

**Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de
OMALIZUMAB en Inducción de la Tolerancia
Oral a Alimentos en Pacientes Pediátricos de
Alto Riesgo**

**Elaborado por: Servicios de Pediatría y Farmacia del Hospital
Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**

**Aprobado por: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud – Región de Murcia
12 de mayo de 2017**

Código: CRFT/PRO/OIA/FIA/052017

Índice

1. Autores	3
2. Introducción e importancia clínica.....	4
3. Criterios Inclusión.....	6
4. Criterios exclusión.....	6
5. Esquema de tratamiento a emplear.....	7
6. Riesgos/beneficios.....	9
7. Costes implicados.....	9
8. Eficacia, seguridad y coste de omalizumab.....	10
9. Bibliografía.....	13

1. Autores

Dr. José Manuel Lucas Moreno

Sección Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica. Servicio de Pediatría HCUVA

Dra. Ana Moreno Salvador

Sección Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica. Servicio de Pediatría HCUVA

Dr. Manuel Sánchez-Solís de Querol

Jefe de Servicio de Pediatría HCUVA

Dr. Vicente Arocas Casañ

Servicio de Farmacia HCUVA

2. Introducción e importancia clínica.

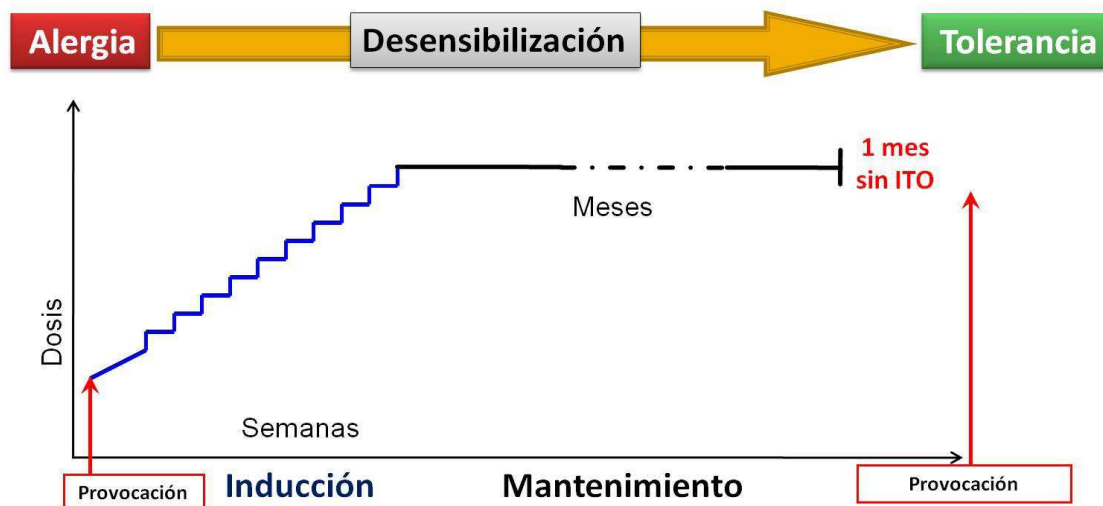
La alergia a alimentos en pacientes pediátricos tiene una prevalencia del 6-8%¹, y las más frecuentes son al huevo y a la leche. Si bien la mayoría de los pacientes desarrollarán tolerancia natural antes de los 6 años, un porcentaje entre el 10-20% de ellos no lo harán, mantendrán su alergia de por vida. Esto supone problemas de toda índole, sanitarios y asistenciales por ingestas accidentales o de alimentos ocultos, en restricciones sociales, calidad de vida del paciente y sus familiares, y en costes directos e indirectos. En los casos más graves la amenaza de sufrir anafilaxia que pongan en riesgo la vida hace que la simple evitación y la disponibilidad de adrenalina no sean suficientes para el manejo adecuado de esta patología.

