

# REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

ISSN: 1889-7347



Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur  
Suplemento 1. Año 2013

## Suplemento

**Actualización sobre el tratamiento con  
omalizumab en el asma bronquial**

**INCLUIDA EN IBECS**  
<http://www.neumosur.net>

# REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA ● ● ● ●



Publicado por la Asociación de Neumología y  
Cirugía Torácica del Sur

## Junta Directiva de Neumosur

### Presidente

Francisco Casas Maldonado

### Vicepresidente

Aurelio Arnedillo Muñoz

### Secretario

Agustín Valido Morales

### Tesorerera

M<sup>a</sup> Auxiliadora Romero Falcón

### Vocal por Cirugía de Tórax

Florencio Quero Valenzuela

### Vocal por Andalucía Occidental

Nuria Reyes Nuñez

### Vocal por Andalucía Oriental

Paulina García López

### Vocal por Extremadura

Antonio M. Pérez Fernández

### Vocal por Médicos Jóvenes

Mercedes Sánchez Bommatty

### Relaciones Institucionales y Profesionales

Francisco Javier Álvarez Gutierrez

### Director de la Revista

Francisco Casas Maldonado (Granada)

### Adjunto a la Dirección

Daniel del Castillo Otero  
(Jerez de la Frontera. Cádiz)

### Jefe de Redacción

Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba)

### Secretario de Redacción

Rut Ayerbe García. (Huelva)

### Comité de Redacción

Bernardino Alcázar Navarrete (Granada)  
Aurelio Arnedillo Muñoz (Cádiz)  
Ricardo Arrabal Sánchez (Málaga)  
Fernando Hernández Utrera (Huelva)  
José Fernández Guerra (Marbella. Málaga)  
Cayo J. García Polo (Cádiz)  
Bernabé Jurado Gámez (Córdoba)  
José Antonio Rodríguez Portal (Sevilla)

### Consejo Editorial

Inmaculada Alfageme Michavila (Sevilla)  
Manuel Arenas Gordillo (Sevilla)  
Emilia Barrot Cortes (Sevilla)  
Alberto Beitztegui Sillero (Sevilla)  
José Fco. Carboneros de la Fuente  
(Jerez de la Frontera)  
Carmen Carmona Bernal (Sevilla)  
Manuel Casal Román (Córdoba)  
Luis Fdo. Cassini Gómez de Cádiz (Granada)  
M.<sup>a</sup> del Pilar Cejudo Ramos (Sevilla)  
Manuel Cepero Valdés (La Habana-Cuba)  
Pilar Cordero Montero (Badajoz)  
Jaime Corral Peñafiel (Cáceres)  
Javier Cosano Povedano (Córdoba)  
Antonio Cueto Ladrón de Guevara (Granada)  
José Luis de la Cruz Ríos (Málaga)  
Carlos Disdier Vicente (Cáceres)  
Teresa Elías Hernández (Sevilla)  
Victor M. Encinas Tobajas (Sevilla)  
Luis Manuel Entrenas Costa (Córdoba)  
Enrique García Martínez (Granada)  
Rafael García Montesinos (Málaga)  
Juan J. Garrido Romero (Badajoz)  
Lourdes Gómez Izquierdo (Sevilla)  
Jesús Grávalos Guzmán (Huelva)  
Jacinto Hernández Borge (Badajoz)  
Pilar Íñigo Naranjo (Badajoz)

Luis Jara Palomares (Sevilla)  
Rafael Jiménez Merchán (Sevilla)  
Rafael Lama Martínez (Córdoba)  
Antonio León Jiménez (Cádiz)  
Javier López Pujol (Córdoba)  
Fernando López Rubio (Córdoba)  
José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla)  
Jesús Loscertales Abril (Sevilla)  
Francisco Marín Sánchez (Málaga)  
Francisca Lourdes Márquez Pérez (Badajoz)  
Francisco Márquez Varela (Sevilla)  
Alfredo Martínez-Aparicio Hernández (La  
Habana-Cuba)  
Diego Martínez Parra (Cádiz)  
Juan Fernando Masa Jiménez (Cáceres)  
Juan Fco. Medina Gallardo (Sevilla)  
Antonio Pereira Vega (Huelva)  
Antonio M. Pérez Fernández (Badajoz)  
Francisco Ortega Ruiz (Sevilla)  
Remedios Otero Candellera (Sevilla)  
Elvira Pérez Escolano (Jerez de la Frontera)  
Florencio Quero Valenzuela (Granada)  
Esther Quintana Gallego (Sevilla)  
Ignacio Rodríguez Blanco (Badajoz)  
Francisco Rodríguez Panadero (Sevilla)  
M<sup>a</sup> Auxiliadora Romero Falcón (Sevilla)  
Ana Dolores Romero Ortiz (Granada)  
Pedro José Romero Palacios (Granada)  
Beatriz Romero Romero (Sevilla)  
Fernando Romero Valero (Cádiz)  
Miguel Rosales Jaldo (Málaga)  
Ángel Salvatierra Velázquez (Córdoba)  
M<sup>a</sup> Angeles Sánchez Armengol (Sevilla)  
Juan Sánchez Navarro (Sevilla)  
Francisco Santos Luna (Córdoba)  
Dolores Sebastián Gil (Málaga)  
Agustín Sojo González (Cáceres)  
J. Gregorio Soto Campos  
(Jerez de la Frontera)  
José M. Vaquero Barrios (Córdoba)  
Rosa Vázquez Oliva (Huelva)  
M<sup>a</sup> del Carmen Vergara Ciordia (Málaga)  
Rosario Ysamat Marfá (Córdoba)

## Redacción y administración

Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur  
Secretaría Técnica  
C/ Virgen de la Cinta, 21  
Edificio Presidente B-2, 11° C. 41011 Sevilla  
Tel.: 954 28 27 37 – Fax: 954 27 60 80  
e-mail: neumosur@neumosur.net  
http://www.neumosur.net

© Copyright 2013 Asociación de Neumología y  
Cirugía Torácica del Sur  
Reservados todos los derechos

Diseño maquetación: Neumosur

Revista Española de Patología Torácica es el Órgano Oficial de la  
Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur.  
Incluida en el Índice Médico Español.

Publicación trimestral, de difusión nacional, con cuatro números  
al año.

Foro que incluye artículos sobre ciencia básica y enfermedades  
médicas y quirúrgicas del tórax.

Revista Española de Patología Torácica se distribuye  
exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Todos los artículos se someten a crítica, por dos revisores, antes  
de su aceptación para publicación.

La Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur no com-  
parte necesariamente las opiniones vertidas en la revista.

Título clave: Rev Esp Patol Torac

Depósito Legal. S. 872-2009

ISSN: 1889-7347

Suplemento 1. Julio, 2013

## SUMARIO

<b>Introducción</b> .....	7
<b>Estudios clínicos sobre omalizumab</b> .....	9
Omalizumab en asma alérgica .....	9
Estudios clínicos en la “práctica clínica habitual” .....	10
Predicción de respuesta, duración del tratamiento, monitorización y ajuste de dosis .....	12
Seguridad .....	12
<b>Estudios fármaco-económicos</b> .....	14
Estudios de fármaco-rentabilidad .....	14
Estudios de referencia .....	15
Cambio en la recomendación NICE .....	16
Nuestra experiencia .....	16
<b>Omalizumab en las guías de tratamiento</b> .....	16
<b>Otras indicaciones</b> .....	18
Rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, poliposis .....	18
Enfermedades dermatológicas .....	19
Dermatitis atópica .....	19
Urticaria crónica .....	20
Alergia alimentaria .....	20
Inmunoterapia .....	21
Aspergilosis broncopulmonar alérgica .....	21
<b>Bibliografía</b> .....	22

## ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB EN EL ASMA BRONQUIAL

---

### COORDINADORES

#### **Luis Manuel Entrenas Costa**

*Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.  
Luis.M.Entrenas@gmail.com*

#### **Antonio Pereira Vega**

*Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.  
apv01b@gmail.com*

### REDACTORES

#### **Francisco Javier Álvarez Gutiérrez**

*Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

#### **Francisco Casas Maldonado**

*Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.*

#### **Cayo García Polo**

*Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

#### **Alberto Levy Naón**

*Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.*

#### **José Antonio Rodríguez Portal**

*Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

#### **Agustín Sojo González**

*Servicio de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.*

#### **José Gregorio Soto Campos**

*Unidad de Gestión Clínica de Neumo-Alergia, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz.*

### REVISORES DE PEDIATRÍA

#### **Mariano Cubero Sánchez**

*Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, Jaén.*

#### **Alfredo Valenzuela Soria**

*Unidad de Gestión Clínica Médico-Quirúrgica de la Infancia, Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves, Granada.*

---

### INTRODUCCIÓN

El término biotecnología fue acuñado en 1919 por el ingeniero agrónomo húngaro Karl Ereky para describir la fusión entre la biología y la tecnología. Con él, definía el uso de la biología para convertir las materias primas en productos útiles. Un ejemplo del uso precursor de la biotecnología ha sido la utilización de cultivos de levaduras por los maestros cerveceros para la elaboración de la cerveza.

Las bases de la biotecnología moderna surgen a

principios de la década de 1950 con el descubrimiento de la estructura del ADN. La industria emplea tecnologías avanzadas para aplicar la biología celular y molecular y la ingeniería genética a la creación de nuevos medicamentos dirigidos a bloquear diferentes vías de la respuesta inmune celular.

La terapia biológica, nombre con el cual se reconoce a estos nuevos medicamentos que se sintetizan o se crean a partir de proteínas humanas o células

---

Recibido: 21 de junio de 2013. Aceptado: 22 de julio de 2013.

Antonio Pereira Vega, apv01h@gmail.com  
Luis Manuel Entrenas Costa, Luis.M.Entrenas@gmail.com

vivas, se utiliza para diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades y, por tanto, ofrece una nueva oportunidad para el manejo de muchas enfermedades. En las enfermedades pulmonares, la terapia biológica ha facilitado importantes avances en la comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos a la vez que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes que las padecen. La terapia biológica incluye a proteínas terapéuticas, anticuerpos monoclonales, vacunas, productos de inmunoterapia contra las alergias, componentes de la sangre y tejidos y células para trasplantes. Un área importante de los productos biológicos es la producción de anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales se descubrieron en la primera mitad de los años setenta por Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler y Cesar Milstein en el laboratorio de biología molecular de Cambridge (Reino Unido). Estos autores investigaban los mecanismos moleculares de la generación de los anticuerpos y las mutaciones de los genes de las inmunoglobulinas, describiendo la técnica que permitía el cultivo de células híbridas de linfocitos B y células plasmáticas tumorales de mieloma múltiple. Su trabajo fue publicado en Nature en 1975<sup>1</sup> y en 1984 recibieron el premio Nobel por este importante descubrimiento ya que permitía disponer de cantidades ilimitadas de anticuerpos específicos.

El primer uso de anticuerpos monoclonales en humanos fue realizado en 1982 para el tratamiento de un linfoma<sup>2</sup>. Estos primeros anticuerpos monoclonales, desarrollados en modelos murinos, fueron ineficaces ya que el sistema inmunitario humano generaba anticuerpos contra ellos al reconocerlos como extraños. Para resolver este problema, se exploraron diversas alternativas de las que las más importantes son la quimerización y la humanización. Los anticuerpos totalmente humanos se obtienen a partir de células humanas o genes de anticuerpos humanos y ofrecen más ventajas dada su menor antigenicidad y mayor tolerancia, permitiendo su uso al evitar problemas de rechazo.

