



**22 – 10 – 2009**

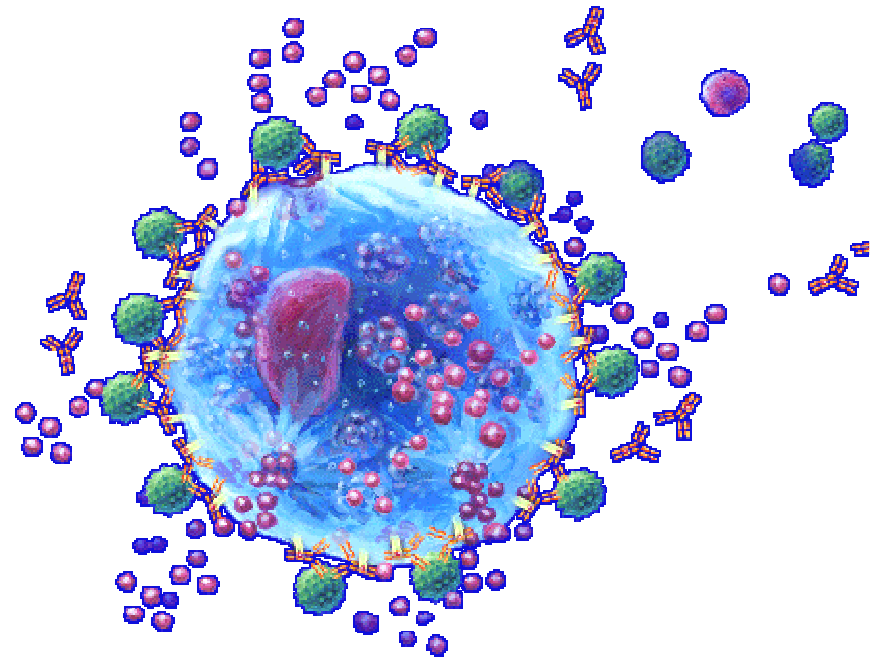
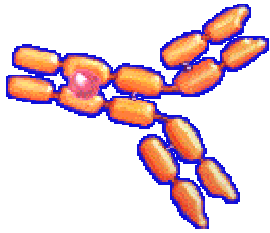
**Villa Nova**

**IV Spotkanie trudnepytaniamed.pl**

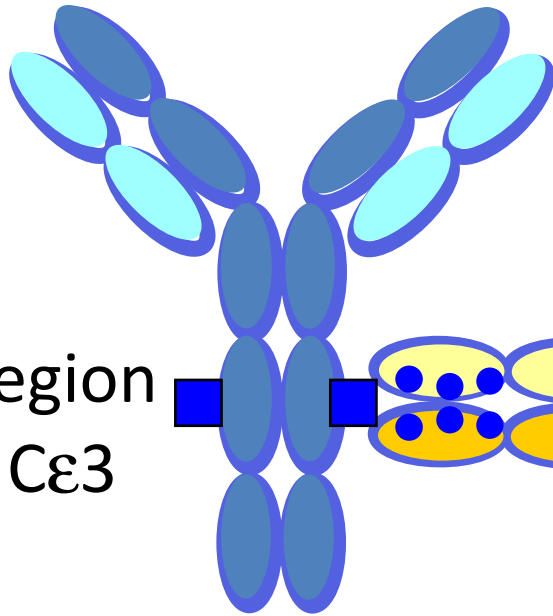


Omalizumab - czy badania u  
dzieci przekonują nas do leczenia  
astmy ciężkiej anty IgE ?