Inducción Tolerancia Oral

Desde hace más de una década distintos grupos, han conseguido la desensibilización mediante distintos protocolos de **inducción de tolerancia oral** (ITO) a estos alimentos, comprobándose sus beneficios en un metanálisis reciente.² Su eficacia ha hecho que la ITO esté pasando del entorno de la investigación a la práctica clínica en aquellos centros preparados para ello.^{3,4} Los distintos aspectos de este cambio de paradigma en el tratamiento de la alergia a alimentos se describen en una reciente revisión de los autores de este informe.⁵

El protocolo consta de una *fase inicial de desensibilización con pauta rush* y con dosis semanales incrementales hasta conseguir llegar la dosis de 200 ml de LV o de 30 ml de clara de huevo, una vez conseguida la desensibilización se inicia la *segunda fase de mantenimiento* en la que el paciente mantiene la ingesta de la cantidad diaria alcanzada.

A partir de los 12 meses de mantenimiento, si las pruebas complementarias lo aconsejan, se pasaría a la *fase última de comprobación de tolerancia*, dejando el paciente de ingerir el alimento durante 1-2 meses con posterior exposición controlada para comprobar si se ha alcanzado la tolerancia. Al menos 1 de cada 3 se habrá hecho tolerante, ha dejado de ser alérgico, el resto podrán volver a ser desensibilizado y vuelven a iniciar la fase de mantenimiento durante 1 año más.



Eficacia de la ITO y Reacciones Adversas

El 80-90% de los pacientes alcanzan la desensibilización, el objetivo principal, e incluso un tercio de ellos se hacen tolerantes.

La mayoría de los pacientes (90%) tendrán síntomas durante la ITO, leves a moderados la mayoría pero hasta en un 10% esto pueden ser graves (por ejemplo anafilaxia), o problemas de menor magnitud (vómitos) pero que impiden conseguir la desensibilización en ese 10-20% de los casos que finalmente no alcanzan la desensibilización.⁶ Esto sucede más frecuentemente en quienes tienen antecedentes de anafilaxia o niveles muy elevados de IgE frente al alimento implicado, siendo precisamente estas las personas que más podrían beneficiarse de la desensibilización.

Reacciones Graves durante la ITO y su prevención

Para ese pequeño grupo de pacientes diferentes autores han recomendado el uso de un "paraguas" protector durante las fases iniciales, en las que las reacciones alérgicas IgE mediadas son más frecuentes, con el fin de evitar los incidentes más graves.^{7,8,9,10}

La disponibilidad de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE como el Omalizumab ha permitido su uso para prevenir estos efectos adversos - en particular la anafilaxia - en aquellos pacientes que debido a su grado de sensibilización o la gravedad de reacciones adversas anteriores tienen un riesgo particularmente alto.

Además de mejorar la seguridad del paciente, como tratamiento preventivo podría resultar en una eficacia mejorada, ya que permite alcanzar dosis suficientes para garantizar la desensibilización completa y la posible posterior tolerancia.

Por otra parte, en virtud de este tipo de protección contra la anafilaxia, se puede acortar el tiempo de la fase de escalada e incluso llegar a dosis más altas de probable mayor eficacia.¹¹

Igualmente se ha recomendado para conseguir alcanzar la desensibilización a quienes no iniciando la ITO con omalizumab sufren durante ella anafilaxia¹², y para la desensibilización conjunta a varios alimentos acortando los tiempos y costes asociados.¹³

3. Criterios de inclusión.

1. Paciente con un riesgo particularmente alto debido a su alta sensibilización (nivel IgE específica para LV o huevo de 5 o de 6 sobre el máximo de 6) o que han sufrido anafilaxia moderada a grave.
2. Paciente que no consigue los niveles de alimento que se consideran necesarias para garantizar la desensibilización una vez iniciado la ITO.
3. Paciente con alergia alimentaria múltiple tributario de desensibilización conjunta

4. Criterios de exclusión.

1. Aquellos que no puedan recibir omalizumab por reacciones adversas a este.
2. Los que no acepten el tratamiento con omalizumab.

