

Omalizumab

En asma alérgico persistente

Informe para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Valle de Hebron

Fecha 14/12/2006 Código 12/06

1.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectua la solicitud: Dr XXXXXX

Servicio: Neumología pediátrica y Fibrosis Quística.

Justificación de la solicitud: Pacientes con asma alérgica, IgE dependiente, test cutáneos positivos a neuroalergenos, pacientes con función pulmonar reducida (FEV1<80%), demostrada en alguna de las visitas efectuadas al paciente, pacientes con IgE > 30 UI/ml, pacientes con asma grave persistente, coticodependientes y no controlados con la terapéutica habitual.

Fecha recepción de la solicitud: 01/11/06

Autores: MG, JCJ, LGB.

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Omalizumab.

Nombre comercial: Xolair ®.

Laboratorio: Novartis Farmacéutica.

Grupo terapéutico. Denominación: Otros para enfermedad pulmonar obstructiva crónica, vía sistémica. Código ATC: R03DX.

Vía de administración: Subcutánea.

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario.

Vía de registro: Centralizada EMEA.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Xolair 150 mg 1 vial inyectable	1	652563	430.74 €	390,00 €

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

3.1 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 quimérica. Omalizumab se une a la IgE y previene la unión de ésta al receptor de alta afinidad FcεRI, reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

Aprobado por la **AEMPS y EMEA** el 25.10.2005 e indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida (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 diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración. El tratamiento con omalizumab deberá considerarse únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE.

Aprobado por la **FDA** el 20 Junio de 2003 e indicado como terapia de mantenimiento para la profilaxis de las exacerbaciones del asma i control de síntomas en adultos y adolescentes (12

años o más) con asma alérgico de severo a moderado que no esta tratado adecuadamente a pesar del uso de corticosteroides inhalados.

3.3 Posología, forma de preparación y administración

- Adolescentes y adultos (mayores de 12 años): la dosis y frecuencia de administración se determina antes de iniciar el tratamiento según niveles de IgE y del peso corporal (kg). Se administraran 75 mg - 375 mg por inyección subcutánea cada 2-4 semanas según peso de paciente (kg) i concentraciones basales de IgE (UI/ml). Solo los pacientes con un nivel basal de IgE igual o mayor a 30-700 UI/mL son candidatos a recibir tratamiento. La máxima dosi por inyección es de 150 mg, consecuentemente, las dosis que excedan de 150 mg deben ser administradas como inyección múltiple en diferentes sitios.

Table 1. Dosing Schedule for Subcutaneously Administered Omalizumab, According to the Baseline Serum IgE Level and Body Weight.*

Baseline Serum IgE Level <i>(U/ml)</i>	Body Weight				
	30-60 kg	61-70 kg	71-80 kg	81-90 kg	91-150 kg
	<i>dose in milligrams</i>				
30-100	150	150	150	150	300
101-200	300	300	300	300	225
201-300	300	225	225	225	300
301-400	225	225	300	300	—
401-500	300	300	375	375	—
501-600	300	375	—	—	—
601-700	375	—	—	—	—

* Adapted from the Xolair package insert.¹² The recommended dose is 0.016 mg per kilogram of body weight per international unit of IgE every four weeks, administered subcutaneously at either four-week (*italic*) or two-week (*roman*) intervals for adults and adolescents (persons 12 years of age and older) with allergic asthma. Dashes indicate that no dose should be prescribed.

- Duración del tratamiento, monitorización y ajuste de dosis: la interrupción del tratamiento generalmente da lugar a un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados. La decisión de continuar con omalizumab debe estar basada en si se observa una notable mejoría en el control global del asma. Los valores de IgE total son elevados durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de su interrupción, por lo que no se utilizará la reevaluación de los valores de IgE durante el tratamiento como guía para la determinación de la dosis.