La nomenclatura en terapia biológica consta de cuatro partes. La primera es un prefijo variable, seguido del sitio de acción, a continuación el origen del compuesto y finalmente el tipo de molécula. En la tabla 1 se describe el tipo de molécula y en la tabla 2 se desarrolla un ejemplo de esta nomenclatura.

Tabla 1: Tipo de molécula

Nomenclatura	Descripción
cept	Fusión entre el receptor y la porción FC de IgG1 humana. Secuestra el ligando circulante.
mab	Anticuerpo monoclonal
ximab	Anticuerpo monoclonal quimérico
zumab	Anticuerpo monoclonal humanizado (similar a la estructura de la IgG humana)

Tabla 2: Descripción de la nomenclatura

Variable	Diana	Origen	Tipo de molécula
	Sistema inmune	Humanizado	Anticuerpo monoclonal
OMA	LI	ZU	MAB

Los anticuerpos monoclonales constituyen en la actualidad una herramienta revolucionaria para el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades<sup>3</sup>. La oncología es el área de aplicación terapéutica más importante. Las enfermedades autoinmunes son el siguiente grupo de enfermedades en el que más se han empleado (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, rechazo de trasplantes), y también en el tratamiento de intoxicaciones por fármacos y como anti-IgE (omalizumab). La FDA (Food and Drug Administration) en el año 2003 y la Agencia Europea de Medicamentos en el 2005, aprobaron el omalizumab como un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE para el tratamiento del asma alérgica<sup>4</sup>.

La práctica médica ha cambiado radicalmente en los últimos años gracias a los avances en biotecnología. Millones de pacientes en todo el mundo se benefician de terapias biológicas innovadoras y eficaces para el tratamiento de enfermedades graves. No obstante, estas terapias aumentan los costes sanitarios, asistiendo en los últimos años a un constante incremento del mismo que está empujando a los Servicios de Salud a buscar pautas de optimización de los recursos.

En el pasado mes de febrero, se ha celebrado en Bilbao el Congreso Nacional de Hospitales y Gestión Sanitaria. En esta reunión, uno de los temas tratados fue la gestión eficiente de las terapias biológicas. En este sentido, se informó sobre la puesta en marcha de diversas iniciativas para optimizar el uso de los medicamentos y crear un protocolo común para evitar

la variación de coste por paciente según el hospital. La experiencia comunicada en este congreso ha sido con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante) y dermatológicas (psoriasis) habiendo puesto en marcha algunas estrategias como disminuir la dosis, ampliar los intervalos de administración en pacientes en remisión o interrumpir el tratamiento por un periodo determinado de acuerdo con el paciente.

La gestión eficiente de los recursos es clave para la sostenibilidad del Sistema Sanitario, pero estas políticas de optimización debieran contemplar no sólo los costes del tratamiento biológico sino también el ahorro que producen al evitar los costes que genera un mal control de la enfermedad (calidad de vida, consultas de atención primaria, consultas de especialistas, atención en urgencias, ingresos hospitalarios, gastos en otros fármacos, incapacidad, mortalidad, etc.). Por tanto, será necesario el desarrollo de herramientas que evalúen el uso de las diferentes terapias biológicas atendiendo a criterios de rigor científico, seguridad, eficiencia y coste-efectividad.

La Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur (Neumosur) contempla entre sus objetivos prioritarios el desarrollo de la Neumología y Cirugía Torácica en su ámbito de actuación desde una perspectiva integral y, por lo tanto, en sus aspectos de promoción de la salud, prevención y práctica asistencial así como en la docencia e investigación. Para ello, organiza jornadas, congresos y actividades investigadoras y de innovación, prestando atención especial a la calidad de la práctica profesional, así como a la seguridad de los pacientes y disminución de la variabilidad clínica en nuestro ámbito de competencia. En este sentido, Neumosur presta especial importancia a la formación continuada y a la elaboración de documentos de consenso junto a otras sociedades científicas, con el objetivo de mejorar las competencias de sus profesionales y disminuir la variabilidad clínica. Tras la publicación del artículo sobre "Utilidad e indicaciones de omalizumab en el asma bronquial" en el año 2009, se presenta el siguiente documento de revisión sobre "Actualización sobre el tratamiento con omalizumab en el asma bronquial".

En esta revisión, además de seguir básicamente la estructura presentada en el artículo de 2009<sup>5</sup>, trataremos sobre algunos aspectos novedosos, especialmente el referido a la farmacoeconomía. Desde entonces, también cabe destacar la ampliación de su indicación a niños entre 6 y 12 años.

Pretendemos también realizar una revisión crítica de lo que ha supuesto la inclusión de omalizumab dentro del arsenal terapéutico en el asma alérgica

grave. Estos pacientes no constituyen un grupo numeroso pero consumen la mayoría de los recursos. Por último, dado que estas terapias generan unos elevados costes y los neumólogos tenemos un papel muy importante en la gestión eficiente de los recursos, pensamos que este documento podría servir de base para un posicionamiento actualizado de nuestra sociedad, Neumosur, al respecto.

## ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE OMALIZUMAB

### Omalizumab en asma alérgica

Tras los estudios iniciales que se centraron en determinar su eficacia y seguridad<sup>6-10</sup>, fue el estudio INNOVATE<sup>11</sup> el que sentó la indicación definitiva de esta terapia en el manejo del asma grave no controlada.

Los estudios publicados antes de nuestro anterior documento<sup>5</sup> demostraron una reducción significativa de las exacerbaciones, de las consultas a urgencias<sup>12,13</sup>, así como la posibilidad de reducción de la dosis de glucocorticoides inhalados<sup>14</sup> en pacientes con asma alérgica moderada-grave. La disminución de las exacerbaciones muestra una tendencia no significativa en los pacientes de peor FEV<sub>1</sub> y en los más jóvenes<sup>15</sup>.

También se ha estudiado la eficacia y seguridad en niños. En el estudio de Lanier y cols<sup>16</sup>, se incluyeron 627 pacientes entre 6 y 12 años con control inadecuado a pesar de tratamiento con glucocorticoides inhalados. Durante 52 semanas de tratamiento con omalizumab, la tasa de exacerbaciones se redujo en un 43% frente al control ( $p < 0,001$ ). El tratamiento fue bien tolerado sin aparición de efectos adversos significativos respecto al grupo placebo.

Resultados similares se han obtenido en niños con asma alérgica grave no controlados con fluticasona (dosis  $\geq 500$   $\mu\text{g}$  /día) más agonistas beta-dos de acción prolongada, con una reducción del 50% en la tasa de exacerbaciones al año de tratamiento frente al grupo control y sin diferencias en los efectos adversos en ambos grupos<sup>17</sup>.

En un estudio reciente que incluía tanto niños como adolescentes y adultos jóvenes (edades entre 6 y 20 años, media de 10,8) que vivían en medio urbano<sup>18</sup>, los autores demostraron una disminución del número de días con síntomas al añadir omalizumab al tratamiento indicado en las guías, así como una disminución significativa en el número de exacerbaciones. En cuanto a la seguridad, hubo más efectos adversos graves en el grupo placebo, donde se nece-

sitaron más ingresos por agudizaciones. En 7 casos, se detectaron reacciones sistémicas de tipo anafiláctico (seis en el grupo placebo y una en el grupo de omalizumab).

Otro estudio reciente<sup>19</sup>, además de confirmar los resultados de los previos, indica que el grupo de pacientes tuvo un 25% menos de exacerbaciones por asma, sin que los efectos secundarios fueran significativamente diferentes del grupo que recibió placebo.

Algunos estudios apuntan a que los beneficios obtenidos se mantienen durante tiempo prolongado sin que aparezcan complicaciones<sup>11,19</sup>, incluso en personas mayores de 65 años<sup>20</sup>.

### Estudios clínicos en la “práctica clínica habitual”

Además de los ensayos clínicos, en los últimos años se han publicado resultados de su eficacia en situación de “práctica clínica habitual en la vida real”, especialmente desde 2005, año de su autorización en Europa. A pesar de las diferencias existentes entre los países en cuanto a las regulaciones sanitarias y la práctica clínica, todos han confirmado la utilidad de omalizumab en el asma grave en el contexto de la práctica clínica real.

Así, el primer trabajo fue el del grupo francés en 2008<sup>21</sup> analizando los primeros 154 pacientes tratados desde el año 2003 al año 2006. Finalmente, obtuvieron datos de 147 de pacientes. Aunque hasta el 34% de los mismos recibieron dosis inapropiadas del tratamiento (13 sobretratados y 33 infratratados), los autores describen que tras, al menos, 5 meses de seguimiento, los pacientes presentaron un 62% menos exacerbaciones que requirieran tratamiento con esteroides orales, un 65% menos visitas a urgencias y un 29% menos hospitalizaciones que en el año previo. Un total de 28 pacientes suspendieron el tratamiento por un efecto terapéutico insatisfactorio. De ellos, 7 fueron tratados durante menos de las 16 semanas recomendadas para evaluar la eficacia y 9 fueron tratados durante un tiempo superior pero con dosis insuficientes.

Holgate y cols<sup>22</sup> resaltaron el hecho de que en este tipo de estudios observacionales también se pone de manifiesto la eficacia de omalizumab en los pacientes con asma grave no controlada. Otro trabajo de seguimiento observacional en “práctica habitual” fue la serie alemana publicada por Korn y cols<sup>23</sup> que incluye a 280 pacientes reclutados entre 2005 y 2007 seguidos durante un tiempo medio de 195 días. En este estudio, se describe un efecto beneficioso en la

reducción de síntomas nocturnos y diurnos (del 76% y del 84%, respectivamente), disminución de exacerbaciones en un 82%, visitas a urgencias del 81%, hospitalizaciones del 78% y mejoría en test de calidad de vida (mini-AQLQ). Globalmente, la eficacia fue buena o excelente para un 82% de los médicos y un 86% de los pacientes.

El trabajo siguiente fue el estudio PERSIST<sup>24</sup> del grupo de Bélgica que evaluó la efectividad del tratamiento con omalizumab durante un periodo entre 15 y 52 semanas en 158 pacientes. Tras 16 semanas de tratamiento, el índice de valoración de respuesta al tratamiento (GETE) en niveles 3-4, correspondientes a respuesta buena o excelente, se consiguió en un 82% de los pacientes, un 82% tuvo mejorías significativas en el test de calidad de vida AQLQ, mientras que un 91% no tuvieron ninguna exacerbación grave. A las 52 semanas, un 72% de los pacientes tuvieron un GETE de respuesta buena o excelente, el 84% tuvo mejorías significativas en el AQLQ y el 65% no presentó exacerbación grave.

Posteriormente, en el año 2010, se publicaron los resultados del estudio italiano<sup>25</sup> que incluyó a 142 pacientes tratados con un seguimiento de un año. La tasa anual de exacerbaciones, visitas a urgencias y hospitalizaciones descendió tras el tratamiento un 79%, 88% y 95%, respectivamente. La proporción de pacientes sin exacerbaciones, sin necesidad de acudir a urgencias o ser hospitalizado aumentó hasta el 610%, 154% y 28%, respectivamente. La evaluación global GETE fue buena o excelente en el 77% de los pacientes.

La serie española<sup>26</sup> incluyó un total de 266 pacientes tratados, evaluando los resultados hasta dos años después del seguimiento. Entre los datos, resalta la reducción significativa en el número de exacerbaciones que pasaron de 3,6 de media por paciente en el año previo a 0,71 en el primer año de seguimiento y 1,04 a los dos años. Asimismo, la puntuación media del ACT pasó de 14,7 a 19,4 al año y 20,3 a los dos años. Por último, el índice global de eficacia del tratamiento GETE fue para el nivel bueno y excelente de 78,3% al año y 81,6% a los dos años. Posteriormente, se publicaron los datos comparativos de 29 pacientes no atópicos tratados, frente a los 266 atópicos recogidos en la serie anterior<sup>27</sup>. Los resultados fueron similares en cuanto a mejoría de ACT, GETE o reducción de exacerbaciones, lo que puede abrir en el futuro una nueva vía de indicación en este grupo de pacientes no atópicos.

La última serie publicada es la inglesa de Barnes y cols<sup>28</sup> que incluye un total de 136 pacientes. Se trata de un estudio observacional retrospectivo que com-

para la frecuencia de exacerbaciones, necesidad de acudir a urgencias, hospitalizaciones y uso de esteroides orales entre los 12 meses antes del tratamiento y los 12 posteriores a su inicio. En los resultados, destaca que un 64% de los pacientes dejaron de usar esteroides orales o disminuyeron su dosis. El número de exacerbaciones disminuyó tras los 12 meses del tratamiento un 53%, mientras que las visitas a urgencias y hospitalizaciones lo hicieron en un 70% y 61% respectivamente.

Por último, se han publicado algunos estudios de práctica habitual, con un tiempo aún mayor de seguimiento. Así, en el estudio publicado por Tzortzaki y cols<sup>29</sup> se incluyeron a 60 pacientes tratados en Creta y Chipre, con un seguimiento de hasta 4 años. En los resultados, se indica una mejoría significativa del FEV<sub>1</sub> a los 4 años de seguimiento (incremento del 24,5%). La media de ACT también mejoró a los 4 años un 24%. La reducción de exacerbaciones fue de un 65% al año de tratamiento y del 70% a los 4 años. Por último la dosis de esteroides inhalados fue

significativamente menor.

Otro estudio muy reciente<sup>30</sup> incluye a 374 pacientes tratados en Francia durante una media de 20,4 meses, comparados con 393 no tratados. El riesgo ajustado de hospitalización o visitas a urgencias para el grupo de omalizumab frente al no tratado fue de 0,40 (CI 95% 0,28-0,58), por lo que el estudio concluye que el tratamiento con omalizumab se asocia con un descenso significativo del riesgo de hospitalización o visitas a urgencias en pacientes con asma grave no controlada tratados en la práctica habitual.

En este sentido, los datos preliminares del estudio, aún en curso, titulado *Evaluating the Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderate to Severe Asthma* (EXCELS), que se publicaron recientemente tras dos años de seguimiento pusieron de manifiesto el papel de omalizumab en el control del asma<sup>31</sup> y en la reducción de la medicación previa<sup>32</sup>. La tabla 3 resume los principales resultados de los estudios publicados.

Tabla 3: Resultados de estudios europeos de "práctica clínica real" con omalizumab

País	Francia	Alemania	Bélgica	Italia	España	Reino Unido	Creta, Chipre
Año	2008	2009	2009	2010	2012	2013	2011
Referencia bibliográfica	21	23	24	25	26	28	29
Nº de pacientes	146	280	158	142	266	136	60
Edad media (SD)	46(13)	44(16)	48(17)	49(4)	51(14)	>12 años	54(14)
Seguimiento (meses)	5	6	12	12	26,8	12	48
FEV <sub>1</sub> basal (SD)	---	<80%	56,5 (14,7)	64,8 (17,9)	63,8 (21,4)	66	60,1 (18,1)
CSC (basal)	- 62%	- 46%	- 28,5%	- 36,6%	- 33,5%	---	- 26,6%
Exacerbaciones	- 62%	- 82%	- 65%	- 79%	- 51,3%	- 53%	- 70%
Visitas Urgencias	- 65%	- 81%	- 58,7%	- 88%	---	- 70%	----
Hospitalizaciones	- 29%	- 78%		- 95%	---	- 61%	----
Falta efectividad	19%	14%	13,3%	1,4%	10,5%	----	----
Efectos adversos	26,5%	35,6%	55,6%	6,7%	11,4%	----	11,6%

CSC: corticoides sistémicos continuos  
 FEV<sub>1</sub> basal (en % respecto al predicho)  
 CSC, exacerbaciones, visitas a urgencias, hospitalizaciones: indica % de descenso respecto al basal de entrada al estudio.



## Predicción de respuesta, duración del tratamiento, monitorización y ajuste de dosis

Uno de los problemas a los que la bibliografía ha intentado dar respuesta es la identificación a priori del paciente respondedor. Analizando los resultados de dos estudios multicéntricos en los que se incluyeron 1.070 asmáticos no controlados con agonistas beta-dos de acción prolongada y glucocorticoides inhalados a dosis altas (media de 725 mcg / día de beclometasona), Bousquet y cols<sup>33</sup> observaron que el antecedente de haber consultado a urgencias en el año anterior fue el mejor factor predictivo de eficacia. Otros factores fueron  $FEV_1 < 65\%$  del teórico y precisar dosis altas de glucocorticoides inhalados.

En este sentido, un estudio reciente<sup>34</sup> realizado en 271 pacientes adultos con asma alérgica grave seguidos durante 24 semanas, evaluó el efecto frente a placebo mediante el cuestionario ACT. Los pacientes con peor grado de control del asma al inicio del estudio ( $ACT < 15$ ) fueron los que obtuvieron un beneficio mayor independientemente del  $FEV_1$  inicial.

Bousquet y cols<sup>35</sup>, analizaron múltiples variables previas al tratamiento y demostraron que no había posibilidad de predecir cuál iba a ser el «respondedor». Por lo tanto, todos aquellos pacientes con indicación deberían tener la opción de ser tratados y lograron demostrar que la única forma de conocer la respuesta al tratamiento es el GETE, que tiene en cuenta las exacerbaciones, la medicación de rescate, la sintomatología diurna y nocturna y el grado de control del asma. Se consideran respondedores los pacientes que alcanzan los grados 3 (mejoría marcada) o 4 (respuesta excelente).

Los autores de la revisión sobre el registro español de pacientes tratados con omalizumab<sup>26</sup> tampoco encontraron predictores de respuesta en parámetros tales como sexo, obstrucción de las vías respiratorias o nivel de IgE previo. Sin embargo, observaron que aunque la mayoría de los pacientes responden a los 4 meses, un 7% consiguen la respuesta óptima al cabo de un año, por lo que no en todos los casos debería tomarse la decisión de interrumpir el tratamiento en la evaluación de los 4 meses. Recientemente, se ha publicado que un test validado de severidad del asma (SOA) puede predecir resultados clínicos adversos en el asma moderada a grave<sup>36</sup>.

La interrupción del tratamiento suele dar lugar a la reaparición de los síntomas. Los valores de IgE total permanecen elevados durante la administración del omalizumab y siguen hasta un año después de la interrupción del mismo. Por lo tanto, si se reinstaura el tratamiento antes de doce meses, debe emplearse

para el cálculo de la dosis la IgE que había al inicio del tratamiento no pudiendo utilizarse los valores de IgE durante el tratamiento con omalizumab como guía para la determinación de la dosis. Si el tratamiento se ha interrumpido por más de un año, deberán volver a medirse las concentraciones plasmáticas de IgE total para la determinación de la dosis.

El seguimiento del paciente tratado con anticuerpos terapéuticos constituyen un desafío porque, a menudo, el antígeno diana ya no es medible durante el tratamiento. Para superar este problema, se ha desarrollado una nueva técnica de ELISA (recovery-ELISA) que cuantifica y diferencia el anticuerpo terapéutico y el antígeno mediante una modificación del inmunoensayo sandwich tradicional. Esta técnica nos permite cuantificar fácilmente antígeno (IgE libre) y anticuerpo terapéutico (omalizumab) simultáneamente en la misma muestra y por lo tanto controlar a los pacientes tratados con el anticuerpo específico<sup>37</sup>.

Algunos autores han demostrado que monitorizar las concentraciones de IgE libre y de omalizumab no predice la respuesta clínica de pacientes tratados y, por tanto, estas determinaciones no pueden ser determinantes de la continuación o interrupción del tratamiento. No obstante, apuntan que las determinaciones rutinarias de IgE libre pueden ser clínicamente relevantes para demostrar una reducción adecuada de ésta en pacientes que no responden al tratamiento con omalizumab. En otro estudio, la técnica de inmunoensayo sandwich (ADVIA Centaur; Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany) sí permite medir los niveles de IgE libre e incluso reducir la dosis de omalizumab<sup>38</sup> en pacientes que consiguen normalizar los niveles de IgE sin que esto suponga un deterioro clínico<sup>39</sup>.

Inicialmente, el tratamiento, como todos los del asma, se preveía que fuera por tiempo indefinido. Sin embargo, aportaciones recientes<sup>40</sup> parecen indicar que un modelo de producción lineal de la IgE a lo largo de todo el tiempo de tratamiento sólo explica lo que ocurre con la IgE total durante los dos primeros años. A partir de entonces, parece que el omalizumab regula a la baja la síntesis de IgE, por lo que, tras la supresión del tratamiento a los 5-6 años de su instauración, la IgE tardaría al menos 10 años en recuperar sus niveles iniciales. Aunque es sólo una hipótesis que deberá comprobarse en el futuro, este trabajo abre una puerta a tratamientos no permanentes.

## Seguridad

En lo que se refiere a la seguridad del fármaco, los

ensayos clínicos que se han llevado a cabo describen los mismos efectos adversos en el grupo activo que en el placebo. La mayoría de estos son de intensidad leve o moderada. Los más frecuentes son reacciones en el lugar de la inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, cansancio, náuseas y cefalea.

El inmunocomplejo constituido por la IgE libre y las moléculas de omalizumab que la bloquean no tiene capacidad para fijar el complemento y no se han detectado anticuerpos anti-omalizumab en los pacientes tratados.

La incidencia de reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos publicados es rara, de un 0,14% en el grupo de omalizumab y 0,07% en el grupo control<sup>41</sup>. La mayoría ocurren en las 2 primeras horas tras la inyección, sobre todo en las tres primeras administraciones. El rash cutáneo incluyendo prurito ocurrió en un 6,9% de los pacientes tratados y en el 5,3% del grupo control, la urticaria fue más rara y apareció en ambos grupos por igual en un 1,3%.

Aunque los primeros estudios arrojaron un desbalance en los casos de neoplasias en los pacientes tratados con omalizumab, en una revisión reciente<sup>42</sup> de 67 estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo que agrupan a 4.254 pacientes tratados con omalizumab y 3.178 controles, se encontraron 14 casos de tumores en el grupo omalizumab y 11 en el grupo placebo. Los autores concluyen que el tratamiento con omalizumab no se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias.

