

## Omalizumab (Xolair®)

El omalizumab es un medicamento biológico, un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante, que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana (IgE). Es de diagnóstico hospitalario, sin cupón precinto y de dispensación en los servicios de farmacia de los hospitales.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) lo autorizó el 25 de octubre de 2005 para el tratamiento del asma alérgico en adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad). Se administra como tratamiento adicional en pacientes 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 beta-2 inhalado de larga duración.

En junio de 2009 la EMA autorizó también la indicación a pacientes de 6 a 12 años de edad para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes y 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 beta-2 inhalado de larga duración.

En enero de 2014 se autorizó la indicación de urticaria crónica espontánea, como tratamiento adicional en adultos y adolescentes (a partir de 12 años) que tienen una respuesta insuficiente al tratamiento con antihistamínicos H1.

Existen dos presentaciones comercializadas como solución

inyectable, de 75 y 150 mg. Se administra por vía subcutánea en la región deltoidea del brazo. Si por alguna razón no puede administrarse en esta zona, podrá administrarse alternativamente en el muslo. Existe experiencia limitada con respecto a la autoadministración de Xolair®, por lo que está previsto que el tratamiento sea administrado únicamente por el profesional sanitario.

La concentración basal de IgE (UI/ml), antes de iniciar el tratamiento, y el peso corporal (kg) determinan la dosis y frecuencia apropiada en el asma. La concentración de IgE se mide con cualquier método que analice IgE plasmática total y en base a estas determinaciones podrán ser necesarios en cada administración de 75 a 600 mg de Xolair® en 1 a 4 inyecciones.

La dosis recomendada para la urticaria crónica espontánea es de 300 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas. Se recomienda a los prescriptores que reevalúen periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento. La experiencia en ensayos clínicos del tratamiento a largo plazo durante más de 6 meses en esta indicación es limitada.

A nivel nacional no hay un Informe de Posicionamiento Terapéutico para este medicamento, y en la Comunidad de Madrid tampoco existe ningún posicionamiento respecto al tratamiento con omalizumab. La selección del medicamento así como sus condiciones de utilización se establecen a nivel de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica Hospitalarias de cada centro.

La fuente de información del número de pacientes en tratamiento con omalizumab es el sistema de información de pacientes externos centralizado Farmadrid. Hasta el año 2013 no se puede disponer de una información fiable de pacientes

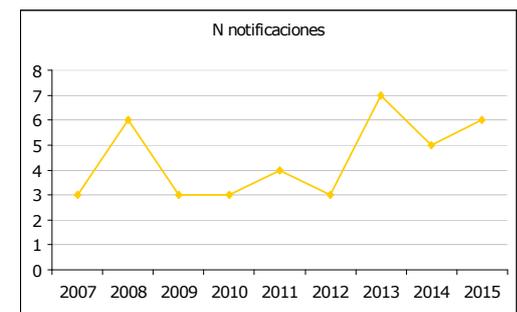
distintos a los que se ha dispensado el fármaco. La evolución del número de pacientes desde 2013 hasta 2015 se muestra en la Figura 1. En los distintos hospitales del Servicio Madrileño de Salud se ha dispensado omalizumab a 968 pacientes en el año 2015, con un incremento con respecto al año anterior de un 26,5%.

La Figura 3 muestra la distribución de pacientes con alguna dispensación de omalizumab a lo largo de los tres últimos años, desglosado por sexo y rangos de edad. Un 66% de los tratamientos han sido dispensados a mujeres y el rango de edad mayoritario en los tres años es de 45-64 años (con un 42,5% del total de las mujeres en 2015), seguida de 15-44 años (con un 34,6% del total de las mujeres en 2015).

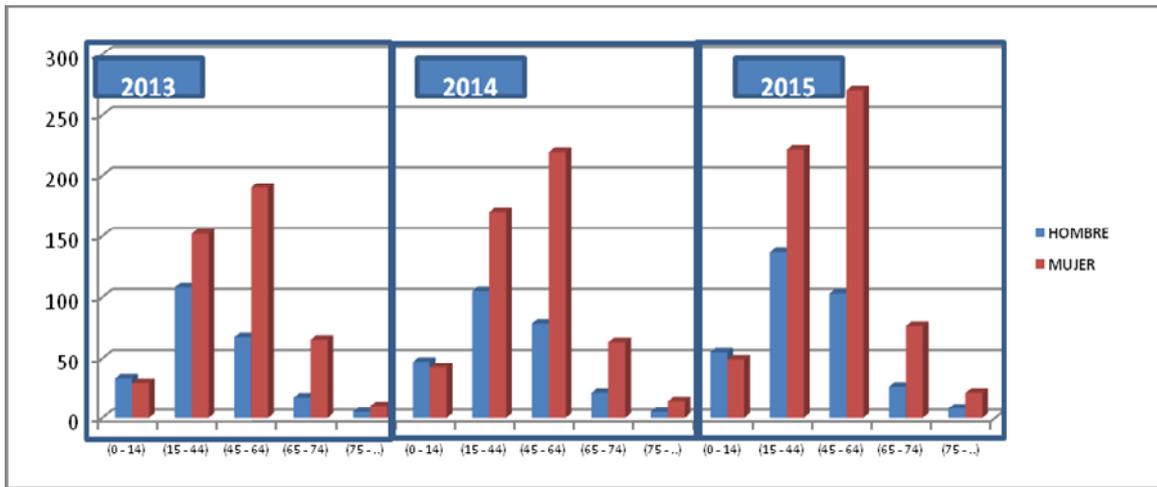
**FIGURA 1.** Número de pacientes en tratamiento con Omalizumab en el SERMAS