- Normas para la correcta administración: administración subcutánea únicamente (sc), en la región deltoidea del brazo o, si no es posible, en el muslo alternativamente. Tiempo de administración entre 5-10 segundos. No administrar por vía iv o im. El polvo liofilizado se reconstituye con 5 ml de API, tardando 15-20 minutos su disolución. La solución reconstituída debe usarse en las primeras 4 h a 21°C y 8 h entre 10-15°C. Debe administrarse en el hospital.

3.4 Farmacocinética

Se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%, alcanzando la Cmáx a los 7-8 días. Tras la administración subcutánea el volumen de distribución aparente fue de 78 ± 32 ml/kg, sugiriendo que se limita al plasma.

Su semivida de eliminación es de 26 días aproximadamente.

3.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital

No existe ningún fármaco con la misma indicación disponible.

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

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 aereoalergeno perenne, tuvieran niveles plasmáticos elevados de IgE y que requirieran diariamente corticosteroides inhalados. Hay un quinto estudio de interés 2306 o INNOVATE, ya que incluye pacientes con asma alérgica severa.

4.2. Resultados de los ensayos clínicos

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) 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 (Milgrom H, et al. *Pediatrics* 2001;108(2):E36), omalizumab consiguió los mismos resultados aunque solamente en la fase de reducción de esteroides. 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).

Tabla 1: Estudios comparados con placebo de omalizumab en pacientes con asma

Study No.	Study Objective, Population	Randomized Patients	Treatment Duration	Medication dose/day	Efficacy Endpoint
2304	efficacy, safety study in co-morbid severe AA and PAR	405	28 weeks	at least 0.016mg/kg/IgE [IU/ml] every 4 weeks or placebo	incidence of asthma exacerbation episodes, QoL
008 + extension	efficacy, safety, and PK/PD study in severe AA	525 (core), 460 (extension)	52 weeks (28 weeks + 24 weeks extension)	at least 0.016mg/kg/IgE [IU/ml] every 4 weeks or placebo	rate of asthma exacerbation episodes
009 + extension	efficacy, safety, and PK/PD study in severe AA	546 (core), 483 (extension)	52 weeks (28 weeks + 24 weeks extension)	at least 0.016mg/kg/IgE [IU/ml] every 4 weeks or placebo	rate of asthma exacerbation episodes
011	efficacy, safety, steroid reduction and PK/PD study in severe AA	341 (246 requiring high dose inhaled CS, 95 requiring oral and high dose CS)	32 weeks	at least 0.016mg/kg/IgE [IU/ml] every 4 weeks or placebo	reduction in inhaled corticosteroid use in the population not requiring oral corticosteroids

Note: AA=Allergic asthma, PAR= Perennial allergic rhinitis, BDP= beclomethasone dipropionate, QoL= Quality of life; CS = corticosteroids

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) y adicionalmente la media de uso de corticosteroides inhalados 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 costeroides inhalados versus placebo y solamente permitió reducir las dosis de los mismos un 50% en placebo y un 60% en el caso de recibir omalizumab.

De especial interés, es el estudio 2306 o INNOVATE (Humbert M et al. *Allergy* 2005;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. Objetivos secundarios consistieron en evaluar otras variables de eficacia, seguridad y tolerancia. De un total de 1006 pacientes, se aleatorizaron a 482. 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 y esta se implantó después que se hubieran incluido 63 pacientes; así en los resultados Población por intención de tratar (PITT) se eliminaron estos pacientes (número de pacientes finales: $482-63=419$, de los cuales 209 correspondieron al grupo omalizumab y 210 al grupo placebo).

En la tabla 2, no queda claro el porque hay pacientes que a pesar de presentar criterios de inclusión presentan una respuesta pobre o nula al omalizumab (pacientes con >3 exacerbaciones) y 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

Tabla 2. Análisis de las exacerbaciones clínicamente significativas. Estudio 2306.

	Omalizumab (N=209)	Placebo (N=210)
Frecuencia de exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas – 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 %)
=>4	7 (3.3 %)	10 (4.8 %)
Análisis primario (no ajustado)		
Ratio de exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas por periodo de tratamiento	0.74	0.92
Omalizumab / Placebo (95% CI)	0.806 (0.6 , 1.083)	
Valor p	0.153	

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, permitieron obtener diferencias significativas a favor de omalizumab.