Dr med. Juliusz Bokiej

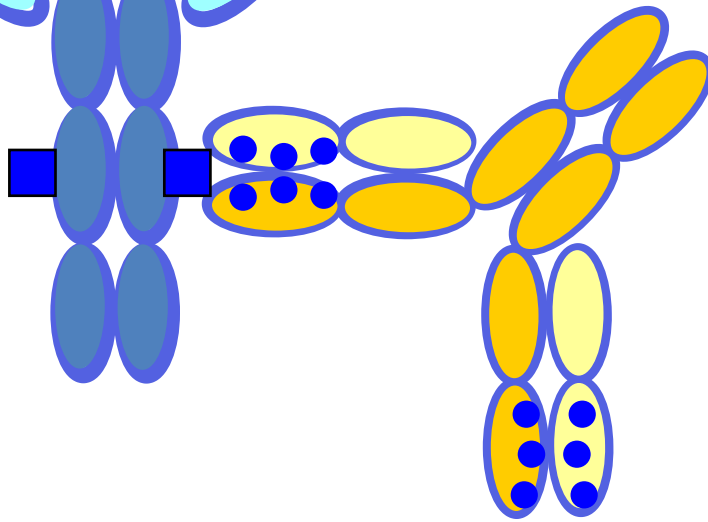


IgE



Omalizumab

Region  
Cε3



ORIGINAL ARTICLE

## Reduction of the Total IgE Level by Omalizumab in Children and Adolescents

J. O. STEISS,<sup>1,\*</sup> P. STROHNER,<sup>2</sup> K. P. ZIMMER,<sup>1</sup> AND H. LINDEMANN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pulmonology and Allergy, Department of Pediatrics, University of Giessen, Germany*  
<sup>2</sup>*BioTeZ GmbH Berlin Buch*

- 9 pacjentów ( 6 dziewcząt )
- Średnia wieku 8-17 lat ( 12.1+<sub>-</sub>2.9 )
- Astma oskrzelowa – z innymi schorzeniami alergicznymi ( rhinoconiunctivitis -6, na owady błonkoskrzydłw -1, orzeszki ziemne -2, neurodermitis -3,
- IgE > 750 IE/mL

