

## OMALIZUMAB

### ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS:

Xolair® 150 mg, 1 vial (430,74 €).

### GRUPO TERAPÉUTICO:

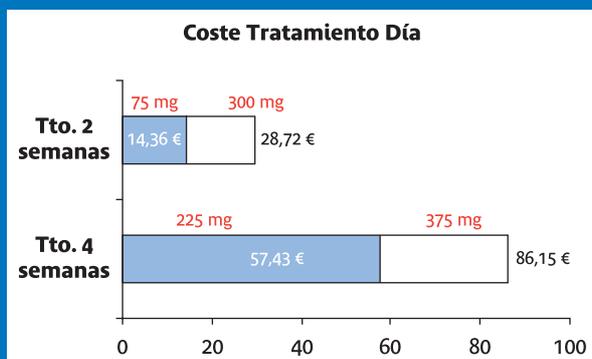
Otros agentes sistémicos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Código ATC R03DX05.

### CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

Receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Necesita visado inspección.

Necesita refrigeración (2-8 °C). La solución una vez reconstituida es estable 8 horas en nevera (2-8 °C) y 4 horas a 30 °C. Proteger de la luz.

### COSTE TRATAMIENTO:



Omalizumab (OM) es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido mediante recombinación de ADN y autorizado mediante procedimiento centralizado<sup>(1)</sup>.

Se promociona por ser el primer y único fármaco indicado en el grupo de pacientes con asma grave alérgica persistente que a pesar de estar tratados adecuadamente y cumplir su tratamiento de forma rigurosa, el control de su asma no es todavía el óptimo.

Desde Atención Primaria, el interés estriba en conocer su prescripción y la posible administración por parte de los profesionales de enfermería.

### INDICACIONES<sup>(1)</sup>

OM está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con asma alérgica grave persistente que presenten:

- test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes
- función pulmonar reducida (FEV<sub>1</sub> < 80%)
- 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 β-2 inhalado de larga duración (LABA).
- El tratamiento con OM deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada por IgE.

### LUGAR EN LA TERAPÉUTICA:

Utilidad en situaciones concretas ★

- OM es un anticuerpo monoclonal útil en un reducido número de pacientes con asma alérgico grave, que a pesar de estar en tratamiento con corticoides inhalados, agonistas β-adrenérgicos de acción larga y otros fármacos, tienen exacerbaciones frecuentes.
- En los estudios realizados se observó una elevada respuesta frente a placebo que limita la interpretación de los resultados. Además es necesario realizar una revisión del tratamiento para valorar la conveniencia de su continuación cada 16 semanas.
- Se trata de un medicamento de coste elevado y del que actualmente no existen estudios de coste-efectividad que hayan demostrado disminuir el número de ingresos hospitalarios.
- Dada la escasa experiencia de uso, es pronto para establecer un adecuado perfil de seguridad del mismo. Se han observado casos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con OM.

- ★ ★ Mejora relevante
- ★ Utilidad en situaciones concretas
- No aporta ventajas
- ? Información insuficiente

### POSOLOGÍA<sup>(1)</sup>

OM se administra vía subcutánea en deltoides. La dosis apropiada y la frecuencia de administración se determinan a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml) obtenida antes de iniciar el tratamiento y del peso corporal (kg). Basándose en estas determinaciones, podrán ser necesarios en cada administración entre 75 y 375 mg de OM en una a tres inyecciones.

La dosis máxima recomendada es 375 mg cada dos semanas. Existen pautas de administración cada dos o cuatro semanas dependiendo de los niveles de IgE y el peso corporal (pueden consultarse en la ficha técnica del medicamento<sup>(1)</sup>).

Su preparación necesita una reconstitución compleja que precisa de unos 20 minutos y se debe realizar por profesionales sanitarios.

### MECANISMO DE ACCIÓN

OM parece presentar un doble mecanismo de acción<sup>(3,4)</sup>. Por un lado se une selectivamente a la IgE humana formando con ella un complejo y reduciéndose la IgE libre, evitando que se una a sus receptores fisiológicos y por tanto, que se desencadene la reacción alérgica. También reduce la concentración de receptores de alta afinidad de las células inflamatorias implicadas en respuestas alérgicas<sup>(5,6)</sup>. Respecto a la farmacocinética, la biodisponibilidad es del 62% y la C<sub>max</sub> ≈ 7-8 días tras su administración sub-

cutánea. Se distribuye formando complejos con la IgE y se elimina por vía hepática, siendo su vida media de eliminación de 26 días<sup>(1)</sup>.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>(7-12)</sup>

Se han encontrado cinco ensayos clínicos multicéntricos, controlados con placebo, doble ciego y randomizados, de 24-28 semanas de duración, en unos 2600 pacientes con **asma alérgica grave**, función pulmonar reducida y exacerbaciones múltiples no controladas con tratamiento convencional. Este último incluía  $\beta$ 2-agonistas de larga duración (LABA) y corticoides inhalados a dosis elevadas (CI), más otra medicación adicional como antagonistas de leucotrienos (75% de casos) y teofilina (50%). Dos de ellos tienen una fase de extensión<sup>(9,11)</sup>, destacando el estudio INNOVATE.

