

Omalizumab (DCI)



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
DENOMINACIÓN	
Omalizumab (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
XOLAIR® (Novartis)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
R03DX05 Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios para uso sistémico.	
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
Principio Activo	coste diario en euros(**)
Omalizumab(*)	45,95 €

(*) Autorizado como medicamento de diagnóstico hospitalario.
 (**) No se compara frente a otros medicamentos, ya que en los ensayos clínicos realizados el omalizumab se empleó como tratamiento coadyuvante.

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

- Omalizumab (OM) es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado para el tratamiento del asma alérgica persistente grave en pacientes mayores de 12 años de edad. La dosis se establece a partir de los niveles de inmunoglobulina E (IgE) y el peso corporal del paciente.
- En los ensayos realizados, en pacientes con asma persistente, el OM se ha empleado junto a los corticoesteroides inhalados (CI) y otros fármacos para el control del asma. En la mayoría de estos estudios OM redujo el número de exacerbaciones asmáticas y la dosis de CI administrados.
- Las reacciones adversas asociadas a su uso suelen ser de carácter leve o moderado, principalmente cefaleas y reacciones en el lugar de inyección. Aún no se dispone de datos sobre su seguridad a largo plazo.
- En pacientes con asma alérgica persistente grave (nivel 4 de la guía *Global Initiatives for Asthma*) con niveles elevados de IgE (> 76 UI/ml), OM ha mostrado su utilidad al reducir las exacerbaciones graves en pacientes inadecuadamente controlados a pesar de recibir tratamiento con dosis elevadas de CI + agonista beta2 inhalado de larga duración (LABA) u otros fármacos, como antagonistas de los receptores de los leucotrienos (AL).
- No obstante, el papel del OM en el tratamiento del asma leve o moderada no está suficientemente establecido, al no disponerse de estudios comparativos frente a otros fármacos.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos

CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4

Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

www.easp.es



QUÉ ES

El omalizumab (OM) es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido por recombinación de ADN. Está indicado para mejorar el control del asma, como tratamiento adicional en pacientes mayores de 12 años, con asma alérgica grave y persistente y la función pulmonar reducida (FEV₁<80%); así como síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y con antecedentes de múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de recibir tratamiento con corticoesteroides inhalados (CI) diarios a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración (LABA) (1).

CÓMO ACTÚA

El asma frecuentemente conlleva un componente alérgico que induce una excesiva producción de IgE en respuesta a los alérgenos medioambientales. La IgE se une a los receptores de la membrana celular provocando la liberación de los mediadores de la inflamación. OM se une selectivamente a la IgE y previene su unión al receptor de alta afinidad, reduciendo la IgE libre disponible (1,2).

EFICACIA

Se dispone de 4 ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego realizados con OM (3-7), en los que –en su mayoría– figura como variable principal el número de exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas que, bien precisaron la administración de corticoesteroides sistémicos (CS), o duplicar la dosis de CI; y, en todos ellos, OM mostró su eficacia (3,4,6,8,9). En otro estudio aleatorizado, que incluía pacientes con asma moderada o grave, el número de exacerbaciones asmáticas fue significativamente inferior con OM (10).

Según los resultados de 7 estudios (11) y en una revisión sistemática de la colaboración *Cochrane* (12), que incluía 8 estudios (pero no el *INNOVATE*), OM –como tratamiento adicional a los CI– mostró su eficacia frente al placebo al reducir el número de exacerbaciones y su duración. También fue significativo el número de pacientes tratados con OM que pudieron interrumpir o reducir los CI; si bien, dado que este hecho también se observó en el grupo placebo, puede cuestionarse la importancia clínica de este hallazgo. Dado que, en algunos de los anteriores ensayos se excluyeron a los pacientes tratados con otros antiastmáticos: corticoesteroides orales (CO), teofilina o antagonistas de los leucotrienos (AL) (4,5); sería necesario realizar estudios comparativos de OM frente a los CI asociados a otros tratamientos coadyuvantes (12).