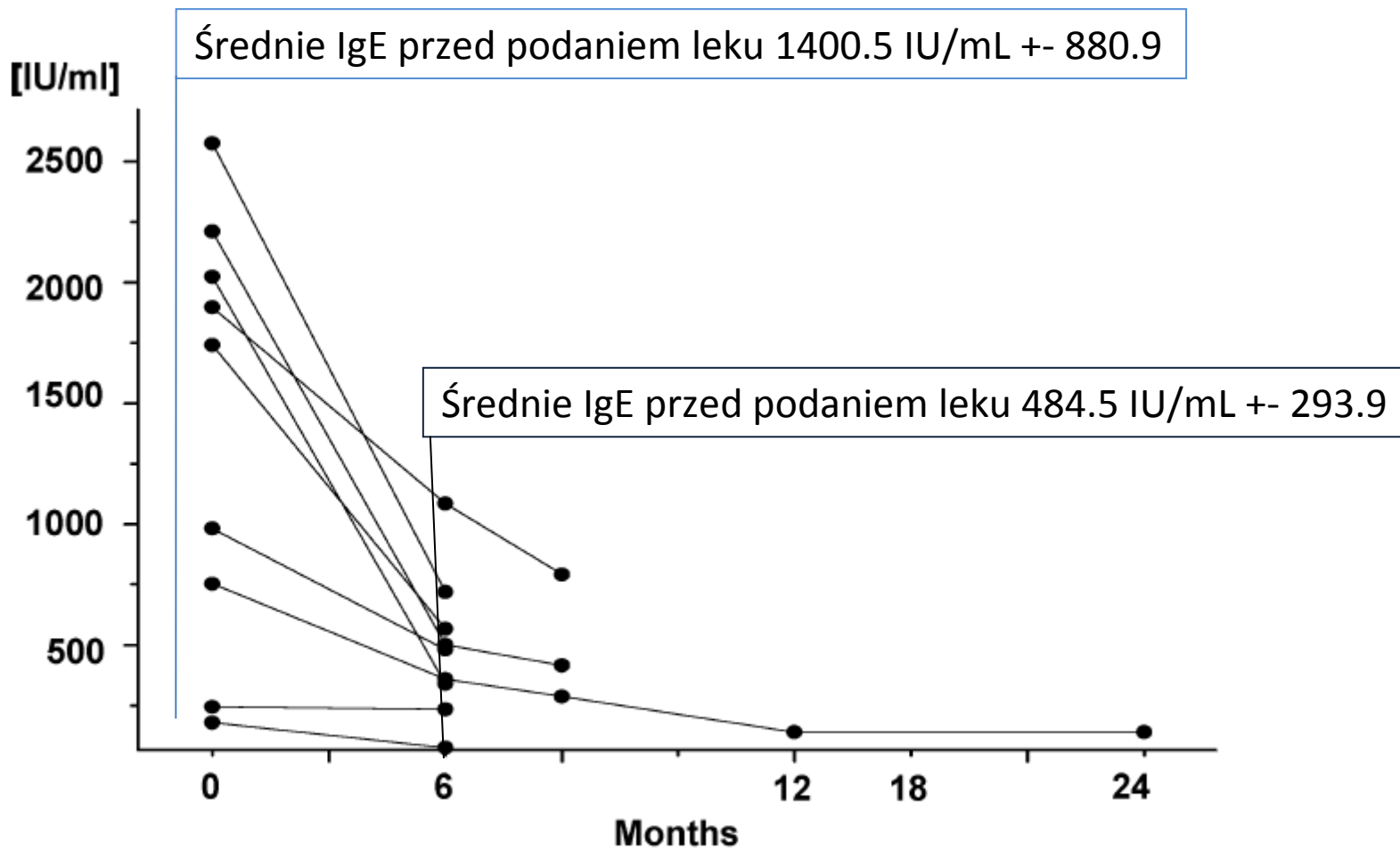
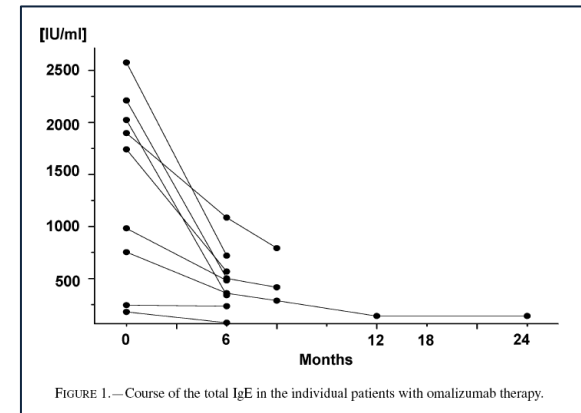


FIGURE 1.—Course of the total IgE in the individual patients with omalizumab therapy.



- Bardzo dobra tolerancja leku
- 1-2 mies. po raz pierwszy nie potrzebne było podawanie GKSw w zaostrzeniach
- Wzrost jakości życia
- Spadek leków na żądanie
- Spadek dawki GKSw – 6, odstawienie - 2, brak zmian -1