El estudio INNOVATE<sup>(7)</sup>, por el que fue aprobado OM, reclutó a 419 pacientes con asma grave persistente. Los resultados indicaron que el índice de exacerbaciones asmáticas fue menor con OM que con placebo (0,68 frente a 0,91,  $p=0,042$ ). Respecto a las graves (FEV<sub>1</sub><60%) que precisaron tratamiento con corticoides sistémicos, fueron el doble con placebo que con OM (0,48 vs. 0,24  $p=0,002$ ). El número de pacientes a tratar en un año para evitar una exacerbación grave (NNT) fue de 2,2, al igual que con las exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas. En cuanto a las variables secundarias, las visitas a urgencias se redujeron en aquellos pacientes que recibieron OM, no así el número de ingresos hospitalarios en los que las diferencias no fueron significativas. En el resto de ensayos clínicos los resultados fueron similares en la variable principal, encontrándose una tasa de episodios de reagudización significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con OM<sup>(8-11)</sup>.

Una revisión Cochrane reciente<sup>(13)</sup> incluye 7 estudios de OM para determinar la eficacia anti-IgE comparada con placebo en pacientes con **asma alérgica en diferentes estadios**, en tratamiento adicional a los CI y CS. Observó una reducción en el número de exacerbaciones y la duración de estas. El número de pacientes que pudieron interrumpir o reducir el tratamiento con corticosteroides fue asimismo estadísticamente significativo tanto en el grupo placebo como el grupo de intervención. Estos resultados deben tomarse con precaución dado que existe un notable efecto placebo en los grupos control, lo que cuestiona el verdadero efecto del OM.

El consejo consultivo en Canadá<sup>(14)</sup> ha valorado el papel del OM en el tratamiento del asma alérgico grave, indicando que los pacientes que más pueden beneficiarse son aquellos que necesitan tratamiento de urgencia frecuentemente, los que requieren dosis de beclometasona de 800  $\mu$ g/día o mayores, o aquellos que tienen un FEV<sub>1</sub> por debajo del 65% preestablecido. Se ha visto que sólo dos tercios de los pacientes responde a OM, por lo que es necesario realizar una revisión del tratamiento a las 16 semanas de su comienzo para decidir la conveniencia o no de su continuación<sup>(15)</sup>.

## SEGURIDAD

### Reacciones Adversas<sup>(1)</sup>

Las más frecuentes son reacciones en el lugar de inyección (dolor, tumefacción, eritema, prurito) y cefalea.

Otras notificadas han sido náuseas, diarrea, fatiga y vértigo<sup>(16)</sup>, urticarias, junto a infecciones del tracto respiratorio inferior y nasofaringitis<sup>(7)</sup>. La FDA ha notificado recientemente casos de reacciones alérgicas graves (anafilaxia) en pacientes tratados con OM. Habitualmente estas reacciones suceden a las dos horas de recibir una inyección subcutánea. Sin embargo, estos nuevos informes incluyen pacientes en donde se había retrasado el inicio de anafilaxia de 2 a 24 horas o incluso más<sup>(15,17)</sup>. Por otro lado, OM quizás pudiera aumentar el riesgo de infecciones parasitarias. Además se ha detectado un posible incremento de riesgo de cáncer con OM, por lo que se ha puesto en marcha un estudio post-comercialización para su comprobación<sup>(18)</sup>.

### Contraindicaciones y Precauciones<sup>(1)</sup>

Hipersensibilidad a OM<sup>(16)</sup>. OM no está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas, broncoespasmo o estados asmáticos de carácter agudo.

La eficacia y seguridad del OM durante el embarazo no ha sido determinada, las IgE cruzan la barrera placentaria, siendo clasificado por la FDA en categoría B. Debido a la poca experiencia de uso es importante valorar la relación riesgo/beneficio antes de usarlo<sup>(14)</sup>. OM no se recomienda utilizar durante la lactancia.

La interrupción del tratamiento con OM generalmente da lugar a un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

### Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción de otros medicamentos o vacunas con OM<sup>(1)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Xolair®. Ficha Técnica del medicamento. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>. Acceso [8-marzo-2006]
2. UKAMI/NPC. New Medicine Profile. Omalizumab. January 2006. Issue No. 06/01.
3. Soresi S, Togiias A. Mechanism of action of anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2006 Mar-Apr;27(2 Suppl 1):S15-23.
4. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol.* 2006 Mar 8; 533(1-3): 302-7.
5. Noga O, Hanf G, Brachmann I et al. Effect of omalizumab on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;149:3-1499.
6. Holgate ST, Djukanovic, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic disease: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:408-416.
7. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309-16.
8. Busse W et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90
9. Lanier BQ et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:154-59
10. Solér M et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61
11. Buhl R et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:73-78
12. Holgate ST et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-38
13. Walker S et al. Anti-IgE para el asma crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus 2007 número 1. Oxford Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd).
14. Chapman KR, Cartier A, Herber J, McIvor RA, Schellenberg RR. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma. *Can Respir J* 2006;13(Suppl B):1B-9B).
15. FDA MedWatch:Xolair (omalizumab) - new reports of serious and life-threatening allergic reactions (anaphylaxis). The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program.
16. Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations: Omalizumab. Disponible en <http://www.thomsonhc.com>. Acceso [23-enero-2007].
17. Philip Marcus Incorporating Anti-IgE (Omalizumab) Therapy Into Pulmonary Medicine Practice. *Chest* 2006;129 (2):466-474.
18. Omalizumab. Asthme: Trop d'inconnues pour un Anti-IgE. *La Revue Prescrire.* Avril 2007;282:245-48.

**COMITÉ EDITORIAL:** Almodóvar M<sup>a</sup> J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Ruiz J, Saiz LC, Sevillano M<sup>a</sup> L, Siguín R.

**EDITA:** Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.  
**ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999**

**CORRESPONDENCIA:** Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2. C/ O'Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid. Tfno.: 91 557 60 32.  
[farmac.gapm02@salud.madrid.org](mailto:farmac.gapm02@salud.madrid.org)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:

