente adicional en el que se evite una exacerbación asmática clínicamente significativa en 28 semanas se produce un coste adicional estimado de 13.676,74€.

### DECISIÓN ADOPTADA:

#### **OMALIZUMAB (XOLAIR®) EN PACIENTES CON ASMA GRAVE PERSISTENTE DE ORIGEN ALÉRGICO**

**Categoría D-1:** SE INCLUYE en la GFT CON RECOMENDACIONES ESPECIFICAS.

Ha de ser prescrito por facultativos expertos en manejo de asma alérgica, dadas las dificultades de dosificación,



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE  
**OMALIZUMAB**

manejo y seguimiento, habiéndose objetivado el diagnóstico mediante función pulmonar compatible con asma.

**Se proponen las características de los pacientes candidatos a tratamiento con omalizumab:**

Asma de etiología alérgica (mediada por IgE) y que sea grave, persistente y mal controlada en niños entre 6 y 12 años. Igualmente en mayores de 12 años y adultos, que además tienen que presentar función pulmonar reducida (FEV1 <80%). Los criterios enunciados se concretan de la siguiente manera:

1. Criterios de asma alérgica (mediada por IgE): test cutáneo positivo o reactividad in vitro (RAST) a aeroalergenos perennes.
2. Criterios de asma grave, persistente y mal controlada:
  - pacientes tratados con  $\beta_2$ adrenérgicos de acción larga + corticoides a dosis altas ( $\geq 1.000 \mu\text{g}$  de fluticasona o equivalente en adultos y  $>500 \mu\text{g}$  en niños), habiéndose comprobado que el paciente sigue adecuadamente el tratamiento de mantenimiento y no tiene errores críticos en el uso de los inhaladores.
  - tienen 2 o MÁS agudizaciones/año.
  - con mal control según el cuestionario de síntomas de Asma Control Test (ACT) en adultos y según el cuestionario de control del asma (CAN) en niños, con una variabilidad de FEV1  $>12 \%$  (que al menos el cambio sea de 200ml) en adultos o con  $\geq 2$  pautas de corticoides orales/año.

**Condiciones para el seguimiento del tratamiento:**

Se valorará la eficacia a las 16 semanas (4 meses) y se considerarán los siguientes criterios de mejora:

- En  $\geq 12$  años: mejoría de síntomas medida mediante el cuestionario ACT, control de las visitas no programadas/urgentes, número de pautas de corticoides orales o necesidad de aumentar la dosis al menos durante 3 días (si los toma crónicamente) o función pulmonar (espirometría).
- En niños: mejoría en el cuestionario CAN, en la dosis de medicación de mantenimiento, en la función pulmonar o reducción de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) como parámetro de mejoría de la función eosinofílica.

Si el resultado es positivo se realizarán controles al menos cada 6 meses.

No debe administrarse omalizumab a pacientes:

- adultos con IgE  $< 76 \text{ UI/mL}$  o
- cuya concentración basal de IgE o peso corporal en kilogramos excedan los límites indicados en la tabla de dosis recogida en la ficha técnica o
- fumadores (a los que se ofrecerá acceso a un programa de deshabituación tabáquica).