## Po 6 mies. zdecydowany spadek IGE całkowite

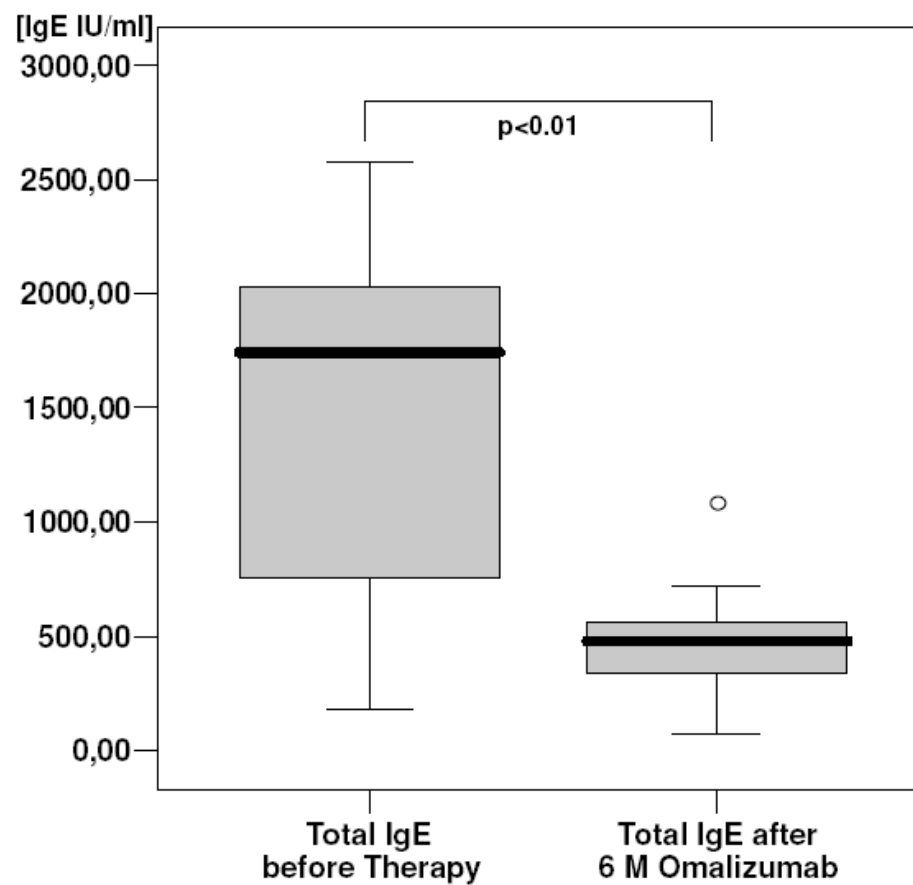


FIGURE 2.— Total IgE before therapy and six months after therapy with omalizumab, (n = 9).

## Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Review)

Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2007, Issue 1

<http://www.thecochranelibrary.com>

 **WILEY**  
Publishers Since 1807



# Badania u dzieci i/lub z dziećmi

- Busse 2001 rok      wiek 12-75 r.ż.
- Holgate 2004 rok      wiek 12-71 r.ż.
- Holgate 2004 rok a      wiek 12-71 r.ż.
- Milgrom 2001 rok      wiek 6-12 r.ż.
- Soler 2001 rok      wiek 17-25 r.ż.
- Vignola 2004 rok      wiek 12-75 r.ż.



## Analysis 01.01. Comparison 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid), Outcome 01 Number of patients with at least one exacerbation (ICS & OCS users)

Comparison: 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid)

Outcome: 01 Number of patients with at least one exacerbation (ICS % OCS users)

Study	Omalizumab n/N	Placebo n/N	Odds Ratio (Fixed) 95% CI	Weight (%)	Odds Ratio (Fixed) 95% CI
01 Mild asthma					
Subtotal (95% CI)	0	0		0.0	Not estimable
Total events: 0 (Omalizumab), 0 (Placebo)					
Test for heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: not applicable					

Busse 2001	39/268	60/257		23.5	0.56 [ 0.36, 0.87 ]
Milgrom 2001	35/225	25/109		12.8	0.62 [ 0.35, 1.10 ]
Solèr 2001	35/274	83/272		32.6	0.33 [ 0.22, 0.52 ]
Vignola 2004	43/209	59/196		21.7	0.60 [ 0.38, 0.95 ]

Test for heterogeneity:  $\chi^2=4.69$   $df=3$   $p=0.20$   $I^2=36.0\%$

Test for overall effect:  $z=5.89$   $p<0.00001$

03 Severe (ICS)

Holgate 2004	13/126	15/120		6.2	0.81 [ 0.37, 1.77 ]
--------------	--------	--------	--	-----	---------------------