La IgE representa un mecanismo inmune efector frente a las infecciones por helmintos. Al bloquearla, existiría un riesgo teórico de aumento de estas infecciones parasitarias, sin embargo en todos los estudios controlados las infecciones parasitarias son raras en ambos grupos (omalizumab 0,19%; control 0,16%). En un estudio llevado a cabo en Brasil<sup>43</sup> en pacientes con alto riesgo de infecciones parasitarias, se observó un pequeño incremento de estas infecciones en el grupo de tratamiento con omalizumab con respecto al grupo placebo, aunque sin significación estadística. La recomendación es tener precaución en los pacientes con alto riesgo de infección por parásitos y en los que viajen a zonas endémicas.

Se han descrito casos de desarrollo de síndrome de Churg-Strauss en pacientes asmáticos tratados con omalizumab, sin que se pudiera atribuir su desarrollo a un efecto directo del fármaco, apareciendo los síntomas en general tras la retirada del tratamiento con glucocorticoides sistémicos<sup>44</sup>.

No existen estudios en embarazadas por lo que el fármaco no está aún aprobado para su uso durante el embarazo o la lactancia.

Los efectos adversos relacionados con el uso de omalizumab en la práctica habitual han sido mayoritariamente de poca gravedad. Así en la primera serie publicada<sup>21</sup> se detectaron efectos adversos en 39 pacientes (26,5% del total), motivando la suspensión del tratamiento en el 5,4% de los casos y considerándose grave en el 3,4%. Los efectos más frecuentes fueron cefaleas (n=12), astenia (n=6), reacción local en el lugar de la inyección (n=5) y náuseas (n=5). En la serie alemana<sup>23</sup>, se recogieron efectos secundarios en 100 pacientes (35,7%), en un 23,9% graves. Sin embargo, sólo se consideraron que estuvieran relacionados con la medicación en 7 pacientes (2,5% del total). En el estudio PERSIT<sup>24</sup>, se detectó algún efecto adverso en el 55,6% de los pacientes. Sin embargo, la mayoría correspondieron a síntomas respiratorios (46%) como exacerbación de asma o infección respiratoria, compatibles con el curso de la enfermedad en estos pacientes. Los efectos más frecuentes relacionados con la medicación (>5%) fueron los cutáneos en el lugar de la inyección, cefalea, tos, alteraciones inmunológicas, alteraciones vasculares y alteraciones gastrointestinales. Sólo en 12 pacientes (7,5%) se indicó un efecto adverso grave que podría estar relacionado con omalizumab. Se discontinuó el tratamiento en 19 pacientes (12%) debido a estos efectos secundarios. El número de efectos adversos fue aún menor en la serie italiana<sup>25</sup>, siendo globalmente del 6,7% (9 pacientes). Los más frecuentes fueron artralgias (3 pacientes), cefaleas (2 pacientes) y reacción local en el lugar de la inyección (2 pacientes). Sólo un paciente presentó un efecto adverso grave (reacción local en el punto de la inyección) que obligó a su suspensión. En la serie de nuestro país<sup>26</sup> se encontraron efectos secundarios en un total de 30 pacientes (11,4%), siendo los más comunes artralgias y cefaleas. No se observaron efectos adversos graves. Como dato importante se describió que estos efectos adversos disminuyeron a lo largo del tiempo (8,4% al año, 2,7% a los 2 años de tratamiento). Se suspendió el tratamiento en 7 pacientes (2,6% del total). Datos similares se recogieron en la serie de seguimiento a cuatro años<sup>29</sup> con un total de 7 pacientes (11,6%) con efectos adversos, siendo nuevamente los más frecuentes las cefaleas, artralgias y reacción local en el lugar de la inyección. Otros autores no destacan ningún efecto indeseable en 4 años de tratamiento o sólo efectos locales en el lugar de inyección como en la experiencia israelí<sup>45</sup> y alemana<sup>23</sup>.

A finales de 2010, la Agencia Europea del Medicamento modificó la ficha técnica del omalizumab debido a que en ensayos clínicos controlados y estudios observacionales se registró un incremento de eventos arteriales y tromboembólicos en los pacien-

tes tratados con omalizumab. Estos incluyeron infarto, ataques isquémicos, angina inestable y muerte cardiovascular. Sin embargo, todavía no se ha encontrado ninguna asociación causal entre estos eventos y el uso de omalizumab.

La FDA está evaluando los resultados provisionales de seguridad de un estudio en curso con omalizumab que sugiere un mayor número de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares en el grupo con tratamiento activo comparado con el grupo control. El EXCELS<sup>46</sup> es un estudio observacional de alrededor de 5.000 pacientes tratados con omalizumab y unos 2.500 pacientes control seguidos durante 5 años. Su objetivo principal es evaluar el perfil de seguridad a largo plazo. Los datos provisionales sugieren un aumento en la cardiopatía isquémica, arritmias, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, trastornos cerebrovasculares y eventos trombóticos y tromboembólicos en los pacientes tratados con omalizumab con respecto al grupo control. En un estudio reciente de revisión de 293.783 eventos trombóticos arteriales, 2.274 de ellos se asociaron a pacientes asmáticos que recibían medicación. Omalizumab (n=222) fue el segundo tratamiento asociado a procesos trombóticos arteriales después de los glucocorticoides inhalados<sup>47</sup>.

## ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

Dentro de la Unión Europea, el coste anual del tratamiento del asma es de aproximadamente 17,7 mil millones de euros, que en su mayor parte se debe a bajas laborales (9,8 mil millones de euros). La mayoría de los costes se atribuyen a pacientes con asma mal controlada<sup>48</sup>.

En España, de acuerdo con el estudio ASMA-COST<sup>49</sup> el coste sería de 3.022 millones de euros al año, atribuyéndose el 50 % a costes indirectos y la otra mitad a costes directos derivados de los gastos por procedimientos diagnósticos, hospitalización y farmacia.

Los estudios fármaco-económicos son, a día de hoy, un elemento imprescindible a la hora de valorar la introducción de nuevos procedimientos diagnósticos y tratamientos en la cartera de servicios ofertados por los sistemas de salud. La incorporación prácticamente diaria de nuevos procedimientos diagnósticos y fármacos, con costes cada vez más elevados, obliga a los gestores de los sistemas de salud a pronunciarse de manera contundente y clara sobre la conveniencia o no de incorporar estas novedades a las prestaciones sanitarias, así como a determinar para cada país los lí-

mites monetarios para poderse permitir incrementos en los servicios sanitarios que se ofertan.

La introducción del concepto de AVAC, o años de vida ajustados por calidad de vida (en inglés QALY o quality-adjusted life year), ha permitido objetivar estos costes y determinar la cuantía que cada país puede gastar en conseguir un AVAC (100.000 dólares para Estados Unidos, 30.000 libras esterlinas para Gran Bretaña, 30.000 € para España ...)<sup>50</sup>. Este procedimiento ha permitido incluso planificar sistemas globales de salud como en el caso de Oregón (USA)<sup>51</sup>.

La aparición de omalizumab en el año 2002 y su posterior aprobación por la Agencia Europea del Medicamento<sup>52</sup>, así como su inclusión en GINA<sup>53</sup> y GEMA<sup>54</sup> para el tratamiento del asma grave mal controlada ha supuesto, como así lo ha reconocido recientemente la guía NICE<sup>55</sup>, el avance más revolucionario en el tratamiento del asma en los últimos veinte años.

Sin embargo, el coste del fármaco y el alto porcentaje de asmáticos en los que se podría aplicar, determinaron desde el primer instante reticencias entre los gestores de los sistemas de salud por la posibilidad, como así se ha podido comprobar<sup>56</sup>, de incrementar el gasto farmacéutico. Esto condicionó distintas actitudes en los países del mundo occidental. Efectivamente, en Estados Unidos la guía NAEPP<sup>57</sup> recomienda su uso desde el estadio de asma moderado no controlado, mientras que en el continente europeo esta recomendación se relega a los estadios de asma grave no controlado.

## Estudios de fármaco-rentabilidad

Existen parámetros que podrían ser útiles para evaluar la efectividad del tratamiento (evolución del FEV<sub>1</sub>, FeNO, eosinofilia) pero de los que es difícil extraer conclusiones fármaco-económicas. Sin embargo, existen otros cuyas variaciones son fácilmente aplicables como coeficiente regulador a la hora de calcular el coste por AVAC conseguido, estos son:

### 1.- Costes directos:

- Ingresos hospitalarios y consultas a servicios de urgencia.
- Corticodependencia perenne o frecuente.
- Calidad de vida.
- Efectos secundarios de la medicación.
- Evaluación global y efectividad del tratamiento (criterios GETE).
- Mortalidad.
- Coste de la medicación.

2.- Costes indirectos de la desestabilización de la enfermedad:

- Bajas laborales.
- Ausencias escolares.
- Disminución de la rentabilidad laboral.

La mayoría de los estudios de farmacoeconomía sobre omalizumab centran sus resultados en la repercusión sobre costes directos de la enfermedad. Sólo un estudio holandés reciente<sup>58</sup> incorpora para el cálculo del coste por AVAC el número de días de trabajo perdidos.

En el ámbito europeo, hay cuatro trabajos publicados sobre los que se basan los estudios de efectividad y rentabilidad de omalizumab. Estos son el estudio INNOVATE (adultos y adolescentes)<sup>11</sup>; el estudio IA-05 (niños)<sup>59</sup> y los estudios EXALT y APEX en adultos y adolescentes<sup>60</sup>.

La premisa inicial es el coste del tratamiento (un vial de 150 mg cuesta 436,99 €). Teniendo en cuenta la variabilidad de la posología, la dosis administrada, que oscila entre un mínimo de 75 mg cada 4 semanas hasta un máximo de 600 mg cada 2 semanas, el gasto anual del paciente oscila entre 5.243,88 y 41.951,04 euros. Considerando los datos poblacionales del estudio INNOVATE<sup>11</sup> que describió una IgE media de  $197 \pm 145$  UI/mL podemos estimar que la mayoría de los tratamientos oscilarán entre 300 mg de omalizumab cada 4 semanas (10.487,76 € anuales) y 300 mg cada 2 semanas (20.975,52 € anuales). El coste medio sería de, aproximadamente, 16.800 € a los que habría que sumar el de la administración y vigilancia.

Pero a este valor total hay que aplicarle la reducción monetaria que supone la mejoría en la calidad de vida (estimada por AQLQ 14<sup>11</sup> o EQ-5D<sup>61</sup>), el control del asma (ACT, QoL), la percepción de mejoría (GETE, incluyéndose como respondedores sólo los 3 y 4), la disminución de ciclos de corticoides, la reducción de ingresos hospitalarios (en el año previo, 20% en asma grave)<sup>11</sup>, de consultas a urgencias y consultas no programadas al médico de familia o especialista y el coste de la mortalidad relacionada con asma grave, con cifras muy variables estando el extremo superior en la revisión de Watson y cols<sup>62</sup> y los datos ofrecidos por De Vries y cols<sup>63</sup> como límite inferior.

Los estudios asumen que el tratamiento será suprimido en un 20-30% de los casos por no objetivar mejoría<sup>64</sup>.