4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

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. Se indica que omalizumab en comparación con placebo no mejora la función pulmonar e igualmente no reduce, 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. Omalizumab fue bien tolerado aunque se requieren mas estudios para conocer su perfil de seguridad.

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

Según la Guía de Práctica clínica GINA (Global Initiative for Asthma) del año 2005 se incluye el uso de AntilgE en el grado 4 de nivel de severidad (valor más alto), añadiéndose: *“la evidencia actual recomienda su uso en adultos y niños de 12 años o más”*.

También se añade *“Una vez se consiga el control y éste se mantenga durante al menos 3 meses, se debería probar una reducción gradual de la terapia”*.

Las recomendaciones de la *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* fueron publicadas en junio de 2003, de modo que aun no recogieron especificaciones sobre omalizumab; aunque mencionaban que *“debido a la importancia de IgE en la patogénesis de enfermedades alérgicas, el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados puedes ser un posible tratamiento”*.

5. 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 (la mayoría leves o moderados) en más del 82% de pacientes en ambos grupos de tratamiento (omalizumab y placebo) aunque menos del 2%, en ambos grupos, abandonaron el tratamiento debido a estos. Su incidencia no incrementó con la duración de la exposición a omalizumab (informe EMEA 2005).

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

Los efectos adversos más comúnmente informados (>3% en cualquier grupo) fueron las reacciones dermatológicas en las zonas de inyección y el dolor de cabeza. Sin embargo en los ensayos controlados con placebo la incidencia de exantema / urticaria fue dosis dependiente. Las reacciones locales en general fueron similares en ambos brazos, la frecuencia de reacciones severas en el sitio de inyección fue superior en el brazo omalizumab (11,9% versus 8,5% en el grupo placebo).

Se detectaron efectos adversos más serios como aumento de neoplasias malignas (predominantemente epiteliales o de órganos sólidos) en los pacientes tratados con omalizumab (0,5% versus 0,2% en el grupo control), aunque es probable que no estén relacionadas al tratamiento. La mayoría de pacientes tratados con omalizumab han sido observados durante un año; de modo que el efecto a exposiciones más largas o el efecto en pacientes con riesgo aumentado de cáncer es desconocido. Anafilaxis, angioedema i otras reacciones alérgicas serias ocurrieron en menos del 0,1% de los pacientes incluidos en EECC. Teóricamente, la administración de omalizumab podría inducir anticuerpos contra el fármaco, pero no se han observado condiciones patológicas derivadas de ese fenómeno. El potencial de omalizumab de interferir con el mecanismo de acción de IgE podría alterar la repuesta a infecciones por parásitos; aunque no se han detectado problemas en lo referente, podría ser motivo de preocupación en poblaciones específicas.

5.2. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones generales

Este medicamento no está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas, broncoespasmo o estados asmáticos de carácter agudo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones en casos especiales

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años, por lo tanto, no se recomienda el uso de omalizumab en estos pacientes.

Lactancia: Se desconoce si omalizumab se excreta en la leche materna de humanos. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

Embarazo: Omalizumab atraviesa la barrera placentaria y se desconoce el daño potencial sobre el feto.

5.3. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Es un fármaco que requiere una preparación exhaustiva, con una reconstitución del polvo liofilizado entre 15-20 minutos, administrándose en 5-10 segundos. El paciente debe administrárselo en la consulta del especialista. Debe evitarse la administración intravenosa y la dosis se individualiza en función de los niveles de IgE y el peso.

6. AREA ECONÓMICA

6.1 Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Los requerimientos oscilan entre una dosis de 75 mg cada 4 semanas y 375 mg cada 2 semanas, dosis máxima según ficha técnica.