Subtotal (95% CI)	126	120		6.2	0.81 [ 0.37, 1.77 ]
-------------------	-----	-----	--	-----	---------------------

Total events: 13 (Omalizumab), 15 (Placebo)

Test for heterogeneity: not applicable

Test for overall effect:  $z=0.54$   $p=0.6$

04 Severe (ICS % OCS)

Holgate 2004a	16/50	10/45		3.2	1.65 [ 0.66, 4.13 ]
---------------	-------	-------	--	-----	---------------------

Subtotal (95% CI)	50	45		3.2	1.65 [ 0.66, 4.13 ]
-------------------	----	----	--	-----	---------------------

Total events: 16 (Omalizumab), 10 (Placebo)

Test for heterogeneity: not applicable

Test for overall effect:  $z=1.06$   $p=0.3$

Total (95% CI)	1152	999		100.0	0.55 [ 0.45, 0.69 ]
----------------	------	-----	--	-------	---------------------

Total events: 181 (Omalizumab), 252 (Placebo)

Test for heterogeneity:  $\chi^2=11.66$   $df=5$   $p=0.04$   $I^2=57.1\%$

Test for overall effect:  $z=5.39$   $p<0.00001$

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10  
Favours Omalizumab Favours Placebo

### Analysis 01.03. Comparison 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid), Outcome 03 Mean exacerbations per participant

Review: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children

Comparison: 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid)

Outcome: 03 Mean exacerbations per participant

Study	Omalizumab N	Placebo N	Exa'ns/pt (SE)	Exa'ns/pt (Fixed) 95% CI	Weight (%)	Exa'ns/pt (Fixed) 95% CI
-------	-----------------	--------------	----------------	-----------------------------	---------------	-----------------------------

01 Mild asthma

Subtotal (95% CI)

0.0

Not estimable

Test for heterogeneity: not applicable

Test for overall effect: not applicable

Busse 2001	268	257	-0.26 (0.10)		13.1	-0.26 [ -0.46, -0.06 ]
Milgrom 2001	225	109	-0.10 (0.12)		9.9	-0.10 [ -0.33, 0.13 ]
Solèr 2001	274	272	-0.38 (0.11)		11.9	-0.38 [ -0.59, -0.17 ]
Vignola 2004	209	196	-0.15 (0.07)		32.4	-0.15 [ -0.28, -0.02 ]

Vignola 2004 209 196 -0.15 (0.07)

32.4

-0.15 [ -0.28, -0.02 ]

Subtotal (95% CI)

67.4

-0.20 [ -0.29, -0.12 ]

Test for heterogeneity chi-square=4.48 df=3 p=0.21 I<sup>2</sup> = 33.1%

Test for overall effect z=4.55 p<0.00001

02 Severe asthma

Holgate 2004	126	120	-0.08 (0.08)		20.8	-0.08 [ -0.24, 0.08 ]
Humbert 2005	209	210	-0.23 (0.11)		10.8	-0.23 [ -0.45, -0.01 ]