5. Esquema de tratamiento a emplear.

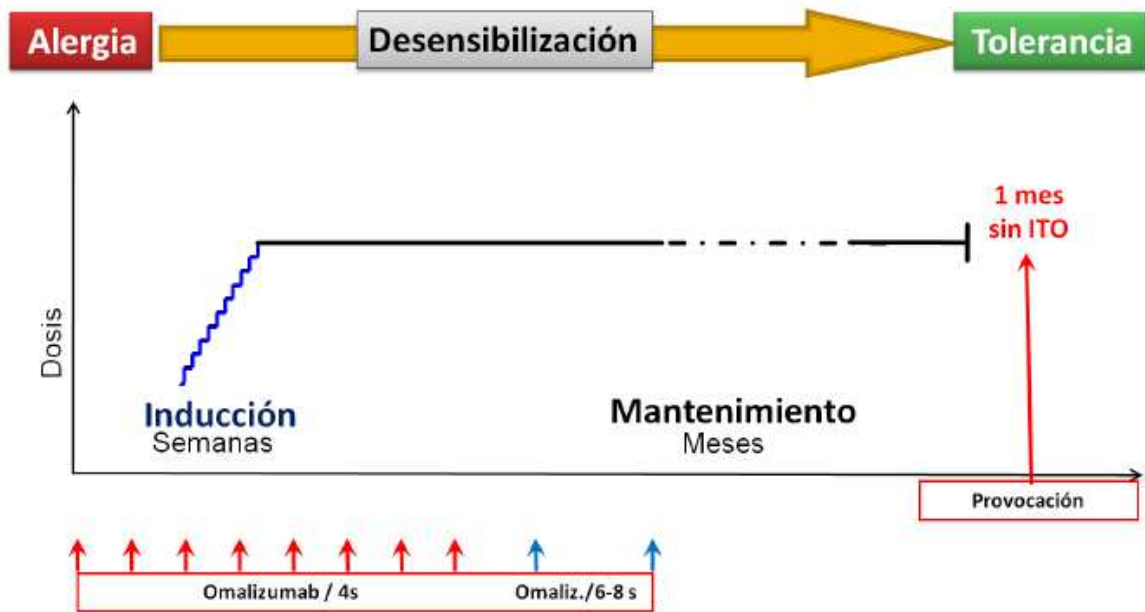
La dosis se establece de acuerdo a las instrucciones del fabricante en relación con el total de IgE y el peso del paciente. A este respecto, la dosis mínima es de 0.016 IU / kg / IgE (IU / ml) / 4 semanas, en dosis subcutáneas fraccionadas si es necesario.¹⁴

Al tener Omalizumab una vida media de 3-4 semanas¹⁵, se estima que se necesitan 9 semanas para alcanzar el efecto máximo, tanto la reducción de la IgE circulante como la disminución en la expresión de sus receptores. El período de cobertura posterior varía, pero corresponde al menos al intervalo requerido para alcanzar la dosis máxima de mantenimiento cesando la protección por completo en unas tres vidas medias (unas 12 semanas), coincidiendo este dato con la aparición de síntomas en algunos pacientes tras 3-4 meses de cesar el tratamiento preventivo con Omalizumab. Es por esto que se recomienda este tratamiento incluyendo no solo la fase de escalada sino los primeros meses de la fase de mantenimiento¹⁶, y posteriormente su cese gradual bien ampliando el intervalo de tiempo o la dosis, resultando en una prolongación de la acción protectora sin incurrir en importantes incrementos de costos.

Administración

Las dosis se administran en las semanas 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 34 y 42.

La primera fase la desensibilización, de escalada, comienza la 9ª semana desde la primera dosis (una semana tras la 3ª dosis), mediante el mismo protocolo que los pacientes que no reciben omalizumab: una pauta rush de dos días seguidos y escalada las siguientes 9 semanas en el hospital hasta conseguir alcanzar la dosis de mantenimiento.



Durante estas 10 semanas se mantiene la administración de Omalizumab, así como los primeros tres meses de mantenimiento, iniciando a partir de entonces su suspensión paulatina aumentando el intervalo de tiempo de administración en un 50% entre dosis durante dos dosis más, intentando evitar fallo en la desensibilización ya conseguida y, de producirse este, sea con la clínica más leve posible.

El paciente seguirá recibiendo las dosis diarias de alimento alcanzadas ya sin Omalizumab, siguiendo el mismo protocolo que el resto de los pacientes en ITO.

