

## Legemiddelansøknad:

### Xolair

#### Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:

**Xolair (omalizumab)** – representerer et nytt behandlingsprinsipp og er godkjent som tilleggsbehandling av alvorlig, allergisk astma hos ungdom over 12 år og voksne. Omalizumab er et rekombinant humanisert anti-IgE antistoff som reduserer frisetting av allergiske mediatorsubstanser ved å hemme bindingen av IgE til IgE reseptorer på overflaten av mastceller og basofile granulocytter.

Statens legemiddelverk mener at Xolair har begrenset verdi i behandlingen av alvorlig astma. Effektene på det primære endepunktet er verken statistisk signifikante eller klinisk relevante i den mest sentrale studien, og det er usikkert om den gruppen pasienter som kan ha effekt av behandlingen er identifisert. Det er også til dels alvorlige, uavklarte sikkerhetsproblemer knyttet til bruken av preparatet.

Behandlingen bør initieres av leger med erfaring i diagnose og behandling av alvorlig vedvarende astma, og skal avbrytes hvis bedring ikke har inntruffet etter 16 uker.

Xolair ble godkjent gjennom sentral prosedyre i EU etter 2. gangs søknad. Den kliniske dokumentasjonen var utvidet med en studie som skulle undersøke effekten av omalizumab hos pasienter med alvorlig astma. Dette var tidligere identifisert som en subgruppe hvor preparatet kunne ha effekt. For en mer detaljert beskrivelse av dokumentasjonen, se eget avsnitt nedenfor.

Godkjenningen av Xolair baserer seg på en flertallsavgjørelse i EUs vitenskapelige legemiddelkomité (CHMP). Flertallet i komiteen la vekt på at det var en statistisk signifikant forskjell i forhold til placebo i antall eksaserbasjoner i enkelte av studiene, men ikke alle. I tillegg var det statistisk signifikante resultater for noen av de sekundære endepunktene. Dokumentasjonen av effekt ble likevel vurdert som noe mangelfull, og det ble derfor besluttet at behandling med omalizumab bør begrenses til pasienter med alvorlig astma og til de som har høyest sannsynlighet for å ha nytte av behandlingen, dvs pasienter med høyt nivå av IgE i plasma.

#### Indikasjon:

Xolair er indisert som tilleggsbehandling for å forbedre astmakontrollen hos voksne og ungdom (12 år og eldre) med alvorlig vedvarende allergisk astma, som har en positiv prikktest eller *in vitro* reaktivitet på et helårs luftbåret allergen, redusert lungefunksjon ( $FEV_1 < 80\%$ ), hyppige symptomer på dagtid eller oppvåkning om natten og som har hatt flere dokumenterte alvorlige astmaeksaserbasjoner til tross for daglig inhalasjon av høydose kortikosteroider og langtidsvirkende beta-2-agonist til inhalasjon. Behandling med Xolair bør kun vurderes hos pasienter med påvist IgE mediert astma.

#### Dosering og administrasjonsmåte

Xolair er beregnet til subkutan administrasjon, i doser på 75-375 mg hver 2. eller hver 4. uke. Dosen avhenger av kroppsvekt og totalt serum IgE nivå ved behandlingsstart. For nærmere opplysninger se preparatomtalen som er publisert på vår hjemmeside:

[http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame\\_1548.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_1548.aspx)

#### Sikkerhet og bivirkninger

Det har i sikkerhetsvurderingen av preparatet blitt lagt særlig vekt på:

- En potensielt øket risiko for parasittære infeksjoner. Det er inkludert en advarsel i preparatomtalen om bruk hos pasienter med høy risiko for slike infeksjoner.

- En økning i antallet neoplasmer i omalizumabgruppen (0,50 % mot 0,18 % i placebogruppen, ikke statistisk signifikant). Man ønsker å undersøke nærmere om dette kan settes i sammenheng med den immunsuppressive effekten av preparatet, og firmaet har forpliktet seg til å undersøke spørsmålet videre i en 5-års prospektiv observasjonsstudie.
- Sjeldne tilfeller av alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner. Det er derfor viktig at man har medisiner til behandling av anafylaktiske reaksjoner i beredskap.

For ytterligere informasjon om sikkerheten ved behandling med Xolair, se preparatomtalen: [http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame\\_1548.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_1548.aspx)

### **Klinisk effekt**

Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for godkjenningen består i hovedsak av 5 placebokontrollerte studier. En samlet analyse av de fire første studiene viste en statistisk signifikant effekt av omalizumab, men med beskjeden klinisk relevans (0,48 eksaserbasjoner per år i omalizumabgruppen mot 0,85 i placebogruppen). Post hoc subgruppeanalyser antydte imidlertid at det kunne være en mer uttalt effekt hos pasienter med mer alvorlig astma.

På bakgrunn av resultatene fra disse studiene ble en ny studie startet. Denne studien skulle inkludere pasienter over 12 år med alvorlig allergisk astma, som ikke var tilstrekkelig kontrollert med steroider og langtidsvirkende beta-2-agonister. Primært endepunkt var hyppigheten av klinisk relevante eksaserbasjoner. De forhåndsdefinerte analysene viste imidlertid ingen statistisk signifikante forskjeller mellom placebo og omalizumab på dette endepunktet. En mulig medvirkende forklaring kan være at det var en lavere hyppighet av eksaserbasjoner enn forventet, hele 50 % av pasientene hadde ingen eksaserbasjoner i løpet av studien. Det var statistisk signifikante effekter på en del sekundære endepunkter, som livskvalitet og FEV<sub>1</sub>. For eksempel opplevde 28 % av pasientene i omalizumabgruppen mot 14 % i placebogruppen en klinisk relevant (200 ml) økning i FEV<sub>1</sub>.

For en mer utførlig presentasjon av dokumentasjonen som ligger til grunn viser vi til EPAR (European Public Assessment Report) som er publisert på hjemmesiden til det europeiske legemiddelverket (EMA):

<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>

### **Legemiddelfakta**

**ATC-kode:** Andre systemiske midler ved obstruktiv lungesykdom R03DX05

**Virkestoff:** Omalizumab

**Legemiddelformer og styrker:**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning 75 og 150 mg. Bare 150 mg markedsføres i Norge per i dag.

**Legemiddelfirma:** "Novartis"

**Dato for markedsføringstillatelse:** 25.10.2005 (sentral prosedyre)

**Pris:** Prisen per år vil i hovedsak variere mellom 54 000 og 215 000 kroner, avhengig av IgE-nivå og kroppsvekt (pris per ampulle av 150 mg er kr 4138,80).

### **Dokumentasjonsgrunnlag**

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU.

**Kontaktpersoner**

Liv Mathiesen

Seniorrådgiver, dr. scient

[liv.mathiesen@legemiddelverket.no](mailto:liv.mathiesen@legemiddelverket.no)

Eva Skovlund

Seniorrådgiver, professor