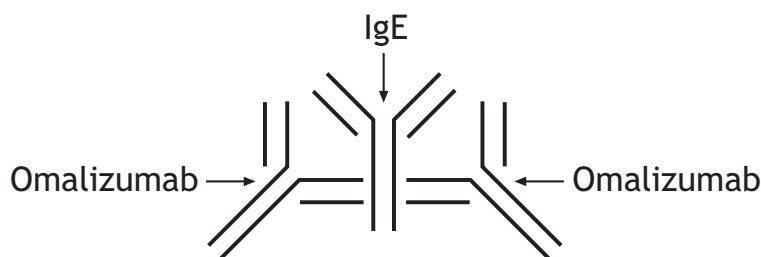


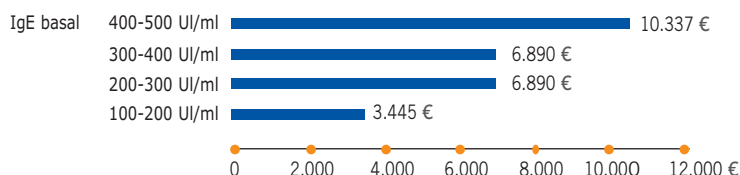
OMALIZUMAB



Especialidad farmacéutica	Xolair®
Presentación	150 mg polvo y disolvente para solución inyectable (430,74 €)
Grupo terapéutico	R03DX: Med. contra alteraciones obstructivas pulmonares
Condiciones de dispensación	Diagnóstico Hospitalario (Visado de Inspección)

Coste de tratamiento/16 semanas (PVP €)

(Para pesos entre 70-80 Kg y en función de los niveles de IgE)



Fuente Remedios octubre 2006

Resumen

- Omalizumab es un anticuerpo monoclonal con afinidad por la Inmunoglobulina E (IgE) humana.
- Está indicado en asma alérgica grave persistente mediada por IgE, como tratamiento adicional en pacientes adultos y adolescentes que cumplan **todos** los siguientes criterios:
 - Test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes.
 - Función pulmonar reducida (FEV1 < 80%).
 - Síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche.
 - Múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas más un agonista beta 2 inhalado de larga duración.
- La dosis y frecuencia de administración se calculan en función del peso corporal y de la concentración basal de IgE sérica y oscilan entre 75 y 375 mg cada 2 ó 4 semanas administrados vía subcutánea. La dosis máxima en 4 semanas es de 750 mg.
- Omalizumab reduce la tasa de exacerbaciones asmáticas y la necesidad de corticosteroides en los pacientes que cumplen los criterios anteriormente expuestos, en estudios frente a placebo. No se han realizado estudios comparativos con otros fármacos utilizados en el tratamiento del asma.
- El elevado coste del tratamiento puede ser una limitación de uso, sobre todo teniendo en cuenta la aportación del paciente, que puede alcanzar los 1.000 € mensuales, dadas las condiciones de dispensación.
- A las 16 semanas del inicio, se debe valorar la eficacia del tratamiento, y continuar sólo si se observa una notable mejoría.
- Las reacciones adversas más comunes son las molestias en el punto de inyección y las cefaleas.

Omalizumab ha demostrado ser eficaz en un grupo limitado de pacientes con asma grave persistente mediada por IgE, test cutáneo positivo a alérgenos, función pulmonar reducida, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y múltiples exacerbaciones asmáticas.

Reduce las exacerbaciones, así como la necesidad de medicación concomitante.

Al margen de este grupo limitado de pacientes no ha demostrado ser eficaz.

No está claro el lugar del omalizumab en el tratamiento escalonado del asma grave persistente. A la dificultad de valorar la relevancia clínica de los resultados de los estudios se une la eficacia limitada a determinados pacientes y el elevado coste del tratamiento. Por ello, se recomienda una rigurosa selección de los pacientes a tratar.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA^{1,2}

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une de forma específica a la IgE humana dando lugar a un complejo que reduce la cantidad de IgE libre disponible que ocasiona la reacción alérgica.

Está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes adultos y adolescentes con asma alérgica grave persistente que presenten las siguientes características: test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes, función pulmonar reducida ($FEV_1 < 80\%$), síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas más un agonista beta 2 inhalado de larga duración. El tratamiento deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE.

No se ha demostrado que los niveles basales de IgE en los pacientes asmáticos estén directamente relacionados con la gravedad del cuadro asmático. Para iniciar el tratamiento, los niveles de IgE deben oscilar entre 30 y 700 UI/ml, pero parece poco probable que los pacientes con un valor de IgE inferior a 76 UI/ml se beneficien del fármaco. En estos casos se debe asegurar que presenten reactividad in vitro inequívoca (RAST) al alérgeno perenne antes de iniciar el tratamiento.

La dosis y frecuencia de administración de omalizumab se determina a partir de unas tablas que relacionan la concentración basal de IgE y el peso corporal, y varía entre 75-300 mg cada 4 semanas y 225-375 mg cada 2 semanas, por vía subcutánea. No se debe administrar este fármaco a pacientes con pesos elevados y/o niveles altos de IgE basal.

La eficacia se debe reevaluar tras 16 semanas de tratamiento y retirar el fármaco en aquellos pacientes que no experimenten una notable mejoría en el control global del asma.

El tratamiento con omalizumab debe iniciarlo un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento del asma grave persistente.

La reconstitución del preparado previo a la administración es laboriosa y lenta por lo que requiere cierta destreza.