6. Riesgos/beneficios.

Estos anticuerpos pueden causar efectos secundarios siendo los más importantes reacciones inflamatorias locales. Se ha reportado anafilaxia en 0,2% de los pacientes. Por ello se aconseja su administración en medio con adecuada asistencia médica y con un período adecuado de observación después de la administración y la disponibilidad de adrenalina precargada por el paciente/familiares. Esto es algo que estos pacientes ya disponen por protocolo de la ITO o previamente incluso por riesgo de anafilaxias por el alimento.

Un estudio reciente no ha observado aumento del riesgo de tumores asociados al tratamiento a largo plazo.¹⁷ Por el contrario, el riesgo de infestaciones parasitarias si parece aumentar, aconsejándose el uso restringido en áreas de alta prevalencia, lo que no es nuestro caso.

En tanto que su uso estaría fuera de ficha técnica los pacientes y sus familiares reciben la información apropiada y firmarán el consentimiento informado específico previamente al inicio de este tratamiento, dejando constancia de ello en la historia clínica.

7. Costes implicados

Se estima que cada paciente recibirá unas 10 dosis de omalizumab, siendo su coste variable según dosis total. El número de pacientes tributarios de este tratamiento podemos estimarlo entre un 15-20% de aquellos en los que está indicada la desensibilización y, si la actividad de desensibilización se mantiene, supondría unos 4-6 pacientes al año.

En estos pacientes de alto riesgo, si consideramos la evitación de anafilaxias que amenazan su vida mediante la desensibilización y la gran mejora en la calidad de vida alcanzada tras la inducción¹⁸, así como la posibilidad de curación completa o tolerancia definitiva en más de un tercio de ellos, junto a los costes directos e indirectos evitados al paciente y a los servicios sanitarios, creemos que hacer más segura esta técnica mediante la protección temporal con Omalizumab en los pacientes seleccionados es coste eficiente y tiene una relación coste/calidad de vida favorable.

8. Eficacia, seguridad y coste de omalizumab.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Wood RA et al. 2016.⁹

-Nº de pacientes: 57

-Diseño: Ensayo doble ciego, randomizado y controlado con placebo con sujetos asignados al azar a omalizumab o placebo.

-Criterios de inclusión: pacientes de 7-35 años de edad, con historia de alergia a la leche de vaca mediada por IgE.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Se inició toma de leche (inmunoterapia oral) después de 4 meses de omalizumab/placebo con una escalada durante 22 a 40 semanas, seguido por el mantenimiento diario de dosificación hasta el mes 28. En el mes 28, omalizumab se suspendió, y se realizó una prueba de provocación oral continuando la inmunoterapia oral (OIT) durante 8 semanas, después de lo cual la OIT se interrumpió y se realizó una reexposición al mes 32 para evaluar la respuesta sostenida.

-Objetivo principal: Tasa de respuesta sostenida

	Omalizumab N=28	Placebo N=29	p
Tasa de respuesta sostenida	48,1%	35,7%	0,42
Dosis requeridas para llegar al mantenimiento	198	225	0,008
Duración de la escalada (semanas)	25,9	30,0	0,01
Tasa de reacciones adversas	2,1%	16,1%	0,0005
Tasa de reacciones adversas que requirieron tratamiento	0%	3,8%	0,0008
Tasa de dosis libre de síntomas	91,5%	73,9%	0,0001
Dosis de epinefrina utilizadas	2	18	0,052

Bégin P et al. 2014.¹⁹

- Nº de pacientes: 25

-Diseño: estudio abierto, fase 1, no comparativo, realizado en un único centro.

-Criterios de inclusión: > 4 años, con sensibilidad probada a al menos dos alérgenos, IgE>0,35 Ku/L. Se incluyeron en el protocolo 25 pacientes, con una mediana de edad de 7 años.

-Tratamiento: El omalizumab se administró durante 8 semanas antes y 8 semanas después de la iniciación.

-Objetivo principal: tolerabilidad y seguridad del protocolo de inmunoterapia oral para la desensibilización simultánea a múltiples alimentos usando omalizumab.