-1.0 -0.5 0 0.5 1.0

Favours Omalizumab Favours Placebo

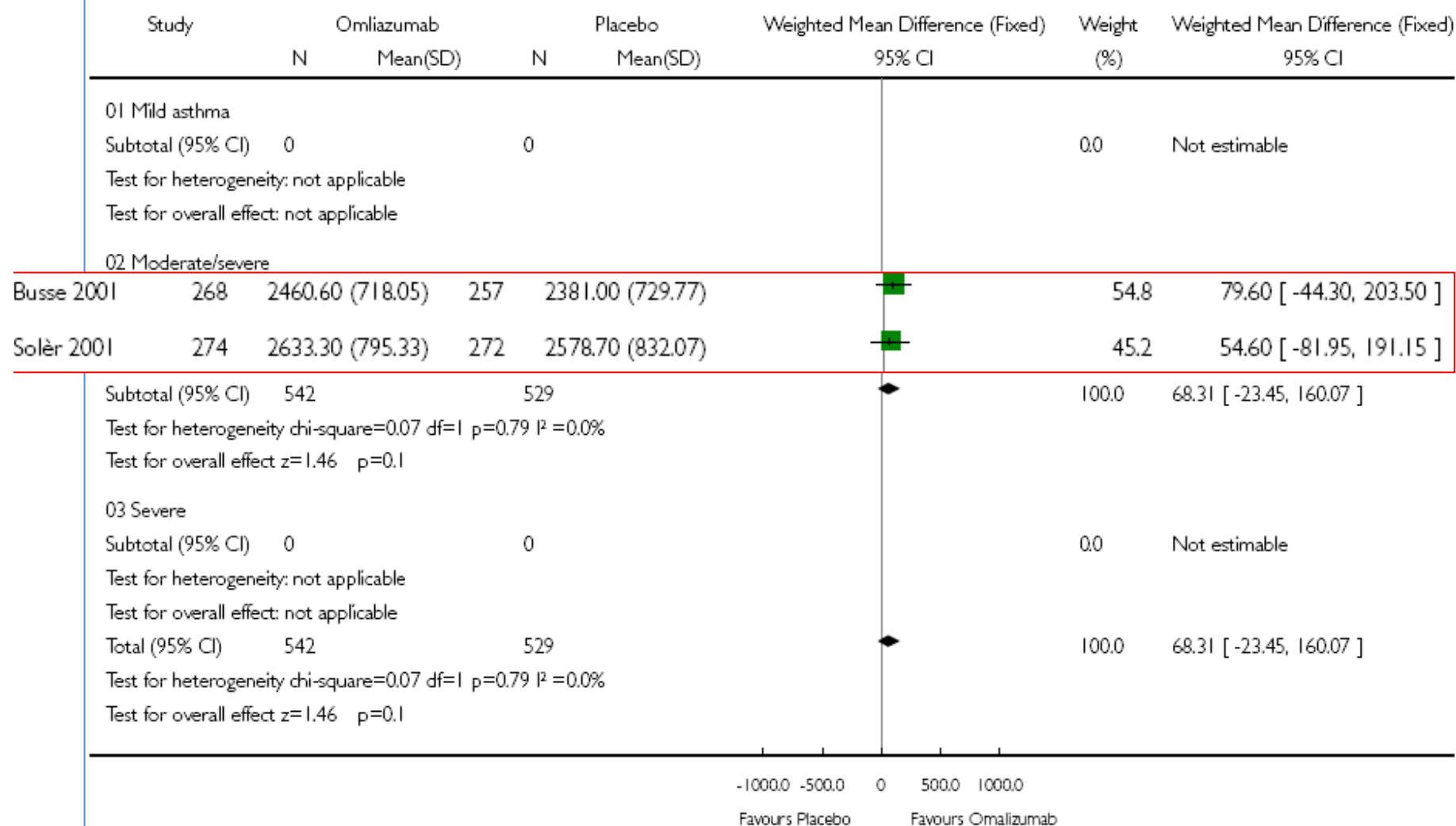
(Continued . . .)

## Analysis 01.07. Comparison 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid), Outcome 07 FEV1 (mL)

Review: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children

Comparison: 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid)