EFICACIA

Se ha comparado con placebo en diversos ensayos clínicos multicéntricos, doble ciego y aleatorizados^{3,4,5,6} de 28 semanas de duración media. La varia-

ble principal en tres ensayos^{3,4,5} consistía en valorar el número de exacerbaciones por paciente, variable primaria óptima para medir eficacia en esta patología⁷.

El estudio principal (INNOVATE)³ reclutó a 419 pacientes de 12 a 75 años de edad con asma grave persistente inadecuadamente controlada según la GINA (Global Initiative for Asthma)⁸, FEV_1 entre 40 y 80%, test positivo o reactividad in vitro a alérgenos, niveles de IgE entre 30 y 700 UI/ml, y al menos dos exacerbaciones que requieran corticosteroides sistémicos o una exacerbación severa con necesidad de hospitalización o tratamiento en urgencias a lo largo de los últimos 12 meses.

No se observaron diferencias significativas en la tasa de exacerbaciones clínicamente relevantes (variable principal). En un análisis *post hoc*, se realizó un ajuste por exacerbaciones en los 14 meses previos a la inclusión, y de este modo sí se observó una mejoría para dicha variable (tasa exacerbaciones) en los pacientes tratados con omalizumab frente a placebo (26% de reducción: $RR = 0,738$; IC 95% 0,552-0,998). También redujo la tasa de exacerbaciones severas definidas como $FEV_1 < 60\%$ y necesidad de corticosteroides sistémicos (0,24 vs 0,48, $p = 0,002$) así como las consultas urgentes (0,24 vs 0,43 $p = 0,038$).

Otros estudios^{4,5}, con 525 y 546 pacientes, valoran la eficacia de omalizumab en poblaciones con características similares a las descritas para el estudio anterior. Ambos constan de dos fases; una en la que se mantienen estables las dosis de corticoides y otra en la que se reducen. Se observó un menor número de exacerbaciones por paciente en el grupo tratado en ambos estudios; 0,28 vs 0,54 y 0,28 vs 0,66 (estudios 4 y 5 respectivamente) en las fases estables y 0,39 vs 0,66 y 0,36 vs 0,75 (estudios 4 y 5 respectivamente) en las fases de reducción de dosis. También se redujo la dosis necesaria de corticoide inhalado y medicación de rescate a administrar. Otro ensayo⁶ también mostró una reducción de dosis de corticoide inhalado (variable principal del estudio) en los pacientes tratados.

La eficacia a largo plazo de omalizumab se evaluó en dos estudios^{9,10}, fases de extensión de dos ensayos comentados previamente^{4,5}, con 24 semanas de duración. Se observó un menor número de exacerbaciones por paciente en el grupo de omalizumab frente a placebo (0,60 vs 0,83 ($p = 0,023$) y 0,48 vs 1,14 ($p < 0,001$) respectivamente).

Una revisión sistemática¹¹ incluye 2037 pacientes

pertenecientes a 8 ensayos. Se observó una menor probabilidad de sufrir una exacerbación de asma en los pacientes en tratamiento con omalizumab en las fases estables de corticoides ($OR = 0,49$, IC 95% 0,38-0,64), así como una reducción significativa del consumo de corticoides inhalados. Los propios autores de esta revisión cuestionan la relevancia clínica de estos resultados dada la notable mejoría observada en el grupo control, y el pequeño efecto en la reducción de dosis.

Dos publicaciones^{12,13} analizan los datos de varios estudios y llegan a las mismas conclusiones; omalizumab consigue reducir los síntomas y la necesidad de medicación de rescate, mejora la función pulmonar y la calidad de vida según el QoL.

No se ha estudiado la eficacia comparativa de omalizumab con fármacos utilizados en el tratamiento adicional del asma como antileucotrienos o teofilinas.

SEGURIDAD

La seguridad de omalizumab se ha valorado en un total de 5300 pacientes². La mayoría de los efectos adversos observados fueron de severidad moderada, y su incidencia fue similar a la observada en los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, algunos efectos adversos como las reacciones severas en el punto de inyección, exantema/urticaria, desórdenes gastrointestinales e infecciones, se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con omalizumab. Se observó una mayor incidencia de tumores en los pacientes tratados frente a placebo, pero la diversidad en el tipo de tumores y la corta duración de la exposición hacen que se considere una relación causal poco probable^{1,2}.

Precauciones¹

Omalizumab no está indicado en el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas, broncoespasmo o estados asmáticos de carácter agudo. No se ha ensayado el tratamiento en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Al igual que con otra proteína, se pueden desarrollar reacciones alérgicas, incluso anafilaxis. No se ha probado su uso en embarazadas ni en madres lactantes, por lo que no se debe utilizar en este grupo de pacientes.

Omalizumab no está aprobado para pacientes menores de 12 años, aunque se ha realizado un estudio en dicha población¹⁴.

Bibliografía

- Xolair®. Eficacia técnica. Laboratorio Novartis Europharm Limited. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>
- Xolair®. Scientific Discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>
- 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;60:309-16.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:184-90.
- Solè M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18:254-61.
- Holgate SR, Chuchalin AG, Hébert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:632-8.
- Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/292201en.pdf>
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659 issued January 1995 (updated 2002,2003) Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- Lanier BQ, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:154-9.
- Buhl R, Solè M, Matz J, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20:73-8.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. Anti IgE para el asma crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Issue 2). Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, et al. Predicting response to omalizumab, and anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest*. 2004;125:1378-86.
- 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;60:302-8.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108:36-46.



Junta de
Castilla y León

Comité de Redacción: Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz, Judit Ceruelo Bermejo.
Comité Editorial: M^a Angeles de Marino Gómez-Sandoval, Nieves Martín Sobrino, José María Pino Morales.