	Omalizumab (n=25)
Número de pacientes que toleraron la escalada inicial	19
Mediana de reacciones alérgicas	3,2 reacciones por cada 100 dosis
Gravedad de las reacciones adversas	94% leves

Kari C. Nadeau et al. 2012. ²⁰	
<p>- Nº de pacientes: 11</p> <p>- Diseño: estudio piloto fase I</p> <p>- Criterios de inclusión: pacientes con antecedentes de alergia a la leche mediada por IgE. Todos los sujetos tenían antecedentes de reacciones clínicas agudas a la leche, incluyendo reacciones inmediatas (urticaria, vómitos y/o anafilaxia) después de la ingestión de leche, así como la IgE específica elevada. La edad media fue de 8 años (rango, 7-17 años). Siete sujetos tenían un diagnóstico de asma y/o eczema.</p> <p>- Tratamiento: Para los niños con los niveles de IgE <700 kU/L, omalizumab se dosificó según la ficha técnica, y para los 3 niños con niveles de IgE en suero > 700 kU/L, la dosis fue de 225 a 300 mg (aproximadamente 0,016 mg/kg/IgE [U/ml]) cada 2 a 4 semanas. Durante el transcurso del estudio, se pidió a los sujetos excluir todos los productos lácteos de sus dietas, excepto lo que fue dado como la dosis leche estudio.</p> <p>- Objetivo principal: tolerancia a la desensibilización a una dosis de 2.000 mg/d en un plazo de 7 a 11 semanas.</p>	
	Omalizumab (n=11)
Tolerancia a la desensibilización a una dosis de 2.000 mg/d en un plazo de 7 a 11 semanas	9/11

Los 9 pacientes, después de pasar el desafío alimentario controlado con placebo, comenzaron a tolerar cantidades casi normales de la leche en su dieta (≥ 240 ml, equivalente a ≥ 8000 mg/d). El décimo paciente toleró 4000 mg/d.

D Bedoret, et al. 2012. ²¹	
<p>- Diseño: estudio no controlado que incluyó a 11 niños, de los cuales sólo 10 lo completaron</p> <p>- Criterios de inclusión: pacientes con antecedentes de alergia a la leche mediada por IgE (definidos como aquellos que hayan sufrido una reacción significativa e inmediata tras la ingesta accidental de leche, incluyendo urticaria generalizada, vómitos y/o anafilaxia).</p> <p>- Tratamiento: todos los sujetos comenzaron el tratamiento con omalizumab en la semana 0, y comenzaron la desensibilización oral con leche en la semana 9. El primer día de desensibilización se les administraron 12 dosis, cada 30 minutos, pasando de 0,1 mg a 1.000 mg (dosis acumulada en el primer día, 2.000 mg de proteína de leche). Los pacientes continuaron con una dosis diaria de leche (1.000 mg/día), que se fue aumentando cada 7 días hasta lograr una dosis de 2.000 mg de leche/día. En la semana 16, el omalizumab se suspendió, pero los pacientes permanecieron con una dosis al día (2000 mg/día) de leche. En la semana 24, nueve de los 10 pacientes que permanecieron en el estudio pasaron un desafío alimentario doble ciego y comenzaron a tomar >8000 mg de leche por día.</p>	
	Omalizumab (n=11)
Tolerancia a cantidades normales de la leche (> 12,8 g/día, equivalente a > 240 a 360 ml/día) 15 a 19 semanas después de iniciar la desensibilización oral	9/11

El décimo niño fue capaz de consumir 1-2 g de leche por día.

C. Martorell-Calatayud et al. 2016.¹²

- **Nº de pacientes:** 14

- **Diseño:** estudio observacional llevado a cabo en un centro español, en el que se comunican los resultados de un protocolo de inmunoterapia oral asistida por omalizumab.

- **Criterios de inclusión:** pacientes alérgicos al huevo y la leche de vaca refractarios a la inmunoterapia oral convencional. Estos pacientes fueron incapaces de tolerar la inmunoterapia oral convencional debido a reacciones alérgicas, presentando síntomas anafilácticos de grado 3-4.

- **Tratamiento:** Los pacientes recibieron omalizumab durante 2 meses después de alcanzar la dosis final de la fase de inducción y luego fue interrumpido.

- **Resultados:** Al final de la fase de inducción, todos los pacientes (100%) habían alcanzado la desensibilización completa.

	Omalizumab (n=14)
Pacientes con desensibilización completa al final de la fase de inducción	100%

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Pueden producirse reacciones alérgicas tipo I locales o sistémicas, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico durante el tratamiento con omalizumab, incluso con inicio tras un tratamiento de larga duración. Se ha observado enfermedad del suero y reacciones semejantes a la enfermedad del suero, que son reacciones alérgicas tipo III retardadas, en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados incluido omalizumab.¹⁴

En la serie de 14 pacientes, sólo 4 (28%) desarrollaron leves reacciones alérgicas durante la fase de inducción. Un paciente tuvo reacción a las dosis de 0,3 ml (rinitis, tos), 8 ml (rinitis) y 25 ml (prurito oreja) de leche de vaca. Otro tuvo reacción a las dosis de 100 ml (rinitis, urticaria alrededor de la boca) y 150 ml dosis (tos, urticaria alrededor de la boca) de leche de vaca. Otro a algunas dosis con dolor abdominal y conjuntivitis, aunque no requirió terapia específica. Y por último, otro paciente tuvo reacción a la dosis de 2 ml, con rinitis y urticaria. No se requirió epinefrina en ningún paciente.¹²

EVALUACIÓN DEL COSTE

La dosificación se realiza en función del peso y del nivel de IgE. Para un niño con un peso entre 30-40 kg y un nivel de IgE entre 300-400 UI/mL, la dosis por toma sería de 300 mg (dos jeringas de 150 mg), administradas en las semanas 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 34 y 42. En total, 10 dosis.

	Coste Xolair[®]	Dosis	Coste tratamiento completo
Omalizumab	150 mg: 328 €	300 mg en las semanas 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 34 y 42	6.560 €

La previsión de uso de omalizumab en esta indicación es de 4-6 pacientes anuales, lo que supondría un impacto económico para el hospital de **26.240-39.360 €**.

9. Bibliografía.

- ¹ Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291–307.
- ² Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;111(1):12–22.
- ³ Pajno GB, Cox L, Caminiti L, Ramistella V, Crisafulli G. Oral Immunotherapy for Treatment of Immunoglobulin E-Mediated Food Allergy: The Transition to Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014; 27(2):42-50.
- ⁴ Greenhawt MJ, Vickery BP. Allergist-reported trends in the practice of food allergen oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3(1):33-8.
- ⁵ Lucas JM, Moreno-Salvador A, García-Marcos L. (2015). Specific Immunotherapy in Food Allergy — Towards a Change in the Management Paradigm, *Allergic Diseases - New Insights*, Prof. Celso Pereira (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/59105. Available from: <http://www.intechopen.com/books/allergic-diseases-new-insights/specific-immunotherapy-in-food-allergy-towards-a-change-in-the-management-paradigm>
- ⁶ Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62:1261–9.
- ⁷ 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(11):986-93.
- ⁸ Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(4):408–16.
- ⁹ Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, Plaut M, Sampson HA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 ;137(4):1103-10.
- ¹⁰ Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 ;27(2):117-25.
- ¹¹ Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1368-74.
- ¹² Martorell-Calatayud C, Michavila-Gómez A, Martorell-Aragonés A, Molini-Menchón N, Cerdá-Mir JC, Félix-Toledo R, De Las Marinas-Álvarez MD. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to

conventional oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Mar 22. doi: 10.1111/pai.12567.

¹³ Bégin P, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra A, Kausch B, Trela A, Tavassoli M, Hoyte E, O'Riordan G, Blakemore A, Seki S, Hamilton RG, Nadeau KC. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):7.

¹⁴ Genentech. Xolair Label: 5–24. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103976s5102lbl.pdf

¹⁵ EMEA. EPAR XOLAIR (DCI) Omalizumab EMEA© 2005. EMEA/H/C/606. :1–138. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf

¹⁶ Lafuente I, Mazon A, Nieto M, Uixera S, Pina R, Nieto A. Possible recurrence of symptoms after discontinuation of omalizumab in anti-IgE-assisted desensitization to egg. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25(7):717-9.

¹⁷ Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(3):560-567.e4

¹⁸ Otani IM, Bégin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014; 10(1):25.

¹⁹ Bégin P, Dominguez T, Wilson SP, et al. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10:7.

²⁰ Kari C. Nadeau. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. NIH Jul 13, 2012 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3396422/>

²¹ D Bedoret, et al. Changes in antigen-specific T cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. NIH Nov 1, 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3328586/>