El estudio *INNOVATE* constituye la principal base para la autorización de OM y, a diferencia de los anteriores que incluyeron algunos pacientes con asma moderada y títulos de IgE <75 UI/ml, este ensayo se realizó en 419 pacientes con asma grave persistente tratados con LABA + CI a dosis

elevadas y otra medicación adicional (AL en el 75% y teofilina en más del 50% de los casos). Tras 28 semanas de tratamiento, el índice de exacerbaciones asmáticas fue del 0,91 con placebo frente al 0,68 con OM. Entre las variables secundarias se analizó el índice de exacerbaciones graves (FEV₁<60% que requiere tratamiento con CS) que fue el doble con placebo respecto a OM; de similar magnitud fueron las diferencias en las admisiones hospitalarias y las visitas a urgencias. También fue significativa la mejora en la calidad de vida en los tratados con OM (6).

SEGURIDAD

El tratamiento con OM fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes (12), siendo los efectos adversos más frecuentes cefalea y reacciones locales en la zona de inyección. Con menor frecuencia, puede originar: mareos, somnolencia, parestesia y síncope, hipotensión postural y rubor, faringitis, tos, náuseas, diarrea, síntomas dispépticos, urticaria y rash. Las reacciones anafilácticas y el edema de glotis se han descrito muy raramente, pero es preciso estar preparado para tratarlas (1,7). En algunos de los ensayos realizados se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas entre los tratados con OM, si bien ésta parece comparable a la registrada en la población general (1,2).

OTRAS ALTERNATIVAS

La guía del *Global Initiatives for Asthma (GINA)* clasifica el asma en 4 niveles de gravedad. Los pacientes con FEV₁<80% se consideran con asma persistente: moderada (FEV₁≤60-80%) o grave (FEV₁≤60-80%) (13). El tratamiento de mantenimiento básico lo constituyen CI (beclometasona, budesonida, etc.)

+ LABA de acción prolongada (formoterol, salmeterol). Si no se consigue un control adecuado, se sustituye el LABA o se adicionan otros fármacos: teofilina de liberación sostenida, AL (montelukast, zafirlukast, etc.), agonistas beta2 de acción prolongada por vía oral (salbutamol, terbutalina) o CO (prednisona, metilprednisolona, etc.) (13-15). Las cromonas (cromoglicato, nedocromil) pueden adicionarse al régimen inicial para controlar los síntomas, si bien su beneficio parece marginal (15). Los agonistas beta2 inhalados de acción rápida (albuterol, salbutamol, terbutalina, etc.) no se utilizan como tratamiento de mantenimiento, siendo empleados como medicación de rescate junto a otros fármacos (ipratropio, epinefrina) (13-16).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El OM es un nuevo tratamiento para pacientes con asma alérgica grave y persistente, con niveles de IgE>75 UI/ml y alto riesgo de exacerbación grave, hospitalización y mortalidad, a pesar de recibir tratamiento a dosis elevadas con otros antiastmáticos. Su uso sólo está autorizado en estos pacientes que siguen los criterios de inclusión del estudio *INNOVATE*, lo que se ha estimado que podría afectar a 12 de cada 100.000 personas (2).

Es un tratamiento costoso, que precisa de determinaciones previas para establecer su idoneidad (niveles de IgE, test cutáneo); y, aunque su uso podría reducir el coste derivado de los ingresos hospitalarios, no se dispone de suficiente información sobre su relación coste-beneficio (2). Aunque OM ha sido bien tolerado, para establecer su perfil de seguridad se requiere más experiencia a largo plazo (12).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Xolair®. Laboratorio Novartis. (febrero 2006).
- 2- Omalizumab. *New Med Profile* 2006; (1).
- 3- 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.
- 4- Soler M et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254-61.
- 5- Holgate ST et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
- 6- Humbert M 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.
- 7- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Xolair. DCI: omalizumab. EMEA H/C/606; 2005.
- 8- Buhl R et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 73-8.
- 9- Lanier BQ et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 154-9.
- 10- Ayres JG et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin

ulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701-8.

11- Bousquet J 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.

12- Walker S 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. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

13- Global Initiative for Asthma (GINA). *Pocket guide for asthma management and prevention*. Updated 2005. Disponible en URL: <http://www.ginasthma.com/>

14- GEMA. *Guía Española para el Manejo del Asma*. Barcelona: Mayo. 2003. Disponible en URL: <http://www.gemasma.com/documentos.htm>

15- The British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British guideline on the management of asthma*. Guideline No. 63. Revised edition 2005. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/download.html>

16- Vilaseca Canals J et al, coordinador. *Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia*. 2ª ed. Barcelona: SEMFYC, 2004. p. 83-4.