## Estudios de referencia

Oba y cols<sup>65</sup> estimaron en 523 \$ el coste por día

adicional de buen control asmático y en 378 \$ / día para alcanzar una mejora de al menos 0,5 puntos en la escala de calidad de vida para asmáticos. Los autores concluyen que, desde un punto de vista farmacoeconómico, sería preferible utilizar omalizumab en pacientes con asma alérgico mal controlados a pesar de recibir todos los tratamientos posibles. Sería costo-efectivo si se tratara a pacientes no fumadores que son hospitalizados anualmente 5 o más veces, o bien más de 20 días al año, a pesar de recibir todos los tratamientos que estén indicados.

Dewilde y cols<sup>56</sup> estiman el coste-efectividad de omalizumab en 56.091 € / QALY. El estudio asume que un 1-3% de las exacerbaciones tienen como resultado la muerte y que la reducción de la mortalidad, parámetro no utilizado hasta ahora en los estudios fármaco-económicos, sería paralela a la reducción de las exacerbaciones.

Dal Negro y cols<sup>66</sup> demuestran que la adición de omalizumab mejora tanto el control del asma como la calidad de vida relacionada con la salud de manera progresiva y significativa.

Aunque el uso de fármacos y los costes de la atención hospitalaria se redujeron significativamente, se observó un incremento de 450 € en los costes mensuales totales debido al omalizumab. Sin embargo, cuando se consideraron los beneficios para la salud, este aumento de costos se traduce en una ratio coste / utilidad incremental de 23.880 € por año de vida ajustado por la calidad adquirida, lo cual es una cifra bastante favorable y conveniente en términos de la disposición a pagar por los beneficios de salud de los países industrializados. En este estudio, se concluye que la incorporación de 36 meses de tratamiento adicional con omalizumab mejoró constantemente todos los resultados clínicos en pacientes asmáticos difíciles de tratar.

Floortje van Nooten y cols<sup>67</sup> publicaron que, en el año previo al tratamiento con omalizumab, la tasa de exacerbaciones por persona fue 3,39 frente a 1,07 en el año de tratamiento. El estudio farmacoeconómico ajustado por calidad adicionales (AVAC) mostró un coste de 38.371 € / QALY. Utilizando los resultados de los ensayos clínicos INNOVATE<sup>11</sup> y el uso de los recursos actuales, la relación anterior era de 34.911 € / QALY, similar a la proporción de observación. Al igual que en todos los estudios observacionales, la principal limitación es la obtención de datos completos y precisos. Los autores concluyen que la experiencia en ensayos clínicos con omalizumab demuestra un menor número de exacerbaciones, siendo el tratamiento de elección en el asma alérgica grave no controlada, teniendo una relación coste-efectividad atractiva.

## Cambio en la recomendación NICE

Qué ha sucedido para que de la afirmación publicada en la editorial de Thorax en enero de 2013: Omalizumab: "NICE to USE you, to LOSE you NICE"<sup>68</sup> (para hacerle cómodo su uso, mejor olvide la NICE) pasemos a la recomendación actual de abril 2013<sup>58</sup>.

El comité de NICE ha valorado como muy favorables una serie de factores moduladores del coste como son:

- 1.- La disminución de los ingresos hospitalarios, el descenso de la toma de glucocorticoides orales de forma continua o al menos de los que precisan cuatro ciclos en el último año.
- 2.- La disminución de los efectos adversos de los glucocorticoides.
- 3.- El riesgo vital de una exacerbación asmática en un paciente con asma grave persistente con cifras de incidencia media entre las ofrecidas por De Vries<sup>63</sup> y Watson<sup>62</sup>.
- 4.- La mejora que proporciona omalizumab en la calidad de vida, expresando su preferencia por el test EQ-5D, como un dato que influye en la rentabilidad farmacoeconómica.
- 5.- La conclusión principal es que añadir omalizumab a pacientes asmáticos graves no controlados con ingresos previos, corticodependencia continua o en tandas de al menos cuatro al año, tanto adultos como niños mayores de 6 años, genera una mejoría en la calidad de vida, previene las exacerbaciones y disminuye los ingresos, los efectos adversos de los glucocorticoides y el riesgo de muerte por asma, siendo por tanto asumible su coste económico ya que supone 23.200 libras por AVAC.

## Nuestra experiencia

En un estudio con 46 pacientes con asma grave persistente no controlado seguidos durante un año, tras el análisis de costes y recogiendo datos sobre número de exacerbaciones, ingresos, mejoría en calidad de vida (mini aQLQ), percepción de eficacia (criterios GETE) y ahorro en medicación, concluimos una ganancia de 22.395 euros por AVAC<sup>69</sup>.

## OMALIZUMAB EN LAS GUÍAS DE TRATAMIENTO

En los últimos años, se han publicado múltiples normativas y guías de práctica clínica sobre el asma bronquial en los ámbitos internacional, nacional y re-

gional. Probablemente, en términos de farmacoterapia, la introducción de omalizumab en los esquemas de tratamiento escalonado del asma, ha sido la novedad más remarcable.

Todas las guías utilizan de forma prácticamente unánime el concepto de control del asma como un abordaje más completo de lo que era el manejo de la enfermedad basado en la gravedad. Aunque el manejo farmacológico sigue basándose en la terapia escalonada.

Las guías internacionales con mayor difusión son la GINA<sup>53</sup> (Global Initiative for Asthma), NAEPP<sup>57</sup> (guía del panel de expertos americanos del National Asthma Education and Prevention Program) y la normativa conjunta de la BTS/SIGN<sup>70</sup> (British Thoracic Society y Scottish Intercollegiate Guidelines Network). En España, disponemos de la GEMA<sup>54</sup> (Guía Española de Manejo del Asma). Por último, el Documento de Consenso sobre Asma Bronquial en Andalucía de Neumosur<sup>71</sup> y el Proceso Asistencial Integrado Asma<sup>72</sup> editado por la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía.

En el asma pediátrica, las normativas GINA<sup>53</sup>, NAEPP<sup>57</sup>, BTS/SIGN<sup>70</sup> y GEMA<sup>54</sup> son las de referencia, además de los documentos de consenso ICON<sup>73</sup> (International consensus on pediatric asthma), PRACTALL<sup>74</sup> (Practicing Allergology) y SENP<sup>75</sup> (Sociedad Española de Neumología Pediátrica).

Como normal general, todos los documentos referidos sitúan a omalizumab en el tratamiento escalonado de forma similar, como terapia del asma grave no controlada en la que se demuestra una etiología alérgica, con afectación funcional pulmonar e historial previo de exacerbaciones, habiendo utilizado el resto de medicación controladora a dosis máximas. Por otro lado, todas las guías señalan la necesidad de que omalizumab debe ser indicado y supervisado por médicos expertos en unidades preparadas para identificar y tratar reacciones anafilácticas. La tabla 4 refleja a qué nivel del tratamiento se incluye omalizumab en las distintas guías.

Comenzando por las normativas internacionales más extendidas, la GINA<sup>53</sup>, en su última actualización de diciembre de 2012, posiciona omalizumab como tratamiento del asma grave mediado por alergia, con niveles elevados de IgE, no controlado con dosis elevadas de glucocorticoides inhalados, en niños mayores de 5 años, adolescentes y adultos. Se sitúa en el escalón 5 del tratamiento, como opción de tratamiento controlador a la misma altura que los glucocorticoides orales administrados de forma continua. La NAEPP<sup>57</sup> no ha tenido actualizaciones desde el año 2007 y por tanto se mantiene situado en

Tabla 4: Comparativa de omalizumab en los distintos documentos

Guía (cita bibliográfica)	Escalón (máximo)	Nivel de evidencia	Incluido en algoritmo	Incluido en edad 6-12 años	Previo a glucocorticoides orales continuos
GINA (53)	5 (5)	B	SI	SI	SI
NAEPP (57)	5 (6)	B	SI		SI
BTS/SIGN (70)		1 <sup>*</sup> (1 <sup>++</sup> 6-12 años)	NO	SI	SI
GEMA (54)	5 (6)	A	SI	NO	SI
NEUMOSUR (71)	5 (6)		SI	NO	SI
PAI ASMA (72)	5 (6)	A	SI	SI	SI
ICON (73)	3-4 (5)	B	SI	SI	SI
PRACTALL (74)			NO	NO	NO
SENP (75)	6 (6)		SI	NO	NO

el escalón 5 junto con dosis altas de glucocorticoides inhalados y agonistas beta-dos de acción prolongada, antes de la indicación de glucocorticoides orales tomados de forma regular, y en el escalón 6. Esta es, quizás, la normativa que especifica de forma más clara en texto y algoritmos la indicación de omalizumab antes del inicio del tratamiento con glucocorticoides orales de forma regular. La guía de la BTS/SIGN<sup>70</sup> se encuentra actualizada a fecha enero de 2012. En ella, se sitúa dentro del escalón 5 (el máximo), con la indicación de asmáticos mayores de 6 años en tratamiento con dosis máximas de glucocorticoides inhalados + agonistas beta-dos de acción prolongada, con función pulmonar alterada y exacerbaciones frecuentes, en los que la alergia se considera como causa importante de su asma. No se encuentra reflejado en el algoritmo de tratamiento. Recientemente, en abril de 2013, se ha publicado una guía de valoración de tecnología sobre omalizumab por parte de NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en la que recomienda textualmente que se use en asma mediada por IgE persistente grave, en pacientes mayores de 6 años, que precisen corticoterapia oral continua o frecuente (4 o más ciclos en el último año)<sup>55</sup>.

La GEMA<sup>54</sup>, publicada en 2009, coloca a omalizumab en el escalón 5 del tratamiento escalonado del adulto, concretamente en casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de glucocorticoides inhalados y agonistas beta-dos de acción prolongada, antes del tratamiento con glucocorticoides orales. En el

asma en edad pediátrica, aparece recomendado tras los glucocorticoides orales en mayores de 12 años, en el escalón 6.

El documento de consenso sobre asma bronquial en Andalucía de Neumosur<sup>71</sup> de mayo de 2009, establece la indicación de omalizumab en el escalón 5, en asmáticos mayores de 12 años no controlados a pesar del uso correcto de glucocorticoides inhalados y agonistas beta-dos de acción prolongada a dosis altas, con IgE total entre 30 y 700 IU/ml y positividad de las pruebas alérgicas cutáneas o IgE específica para al menos un aeroalérgeno perenne. La indicación y cálculo de dosis hasta niveles de IgE de 1500 UI/ml no aparece porque en la fecha de publicación del documento aún no se contemplaba dicha indicación. El PAI<sup>72</sup> asma del año 2012, establece la indicación en el escalón 5 del tratamiento, en asma alérgica que presente tests cutáneos positivos o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes, función pulmonar reducida ( $FEV_1 < 80\%$  del teórico) así como síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar glucocorticoides inhalados y agonistas beta-dos de acción prolongada a dosis altas.