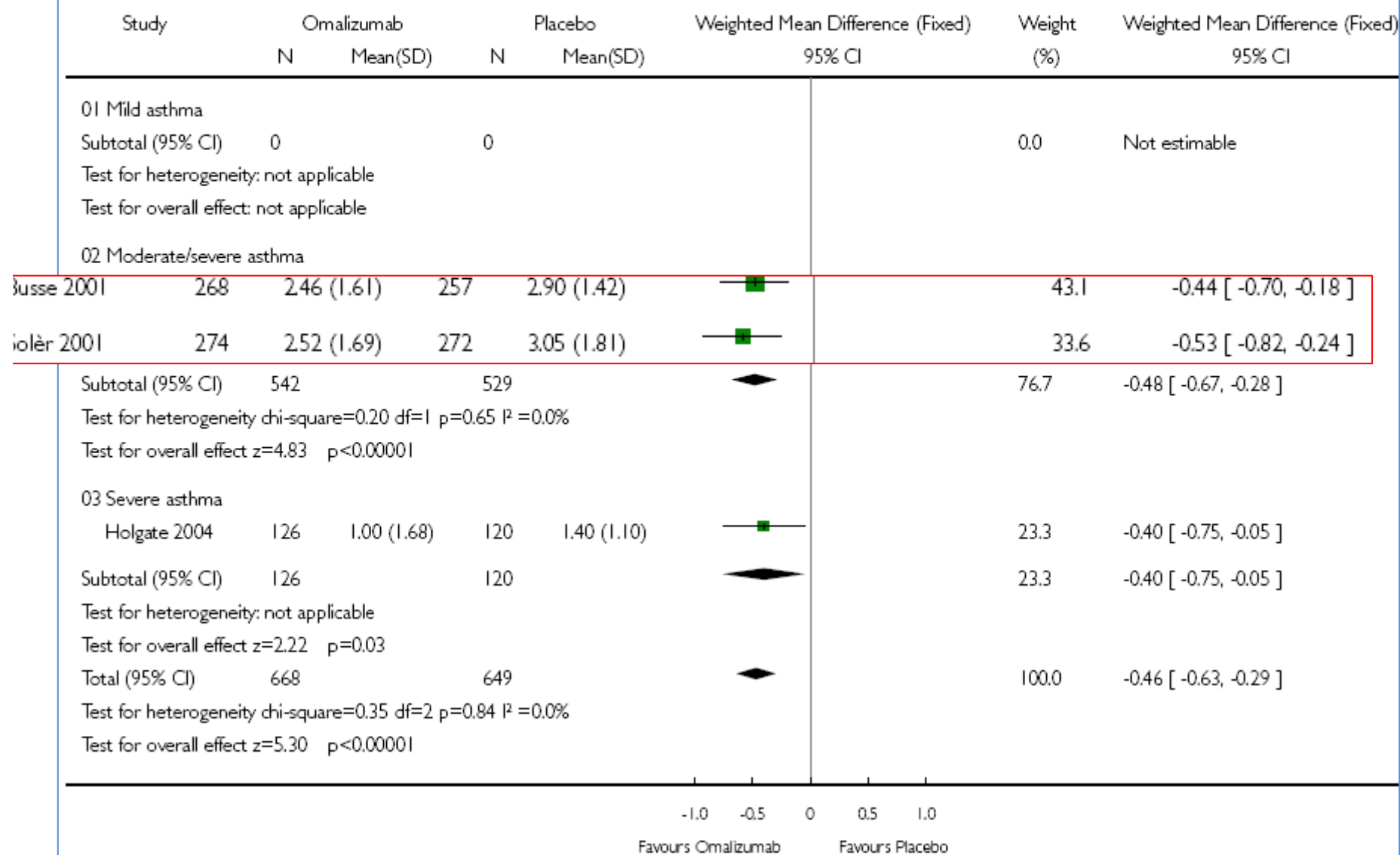
Outcome: 07 FEV1 (mL)



## Comparison 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid), Outcome 12 Symptom scores

Comparison: 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid)