**FIGURA 2.** Número de notificaciones espontáneas con Omalizumab al Centro de FV de Madrid



**FIGURA 3.** Número de pacientes en tratamiento con Omalizumab en el SERMAS, distribución por sexo y edad



**TABLA 1.** Organos y términos de alto nivel en las notificaciones espontáneas de omalizumab (N=40)

Organo	n	Término de alto nivel (MedDRA)	n
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	18	Trastornos asténicos	8
Trastornos del sistema nervioso	13	Cefaleas NCOC	5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	11	Neoplasias malignas de la mama y el pezón	5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	9	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	5
Trastornos gastrointestinales	8	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	5
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	8	Signos y síntomas neurológicos NCOC	4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	5	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	3
Trastornos vasculares	5	Síntomas y signos generales NCOC	3
Exploraciones complementarias	4	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	3
Infecciones e infestaciones	3	Trastornos febriles	3
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3	Trastornos vasculares periféricos NCOC	3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	3	Diarrea (excl infecciosa)	2
Trastornos cardíacos	2	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	2
Trastornos del sistema inmunológico	1	Vasculitis cutáneas	2
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1	Procedimientos de exploración física y estado del sistema y órganos	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	Dolores musculares	2
Trastornos endocrinos	1	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	2
Trastornos oculares	1	Urticarias	2
Trastornos psiquiátricos	1	Trastornos del tejido conjuntivo NCOC	2
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	Muerte y muerte súbita	2
		Broncoespasmo y obstrucción	2
		Alteraciones del sistema linfático NCOC	2

NCOC: No clasificable bajo otro concepto reguladoras

MedDRA: Diccionario médico para actividades

Hasta el 31 de diciembre de 2015 el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha recibido 40 notificaciones espontáneas de sospechas de RAM con omalizumab, en la Figura 2 aparece el número de casos notificados cada año. Los 40 casos han sido enviados en 44 ocasiones, en 11 los profesionales sanitarios las notificaron directamente al Centro, el resto las comunicaron a la compañía Titular de la Autorización de Comercialización del omalizumab y, por ser casos graves, ésta las

transmitió al Sistema Español de Farmacovigilancia.

La mitad de los casos tienen más de 39 años, rango entre 9 y 68 años y 25 (62,5%) son mujeres. En 22 figura la indicación de asma, en 4 dermatitis atópica, en 3 reacción anafiláctica, en 3 urticaria y en 1 aspergilosis broncopulmonar alérgica, en el resto no consta la indicación.

En la Tabla 1 se describen los órganos afectados en las sospechas

de reacciones adversas notificadas y los términos de alto nivel del diccionario MedDRA con los que se han codificado, cuando se ha recibido más de 1 notificación.

En los ensayos clínicos y durante el análisis intermedio del estudio observacional EXCELS se detectó mayor frecuencia de acontecimientos trombóticos arteriales. En su análisis final la tasa de incidencia era de 7,52 (115/15.286 paciente años) para los tratados con omalizumab y 5,12 (51/9.963 paciente años) para los del grupo control. En el análisis multivariado, controlando factores de riesgo cardiovascular, la razón de riesgos fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95% de 0,91 a 1,91). En un nuevo análisis acumulado de todos los ensayos clínicos de 3 o más semanas de duración la tasa de incidencia fue de 2,69 (5/1.856 paciente años) para el grupo de omalizumab y de 2,38 (4/1.680 paciente años) para los tratados con placebo (razón de tasas 1,13, IC95% del 0,24 a 5,71)<sup>1</sup>.

Respecto a los tumores malignos, los resultados finales del estudio EXCELS<sup>2</sup> y el acumulado de los ensayos clínicos no detectan incremento global del riesgo de tumores malignos. Sin embargo, sí se observa, en los ensayos clínicos y en el EXCELS diferencias en algunos tipos de tumores, aunque el número de paciente años de los estudios no permiten alcanzar ninguna conclusión<sup>1</sup>.

Por tanto, aunque no se ha podido

excluir de forma concluyente que a largo plazo el omalizumab pueda incrementar el riesgo de algún tipo de tumor y, teniendo también en cuenta que los datos en adolescentes son aún muy limitados, en Europa, en el Plan de Gestión de Riesgos de omalizumab el riesgo de tumores malignos se ha rebajado de riesgo importante identificado a riesgo potencial y será monitorizado de forma estrecha en los Informes Periódicos de Seguridad del omalizumab<sup>1</sup>.

**El omalizumab es un medicamento que se utiliza en un número relativamente pequeño de personas, que ha**

**incorporado recientemente un nuevo tipo de pacientes y con una nueva pauta de administración y que tiene indicaciones pediátricas.**

**Su uso hospitalario, prescrito por un número reducido de especialistas, debería facilitar la evaluación continua y a largo plazo de su seguridad, por lo que resulta de especial interés que se sigan notificando las sospechas de RAM, especialmente las graves, al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.**

### Bibliografía

1. Xolair. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. En [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000606/WC500057297.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000606/WC500057297.pdf). Consultado el 30/03/2016
2. Long et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to severe asthma treated with or without omalizumab. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134 (3): 560-567