Respecto a las normativas pediátricas, en general asumen las indicaciones que se han reseñado en las guías GINA<sup>53</sup>, BTS/SIGN<sup>70</sup> y PAI asma<sup>72</sup>. Ello se debe a que el resto de guías locales e internacionales no incluyen indicaciones en niños menores de 12 años, pues su fecha de publicación es anterior

a la indicación aprobada de tratamiento para esa edad. El documento de consenso ICON<sup>73</sup> lo refleja en los escalones 3, 4 y 5, con las mismas indicaciones que GINA<sup>53</sup>. La guía PRACTALL<sup>74</sup> lo menciona en el texto de farmacoterapia con la indicación de pacientes de 12 o más años de edad con asma alérgica grave y sensibilidad demostrada a alérgenos inhalados mediada por IgE. La BTS/SIGN<sup>70</sup> menciona que omalizumab en niños de 6-12 años usado en asma moderado a grave reduce significativamente las exacerbaciones como terapia añadida a los glucocorticoides inhalados, agonistas beta-dos de acción prolongada y antileucotrienos. El consenso SENP<sup>75</sup> sitúa omalizumab en el escalón 6, tras los glucocorticoides orales. Finalmente, el PAI asma<sup>72</sup> establece la indicación de omalizumab en niños entre 6-12 años, con asma alérgica grave persistente, con tests cutáneos positivos o estudio in vitro positivo a aeroalérgenos perennes, con síntomas frecuentes y exacerbaciones graves, a pesar del tratamiento de fondo con glucocorticoides inhalados y agonistas beta-dos de acción prolongada.

## OTRAS INDICACIONES

Si nos atenemos a la ficha técnica, omalizumab está indicado para mejorar el control del asma en adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad) cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica persistente grave que presentan tests cutáneos positivos o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes y con función pulmonar reducida ( $FEV_1 < 80\%$  del teórico) así como síntomas frecuentes durante el día, o despertares por la noche, y que han presentado múltiples exacerbaciones graves documentadas, a pesar de utilizar glucocorticoides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta-dos inhalado de larga duración.

Con respecto a la anterior revisión del Grupo de Trabajo de Asma de Neumosur sobre el tratamiento con omalizumab, quizás la novedad más importante sea la ampliación de su indicación a niños por encima de 6 años<sup>5</sup>. En este caso, las evidencias no parecen ser tan uniformes como las que se tienen en los adultos.

Recientemente, Pérez de Llano y cols<sup>27</sup> han confirmado la eficacia de omalizumab en 29 pacientes «no atópicos» en los cuales la GETE, el ACT, el número de exacerbaciones y la función pulmonar mejoraron significativamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas con los 266 pacientes con pruebas cutáneas positivas que habían sido tratados con el fármaco. Si bien, a fecha de hoy, la experiencia

española es la serie más numerosa, son necesarios más estudios que confirmen estos resultados y permitan finalmente autorizar su indicación en este tipo de pacientes.

Además de en el asma alérgica, la IgE está implicada en la patogénesis de varias enfermedades que van desde la rinitis alérgica<sup>76</sup>, la urticaria crónica, las alergias alimentarias o la aspergilosis broncopulmonar alérgica. El tratamiento con omalizumab también puede ser eficaz como adyuvante al tratamiento con inmunoterapia<sup>77</sup>. Numerosos ensayos clínicos han mostrado que el omalizumab puede ser eficaz en otras entidades diferentes al asma, sin embargo la indicación del tratamiento con anti IgE en estos cuadros no está totalmente definida.

## Rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, poliposis

La IgE interviene en la patogenia de las rinitis tanto estacionales como perennes. Aunque la rinitis alérgica no suele ser una enfermedad grave, sí produce un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Varios ensayos clínicos en fase III han establecido la eficacia de omalizumab, tanto en la reducción de los síntomas como en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica estacional y perenne<sup>78,79</sup>.

Uno de los primeros ensayos doble ciego y controlados con omalizumab en rinitis alérgica fue el de Alderoth y cols<sup>80</sup>. Durante 8 semanas, comprobaron como el grupo de omalizumab tenía menos síntomas nasales, oculares, usaban menos medicación de rescate y era mejor la puntuación en el cuestionario específico de calidad de vida para rinoconjuntivitis. Estudios posteriores en rinitis alérgica estacional han confirmado los mismos resultados, empleando dosis de 150, 225, 300 o 375 mg de omalizumab de forma preestacional. Incluso en los casos en los que al año siguiente se les administró nuevamente la dosis del fármaco, se confirmó la seguridad y la eficacia del tratamiento, indicando la posibilidad de emplear omalizumab tanto de forma pre-estacional como co-estacional<sup>81</sup>.

Plewako y cols<sup>82</sup> llevaron a cabo un ensayo controlado con placebo en el que analizaron el efecto antiinflamatorio de omalizumab en 30 pacientes con rinitis alérgica estacional. El tratamiento se administró antes o al inicio de la estación polínica y se mantuvo durante todo el periodo estacional con una duración de 6 semanas. Se determinaron los niveles de eosinófilos en sangre periférica y en muestras de mucosa nasal obtenidas mediante biopsia. Ambos se encontraron disminuidos de manera significativa en

el grupo de tratamiento. La reducción de los eosinófilos se correlacionó con el descenso de los niveles de IgE libre ( $p=0,04$ ). El efecto de omalizumab fue rápido, consiguiéndose una reducción de los síntomas en los primeros 7 días de tratamiento<sup>83</sup>. Algunos autores han propuesto que un ciclo de 4 semanas de tratamiento administrado una semana antes del inicio de la estación polínica controlaría adecuadamente a los pacientes con rinitis alérgica estacional<sup>84</sup>.

En el caso de la rinitis alérgica perenne, hay estudios que obtienen resultados similares a los encontrados con la rinitis alérgica estacional. Hay mejoría de síntomas y menor uso de medicación. En el estudio SOLAR<sup>85</sup>, se comparó omalizumab con placebo en 405 pacientes con asma y rinitis alérgica perenne, obteniéndose mejoras en las puntuaciones de síntomas combinados de asma y rinitis, además de disminuir el número de exacerbaciones y el empleo de medicación de rescate nasal. En un análisis post-hoc<sup>86</sup> de los datos de este estudio, los autores concluyen que los pacientes que mayor beneficio clínico obtienen con omalizumab en relación a sus síntomas de asma son los que también mejoran en mayor grado de su rinitis.

Pero, a pesar de estos estudios positivos, la rinitis alérgica no es una indicación actual de tratamiento que figure en su ficha técnica.

Varios estudios han explorado la posibilidad de añadir omalizumab al tratamiento con inmunoterapia específica para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional<sup>87,88</sup>. En todos se demuestra que el tratamiento combinado es superior en eficacia y seguridad al tratamiento sólo con inmunoterapia.

Los pacientes con asma y rinitis concomitante a menudo presentan más exacerbaciones y tienen más gasto relacionado con el tratamiento de su enfermedad que aquellos que tienen sólo asma. De acuerdo con las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud y la iniciativa ARIA<sup>89</sup> por las que se establece la necesidad de evaluar ambas afecciones en todos los pacientes y que el control de una de ellas conlleva el mejor control de la otra, la terapia anti IgE podría ser de utilidad en estos casos. Esta indicación no está todavía aprobada en nuestro país.

En algunos de los casos, como en el de Guglielmo y cols<sup>90</sup>, se prescribió el tratamiento con omalizumab en pacientes con asma grave que además presentaban poliposis nasal y, de forma sorprendente, se observó una gran mejoría clínica de esta, incluso llegando a recuperar el olfato.

Recientemente, se ha publicado un estudio<sup>91</sup> en 24 pacientes alérgicos y no alérgicos con poliposis nasal y asma bronquial en el que son randomizados

a recibir omalizumab o placebo durante 16 semanas. Si bien la serie tiene pocos casos, los autores encuentran una disminución significativa en el tamaño de los pólipos tanto endoscópicamente como en la valoración mediante tomografía computarizada (TC). El grupo tratado con omalizumab tuvo menos síntomas nasales y mejor puntuación en el cuestionario de calidad de vida.

Se ha demostrado que la poliposis nasal puede ocurrir también en pacientes no atópicos, por lo que la exposición a aeroalérgenos no sería un factor fundamental. En los pólipos de estos pacientes, se ha observado una elevación en las cifras de IgE que se ha relacionado con la actuación como superantígenos de las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*. La presencia de esta IgE monoclonal frente a enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* podría justificar la eficacia del tratamiento con omalizumab<sup>92</sup>. En un ensayo aleatorizado, aunque con una cifra de pacientes baja, este tratamiento se mostró efectivo para reducir los síntomas y el tamaño de los pólipos medido mediante rinoscopia e imágenes de TC<sup>93</sup>.

En cuanto a la rinosinusitis crónica, destacar un ensayo publicado en 2010 por Pinto y cols<sup>94</sup>, aleatorizado, comparado con placebo y doble ciego donde no se consiguió una mejoría de los síntomas significativa en pacientes tratados con omalizumab respecto a los enfermos del grupo control después de seis meses de terapia.

### Enfermedades dermatológicas

La IgE está implicada en la patogénesis de algunas afecciones dermatológicas. Sobre esta base, omalizumab se ha evaluado en casos de enfermedades resistentes al tratamiento convencional con glucocorticoides o antihistamínicos.

### Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica cutánea, caracterizada por la aparición de lesiones pruriginosas sobre todo en zonas de pliegues. Con frecuencia se asocia a rinitis alérgica y asma, teniendo los pacientes en la mayoría de los casos niveles elevados de IgE en sangre, si bien con un intervalo muy variable.

Su utilidad en el tratamiento de la dermatitis atópica se puso de manifiesto con una primera publicación, en la que se trataba un paciente de 41 años con dermatitis atópica grave y niveles de IgE de 7.340 UI/mL, con omalizumab a dosis máxima de 375 mg cada 2 semanas durante 12 semanas. Con esta pauta



de tratamiento se consiguió respuesta completa de las lesiones cutáneas sin que se observaran efectos adversos<sup>95</sup>. Posteriormente, se procedió a un estudio piloto de 11 pacientes con dermatitis atópica grave y cifras de IgE superiores a 1.000 UI/mL que recibieron 10 dosis intermedias de 150 mg de omalizumab por vía subcutánea cada 2 semanas. Se observó respuesta excelente en 2 pacientes y buena en 4 pacientes, mientras que 3 casos permanecieron estables y 2 empeoraron. Con estos resultados, los autores concluyen que omalizumab, incluso a dosis bajas, puede ser útil en la dermatitis atópica severa y aconsejan realizar ensayos clínicos más amplios para establecer la dosis óptima y grado de eficacia del tratamiento<sup>96</sup>.

En cuanto a la posología más adecuada, se ha publicado un estudio piloto de 21 pacientes con dermatitis atópica y asma que recibieron entre 150-300 mg subcutáneos de omalizumab cada 2 semanas. Cuando se ajustó la dosis del fármaco a la gravedad y extensión del proceso, todos los pacientes mostraron mejoría clínica y estadística en los índices de gravedad clínica de la dermatitis atópica ( $p < 0,00052$ ) que se mantuvieron tras 9 meses de seguimiento, sobre todo en aquellos pacientes que presentaban niveles de IgE normales o por encima de 700 UI/mL<sup>97</sup>.

De todas formas, la eficacia de omalizumab en esta patología no está completamente demostrada, todos los estudios son observacionales y existe controversia sobre la dosis a administrar<sup>98</sup>. Es posible que en la patogénesis de la dermatitis atópica participen otros mecanismos además de la IgE y esto explique en parte los resultados dispares obtenidos. En un trabajo reciente realizado en 10 pacientes con dermatitis atópica refractaria no todos mejoran, sólo 2 lograron una gran mejoría con reducción de la afectación en más de un 50% en dos meses y otros 5 mostraron una mejoría satisfactoria. Los autores postulan que dado el alto coste del tratamiento se debería ofrecer solamente a los pacientes con enfermedad refractaria<sup>99</sup>. Dada la escasa información disponible, el posicionamiento del omalizumab en la dermatitis atópica necesita ser estudiado con mayor profundidad, sobre todo en los casos con niveles bajos de IgE.

### Urticaria crónica

Aunque la patogénesis de la urticaria crónica no es conocida completamente, en su desarrollo aparecen fenómenos autoinmunes en al menos el 50% de los casos. Lo más habitual es la aparición de anticuerpos IgG frente a la subunidad  $\alpha$  del receptor de la IgE y menos frecuente frente a la propia IgE<sup>100</sup>. Estos anticuerpos se unen a la subunidad  $\alpha$  del receptor

de alta afinidad para la IgE en la superficie celular, lo que produce la degranulación de los basófilos y mastocitos cutáneos. Aunque el mecanismo de acción de omalizumab en la urticaria crónica no está totalmente aclarado, dado que omalizumab disminuye los niveles de IgE y el número de receptores de alta afinidad en la superficie celular, es posible que en los pacientes con estos anticuerpos IgG frente a la subunidad  $\alpha$  podría ser útil el bloqueo de la IgE y la disminución de los receptores  $\alpha$  en la superficie celular, lo que evitaría la degranulación de los mastocitos cutáneos. En este sentido, hay publicadas series de casos en los que los resultados son dispares, no existiendo mejoría uniforme en todos los casos<sup>101,102</sup>. Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico fase III, randomizado, doble ciego en el que se analiza el efecto de omalizumab en pacientes con urticaria crónica no controlados con el tratamiento con antihistamínicos. Se administraron dosis de 75, 150 o 300 mg frente a placebo cada 4 semanas durante un periodo de 16 semanas. La variable de eficacia fue el descenso en la puntuación de síntomas de prurito semanal cuyos valores van de 0 a 21, siendo los valores más altos los de mayor sintomatología. Se produjo un descenso en dicha puntuación con todas las dosis:  $-5,9 \pm 6,5$  en el grupo de 75 mg ( $p = 0,46$ );  $-8,1 \pm 6,4$  en el grupo de 150 mg ( $p = 0,001$ ) y  $-9,8 \pm 6,0$  en el grupo de 300mg ( $p < 0,001$ ). Solo fueron significativas las diferencias en los grupos tratados con dosis más altas, y aunque la frecuencia de efectos secundarios fue baja, aparecieron el doble en el grupo tratado con 300 mg que con placebo (6% frente a 3%)<sup>103</sup>. Los propios autores afirman que el número de pacientes analizados en este estudio es insuficiente para poder extraer conclusiones definitivas en cuanto a la seguridad y para establecer omalizumab como un tratamiento válido en la urticaria crónica. Aunque quizás el tratamiento se deba considerar en pacientes con síntomas graves, como indican Song y cols<sup>104</sup>, por la eficacia en inducir remisiones prolongadas.

### Alergia alimentaria

Las reacciones de hipersensibilidad a la ingestión de alimentos afectan a un 3-4% de la población, siendo mayor la prevalencia en niños. El riesgo mayor es el de la aparición de reacciones de anafilaxia. En Estados Unidos, este tipo de reacciones causa entre 50-100 muertes al año. Los tratamientos recomendados para esta tipo de reacciones son los preventivos y tener acceso rápido a adrenalina inyectable vía subcutánea. El problema es que en muchas ocasiones la ingesta se produce de forma inadvertida.

Savege y cols<sup>105</sup> llevaron a cabo un pequeño estudio con 14 niños con alergia a cacahuets y comprobaron como al cabo de 8 semanas de tratamiento había un aumento significativo en el umbral de la cantidad de alimento necesaria para provocar la aparición de síntomas. *In vitro*, demostraron como en 5 pacientes se consiguió una atenuación completa en la liberación de histamina por los basófilos y en 9 casos se multiplicó por 10 la dosis de alérgeno necesaria para producir la máxima liberación de histamina. No hubo cambios en el tamaño del habón en las pruebas cutáneas, lo que indica que el tratamiento con omalizumab en la alergia alimentaria produce una respuesta temprana debido a la inhibición de la liberación de mediadores en los basófilos y no en los mastocitos.

Trabajos previos<sup>106</sup> ya habían comprobado como la administración de 450 mg de omalizumab por vía subcutánea hacían que el umbral de la dosis ingerida en el test de provocación oral con cacahuets se multiplicara por 3, pasando de 178 mg a 2.805 mg ingeridos. Estos resultados indican que, si bien con el omalizumab no hay una protección completa, si muestran como la dosis a ingerir para la aparición de reacciones graves sea muy superior a aquella que puede ocurrir de forma inadvertida, disminuyendo el riesgo de reacciones anafilácticas. Esta hipótesis se intentó aclarar en un ensayo clínico fase II posterior pero lamentablemente hubo que finalizarlo precozmente por la aparición de 2 reacciones anafilácticas en las pruebas de provocación antes de la administración del fármaco, de tal forma que sólo lo concluyeron 14 pacientes y por lo tanto no pudieron alcanzarse los objetivos del estudio<sup>107</sup>.

En definitiva, los ensayos clínicos con omalizumab en pacientes con alergia a los alimentos muestran como resultado el logro de tolerancia a mayor cantidad de alérgeno en algunos pacientes durante la desensibilización. Cuando se utiliza como un tratamiento complementario durante los ensayos de inmunoterapia en pacientes con alergia a los alimentos y anafilaxia, omalizumab permite alcanzar más rápido la dosis más alta del alimento o de la inmunoterapia que ha de darse. Se necesitan ensayos multicéntricos mayores para confirmar los hallazgos anteriores, y para identificar subgrupos de pacientes que más se beneficiarían de omalizumab<sup>108</sup>.

### Inmunoterapia

El tratamiento con inmunoterapia consiste en la administración de extractos alérgicos a pacientes con enfermedades alérgicas con el objeto de producir un fenómeno de tolerancia. La vía convencional

de administración ha sido la subcutánea lo que en ocasiones puede provocar efectos adversos graves y anafilaxia. Por este motivo, se ha impulsado la investigación en otras vías de administración como la sublingual. El papel del omalizumab en la inmunoterapia pretende dos objetivos potenciales:

- 1.- prevenir o disminuir los efectos adversos de la vía subcutánea.
- 2.- aumentar la eficacia clínica de la inmunoterapia, tanto la administrada vía subcutánea como sublingual.

La administración de omalizumab previa al tratamiento<sup>109</sup> con inmunoterapia ha demostrado disminuir en 5 veces el riesgo de reacciones anafilácticas, permitiendo además alcanzar antes las dosis de mantenimiento. Por otra parte, el tratamiento previo con omalizumab permite administrar dosis mayores de inmunoterapia y alcanzar la dosis establecida más rápidamente, sobre todo en aquellos pacientes en los que no se puede alcanzar dicha dosis eficaz por aparición de reacciones adversas<sup>110</sup>.

De manera similar, y aunque no está aprobada, la administración de omalizumab puede ser un opción en pacientes con anafilaxia a veneno que no toleran dosis crecientes de alérgeno solo o tienen riesgo alto de desarrollar anafilaxia<sup>111</sup>.

La combinación de omalizumab e inmunoterapia iniciada 14 semanas antes de la estación polínica es más eficaz que la administración solo de inmunoterapia. Una posible explicación a este hallazgo sería el hecho de que el tratamiento anti-IgE no es alérgeno-específico y por lo tanto puede mejorar los síntomas de otros alérgenos diferentes a los que se están tratando con la inmunoterapia en pacientes con polisensibilizaciones<sup>112</sup>.

Hasta ahora, se han realizado cuatro ensayos clínicos, que han mostrado que la combinación de omalizumab e inmunoterapia es segura y clínicamente más efectiva que la inmunoterapia sola<sup>113</sup>.

### Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

El *Aspergillus fumigatus* es un hongo colonizante de la vía aérea responsable de una reacción de hipersensibilidad tipo I y III denominada ABPA. La gravedad de este cuadro es variable, desde exacerbaciones esporádicas a un cuadro crónico con insuficiencia respiratoria. El tratamiento se fundamenta en glucocorticoides sistémicos y en algunos casos antifúngicos como el itraconazol<sup>114</sup>. Es una complicación que afecta a pacientes con asma grave y la sufren hasta el 15% de los enfermos con fibrosis quística, en la que

hasta el 58% de los casos se encuentran colonizados por el hongo. Se han publicado algunas series de casos de pacientes asmáticos con ABPA en los que el tratamiento con omalizumab conseguía mejoría en parámetros subjetivos (síntomas) y objetivos ( $FEV_1$ ) y sobre todo suponía que la dosis de glucocorticoides orales necesarios para mantener el control de la enfermedad era menor<sup>116-118</sup> siempre series de pocos casos. De manera similar se publican series de algunos casos de pacientes con fibrosis quística, en los que la administración de omalizumab ofrece resultados prometedores<sup>117,118,119</sup> sin que se puedan extraer conclusiones definitivas.

El número de patologías en las que día a día aparecen series de casos en los que el omalizumab podría tener cabida va en aumento: síndrome de Churg Strauss y neumonía eosinófila crónica<sup>120-122</sup>, anafilaxia idiopática<sup>123</sup> o mastocitosis sistémica<sup>124</sup>.

En este breve repaso, hemos visto como hay efectos beneficiosos de omalizumab en patologías diferentes al asma, sin embargo, es importante precisar que la mayoría de estos trabajos son series de casos o estudios abiertos por lo que es necesario tener estudios randomizados, controlados para poder tomar decisiones basadas en evidencias de más peso. El futuro de omalizumab en otras indicaciones diferentes al asma es extenso y constituye un campo importante de investigación, sobre todo para aquellos pacientes con enfermedades crónicas graves que no responden a los tratamientos actuales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497.
2. Miller RA, Maloney DG, Warnke R, Levy R. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibody. *N Engl J Med* 1982; 306: 517-522.
3. Berger M, Shankar V, Bafai A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Am J Med Sci* 2002; 324: 14-30.
4. Rambasek TE, Lang DM, Kavuru MS. Omalizumab: where does it fit into current asthma management?. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 251-261.
5. Álvarez Gutiérrez FJ, Entrenas Costa LM, Pereira Vega A, Rodríguez Portal JA. Utilidad e indicaciones de Omalizumab en el asma bronquial. *Rev Esp Pat Tor* 2009; 21: 106-115.
6. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1828-1834.
7. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966-1973.
8. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: E36.
9. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody Omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254-261.
10. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-190.
11. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet 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: 309-316.
12. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson T, Walters E. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19; (2): CD003559.
13. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez J. Efficacy and safety of subcutaneous Omalizumab vs. placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma. *Chest* 2011; 139: 28-35.
14. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötval J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-638.
15. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, 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: 302-308.
16. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1210-1216.
17. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1285-1293.
18. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of Omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364: 1005-1015.
19. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154: 573-582.
20. Verma P, Randhawa I, Klaustermeyer WB. Clinical efficacy of Omalizumab in an elderly veteran population with severe asthma. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 346-350.
21. Molimard M, Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med* 2008; 102: 71-76.
22. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of Omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: a clinical experience update. *Respir Med* 2009; 103: 1098-1113.
23. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med* 2009; 103: 1725-1731.

24. Brusselle G, Michiëls A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009; 103: 1633-1642.
25. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of Omalizumab. *Respir Med* 2010; 104: 1410-1416.
26. Vennera MC, Perez de LLano L, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, González H, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry-some new approaches. *J Asthma* 2012; 49: 416-422.
27. Pérez de LLano L, Vennera MC, Alvarez FJ, Medina JF, Borderias L, Pellicer C, et al. Effects of Omalizumab in non-atopic asthma: results from a spanish multicenter registry. *J Asthma* 2013; 50: 296-301.
28. Barnes N, Menzie-Grow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, et al. Effectiveness of Omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real world study. *J Asthma* 2013; 50: 529-536.
29. Tzortatzaki E, Georgiou A, Kampas D, Lemessios M, Markatos M, Adamidi T, et al. Long-term Omalizumab treatment in severe allergic asthma: The South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25: 77-82.
30. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J, et al. Does Omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations?. Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest* 2013; 143: 398-405.
31. Eisner MD, Zazzali JL, Miller MK, Bradley MS, Schatz M. Longitudinal changes in asthma control with Omalizumab: 2-year interim data from the EXCELS Study. *J Asthma* 2012; 49: 642-648.
32. Chen H, Eisner MD, Haselkorn T, Trzaskoma B. Concomitant asthma medications in moderate-to-severe allergic asthma treated with Omalizumab. *Respir Med* 2013; 107:60-67.
33. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to Omalizumab, an Anti-IgE Antibody, in patients with allergic Asthma. *Chest* 2004; 125: 1378-1386.
34. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X.A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of Omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma* 2012; 49: 144-152.
35. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistence of response to Omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011; 66: 671-678.
36. Eisner MD, Yegin A, Trzaskoma B. Severity of Asthma Score Predicts Clinical Outcomes in Patients With Moderate to Severe Persistent Asthma. *Chest* 2012; 141: 58-65.
37. Strohner P, Korn S, Buhl R, Becher G. The recovery-ELISA a novel assay technique to monitor therapy with humanized antibodies: the example Omalizumab. *J Immunoassay Immunochem* 2013; 34: 83-93.
38. Korn S, Haasler I, Fiedner F, Becher G, Strohner P, Staatz A, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with Omalizumab. *Respir Med* 2012; 106: 1494-1500.
39. Steiss JO, Schmidt A, Nährlich I, Zimmer KP, Rudloff S. Immunoglobulin E monitoring and reduction of Omalizumab therapy in children and adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 77-81.
40. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 306-320.
41. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of Omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 788-797.
42. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 983-989.
43. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of antiimmunoglobulin E therapy with Omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 197-207.
44. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with Omalizumab. *Chest* 2009; 136: 507-518.
45. Rottem M. Omalizumab Reduces Corticosteroid Use in Patients with Severe Allergic Asthma: Real-Life Experience in Israel. *J Asthma* 2012; 49: 78-82.
46. Long AA, Fish JE, Rahmaoui A, Miller MK, Bradley MS, Taki HN, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: a cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 212-219.
47. Ali AK, Hartzema AG. Assessing the association between Omalizumab and arteriothrombotic events through spontaneous adverse event reporting. *J Asthma Allergy* 2012; 5: 1-9.
48. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sybille, Y. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. In: *European Lung White Book*. *Eur Respir J* 2003; 22: 869 16-25.
49. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C. Coste económico del tratamiento del asma en España: Estudio ASMACOST. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 481-486.
50. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of Omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy* 2010; 65: 1141-1148.
51. Eddy DM. Oregon's methods. Did cost-effectiveness analysis fail? *JAMA* 1991; 266: 2135-2141.
52. Informe EPAR EMEA. (EMA/H/C/000606, EMA/437062/2010 ) Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000606/WC500057293.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000606/WC500057293.pdf).
53. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [database on the Internet]. National Institutes of Health and National Heart, Lung and Blood Institute. 2012. Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
54. Área Asma de SEPAR. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Luzán 5, S. A. de Ediciones. Madrid; 2009. Disponible en URL: <http://gemasma.com>.
55. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Asthma(severe, persistent, patients aged 6+, adults) - omalizumab (rev TA133, TA201) [ID482]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Waver/110>.
56. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandström T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1765-1776.
57. NAEPP-EP3 2007. Nacional Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. Disponible en: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/)

- asthgdln.htm.
58. van Nooten F, Stern S, Braunstahl GJ, Thompson C, Groot M, Brown RE. Cost-effectiveness of omalizumab for uncontrolled allergic asthma in the Netherlands. *J Med Econ* 2013; 16: 342-348.
  59. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1210-1216.
  60. Barnes N, on behalf of the APEX study. Retrospective review of oral corticosteroid use in Omalizumab-treated severe allergic asthma patients in UK clinical practice. *Thorax* 2011; 66: A9.
  61. EQ-5D™ : a standardised instrument for use as a measure of health outcome. Disponible en : <http://www.euroqol.org/>.
  62. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med* 2007; 101: 1659-1664.
  63. de Vries F, Setakis E, Zhang B, van Staa TP. Long-acting beta2-agonists in adult asthma and the pattern of risk of death and severe asthma outcomes: a study using the GPRD. *Eur Respir J* 2010; 36: 494-502.
  64. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. New reports of serious and life-threatening allergic reactions (anaphylaxis). Oct. 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees-Meeting>
  65. 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: 265-269.
  66. Dal Negro RW, Tognella S, Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J Asthma* 2012; 49: 843-848.
  67. van Nooten F, Stern S, Braunstahl GJ, Thompson C, Groot M, Brown RE. Cost-effectiveness of omalizumab for uncontrolled allergic asthma in the Netherlands. *J Med Econ* 2013; 16: 342-348.
  68. Bush A, Pavord ID. Omalizumab: NICE to USE you, to LOSE you NICE. *Thorax* 2013; 68: 7-8.
  69. Levy Naón A. Estudio de eficacia de Omalizumab en una consulta monográfica de asma. Tesis Doctoral. Universidad de Málaga. 2011.
  70. BTS 2012. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. 2012. Disponible en: [www.sign.ac.uk/guidelines](http://www.sign.ac.uk/guidelines).
  71. Álvarez Gutiérrez FJ, Barchilón Cohen V, Casas Maldonado F, Entrenas Costa LM, Fernández Ruiz JS, García de Vinuesa Broncano G, et al. Documento de consenso sobre asma bronquial en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac* 2009; 21: 201-235.
  72. Proceso Asistencial Integrado Asma. Consejería de Salud y Bienestar Social. Junta de Andalucía. Sevilla, 2012. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/procesos>.
  73. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012 Aug; 67: 976-97
  74. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008 Jan; 63: 5-34.
  75. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 253-73
  76. Morjaria JB, Gnanakumaran G, Babu KS. Anti-IgE in allergic asthma and rhinitis: an update. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 1739-1747.
  77. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 274-280.
  78. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of Omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. *JAMA* 2001; 286: 2956-2967.
  79. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 160-167.
  80. Adelroth E, Rak S, Haahela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 253-259.
  81. Nayak A, Casale T, Miller SD, Condemi J, McAlary M, Fowler-Taylor A, et al. Tolerability of retreatment with Omalizumab, a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody, during a second ragweed pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 323-329.
  82. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, et al. The effect of Omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 68-71.
  83. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεpsilonRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 297-302.
  84. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Antiimmunoglobulin E treatment with Omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 408-416.
  85. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 19-43.
  86. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy* 2009; 64: 81-84.
  87. Klunker S, Saggat LR, Seyfert-Margolis V, Asare AL, Casale TB, Durham SR, et al. Immune Tolerance Network Group. Combination treatment with Omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 688-995.
  88. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. DUAL study group. Combination of Omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 271-279.
  89. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment,

- Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-476.
90. Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, Sacchi M, Tarantini F. Recalcitrant nasal polyposis: Achievement of total remission following treatment with Omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 19: 158-159.
  91. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 110-116.
  92. Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis-and eventually nasal polyps? *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 87-98.
  93. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 110-116.
  94. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Nacclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010; 48: 318-324.
  95. Forman SB, Garrett AB. Success of Omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεpsilonRI. *Cutis* 2007; 80: 38-40.
  96. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, et al. Lowdose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1223-1225.
  97. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of Omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 530-537.
  98. Fernández-Antón Martínez MC, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab paa el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 624-828.
  99. Kim DH, ParK KY, Kim BJ, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2012 Oct 22. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04438.x. [Epub ahead of print].
  100. Babu KS, Polosa R, Morjaria JB. Anti-IgE -- emerging opportunities for Omalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 765-777.
  101. Iyvanskiy I, Sand C, Francis ST. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012; 4: 19-26.
  102. Sabroe RA. Failure of Omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 127-129.
  103. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-935.
  104. Song CH, Stern S, Giruparajah M, Berlin N, Sussman GL. Long-term efficacy of fixed-dose Omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 113-117.
  105. Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, Macglashan DW, Saini SS, Wood RA. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in Omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1123-1129.
  106. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, et al. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 986-993.
  107. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A Phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (Omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1309-1310.
  108. Lieberman JA, Chehade M. Use of Omalizumab in the Treatment of Food Allergy and Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 78-84.
  109. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 134-140.
  110. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by Omalizumab. *Allergy* 2007; 62: 963-964.
  111. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 225-229.
  112. Hamelmann E, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U. From IgE to anti-IgE: where do we stand? *Allergy* 2002; 57: 983-994.
  113. Kopp MV. Role of immunomodulators in allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 792-797.
  114. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol* 2011; 84: 37-63.
  115. de Vrankrijker AM, van der Ent CK, van Berkhout FT, Stellato RK, Willems RJ, Bonten MJ, et al. Aspergillus fumigatus colonization in cystic fibrosis: implications for lung function? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1381-1386.
  116. Sastre I, Blanco J, Mata H, García F. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 145-147.
  117. Collins J, Devos G, Hudes G, Rosenstreich D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with Omalizumab. *J Asthma Allergy* 2012; 5: 65-70.
  118. Pérez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, Guallar J, Marin M, Asensio O, et al. Effects of Omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. *Thorax* 2011; 66: 539-540.
  119. Wong R, Wong M, Robinson PD, Fitzgerald DA. Omalizumab in the management of steroid dependent Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) complicating Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14: 22-24.
  120. Spina MF, Miadonna A. Role of Omalizumab in Churg-Strauss Syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 600-601.
  121. Pabst S, Tiyerili V, Grohe C. Apparent response to anti-IgE therapy in two patients with refractory "forme fruste" of Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2008; 63: 747-748.
  122. Kaya H, Gümüş S, Uçar E, Aydoğan M, Musabak U, Tozkoçaran E, et al. Omalizumab as a Steroid-Sparing Agent in Chronic Eosinophilic Pneumonia. *Chest* 2012; 142: 513-516.
  123. Demirtürk M, Gelincik A, Colakoğlu B, Dal M, Büyüköztürk S. Promising option in the prevention of idiopathic anaphylaxis: Omalizumab. *J Dermatol* 2012; 39: 552-554.
  124. Douglass JA, Carroll K, Voskamp A, Bourke P, Wei A, O'Hehir RE. Omalizumab is effective in treating systemic mastocytosis in a nonatopic patient. *Allergy* 2010; 65: 926-927.