	Posología	N de viales/dosis	Precio del omalizumab
Requerimientos mínimos	75 mg/ 4 semanas, durante 16 semanas (4 dosis)	1 vial 150 mg	1.560 €
Requerimientos máximos	375 mg/ 2 semanas, durante 16 semanas (8 dosis)	3 viales 150 mg	9.360 €

Teniendo en cuenta las diferencias en la posología y el precio del vial, 390,00€, el coste del tratamiento presenta una amplia variabilidad, que puede aumentar teniendo en cuenta que en ocasiones, puede prolongarse el tratamiento hasta 28 semanas, según datos de los EC.

Este medicamento, debido a la complejidad de su administración debe hacerse en el hospital, en la consulta o en el hospital de día, incrementando las cargas para el centro. Se requieren por lo menos 60 minutos, 15 hasta que se disuelva el fármaco, y luego, tras administrar el omalizumab el paciente debe permanecer otros 30 minutos en observación. Se trata de un tratamiento farmacológico adicional, en ningún caso sustituye a las opciones terapéuticas actuales. Se precisa personal sanitario para su administración. La posibilidad de disminuir el consumo de esteroides con el uso de omalizumab se evidencia como pequeña y presenta un modesto efecto economizador tanto en relación con la potencial disminución de efectos secundarios por el uso diario de altas dosis de esteroides como en relación con lo que dicha disminución de dosis de corticosteroides supone con respecto al coste del tratamiento del omalizumab, por lo que se considera despreciable.

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

Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 3-5 pacientes pediátricos (más 2 pacientes actuales en Área General) con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital sería de 7.800 a 65.520 euros. No se incluyen los cargos hospitalarios debido a la baja utilización prevista.

6.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Por ser un medicamento de Diagnóstico Hospitalario, y por administrarse en el hospital de día, el coste sería exclusivamente hospitalario, a no ser que se decidiera que el paciente lo trajera consigo, que no parece aconsejable.

7.- AREA DE CONCLUSIONES.**7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

La evidencia disponible permite indicar la existencia de un ligero beneficio en la utilización de omalizumab en el asma severo (excepto en el estudio INNOVATE), sin embargo el beneficio al aplicar los resultados en pacientes con asma severa este efecto no queda del todo claro. Tampoco queda claro el porque hay pacientes que a pesar de presentar criterios de inclusión presentan una respuesta pobre o nula al omalizumab. También es de resaltar la alta frecuencia de pacientes sin exacerbaciones clínicamente significativas, posiblemente debido a la alta monitorización de los pacientes con un mejor cumplimiento de los corticosteroides inhalados.

Los efectos adversos más comúnmente informados fueron las reacciones dermatológicas en las zonas de inyección y el dolor de cabeza existiendo además la duda de un aumento de riesgos como neoplasias malignas y anafilaxia. En los EECC la mayoría de efectos adversos fueron de leves a moderados y la incidencia de los mismos fue similar en ambos brazos (omalizumab y placebo).

Omalizumab ha sido evaluado como terapia adjunta con corticosteroides inhalados en comparación con placebo. No se ha evaluado el beneficio relativo en comparación con otras terapias disponibles como modificadores de leucotrienos y teofilina. También serían necesarias comparaciones con las terapias asmáticas de pacientes que las dosis bajas de corticosteroides inhalados no controlan el asma y que necesitan un manejo de más grado (aumentar dosis de corticosteroides o la adición de otra medicación). Solo hay un ensayo clínico para el tratamiento del asma alérgico de severo a moderado en pacientes de 6 a 12 años.

La eficacia y seguridad de omalizumab no ha sido establecida durante más de 1 año y se desconoce como evolucionan los efectos clínicos si se suspende la terapia. Considerando que el asma es una enfermedad crónica, estudios de larga duración, especialmente en niños, son necesarios para evaluar el efecto de la supresión de IgE en suero.

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

Considerando la evidencia disponible hasta el momento que muestra un ligero beneficio reducido a los pacientes graves con asma severa, además de un coste considerable, se recomienda la no inclusión en la GFT.

8.- 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