Outcome: 12 Symptom scores

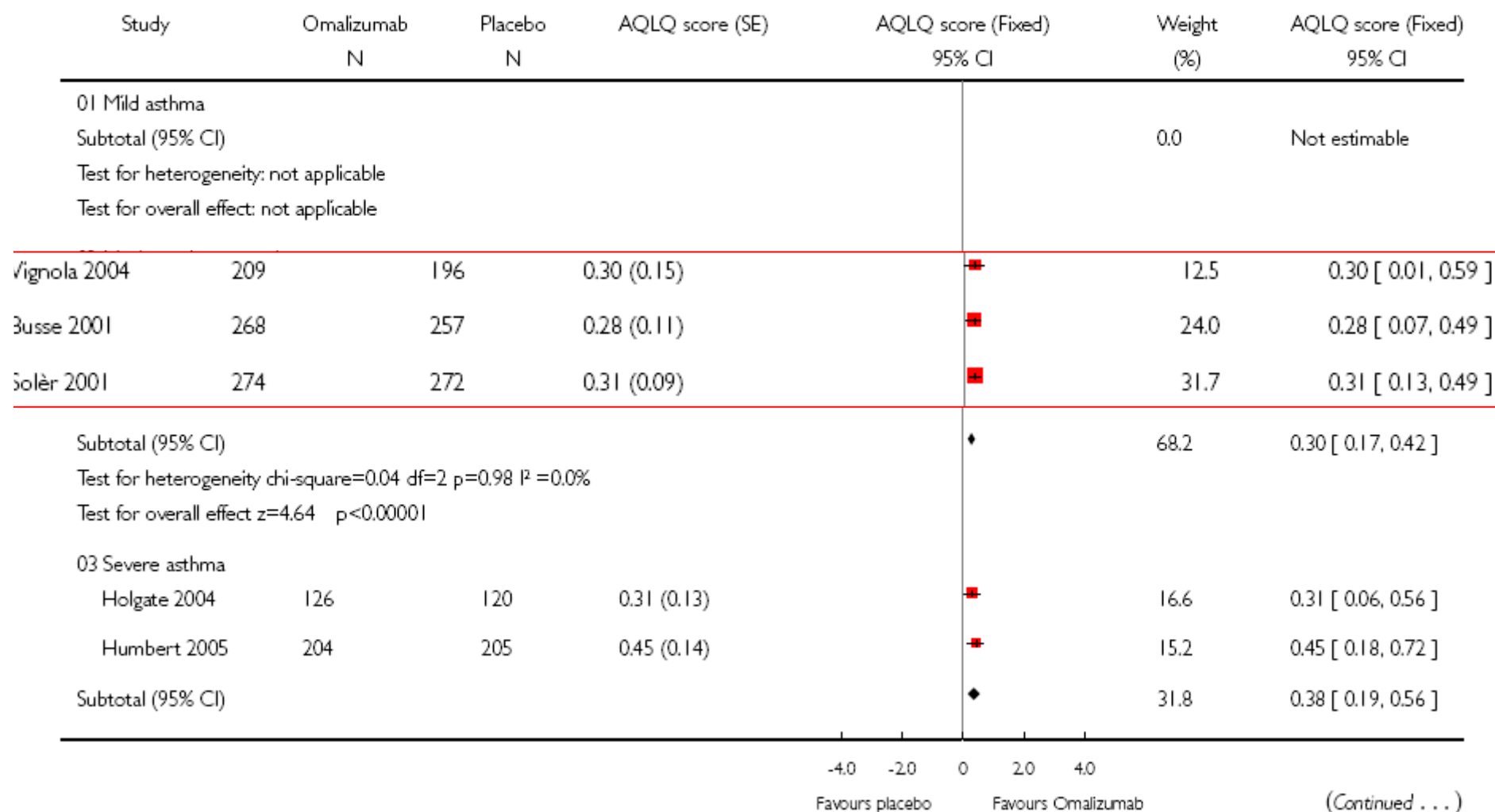


## Comparison 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid), Outcome 14 Mean change in AQLQ scores

Review: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children

Comparison: 01 Subcutaneous Omalizumab + steroid versus placebo + steroid (stable steroid)

Outcome: 14 Mean change in AQLQ scores



(Continued . . .)

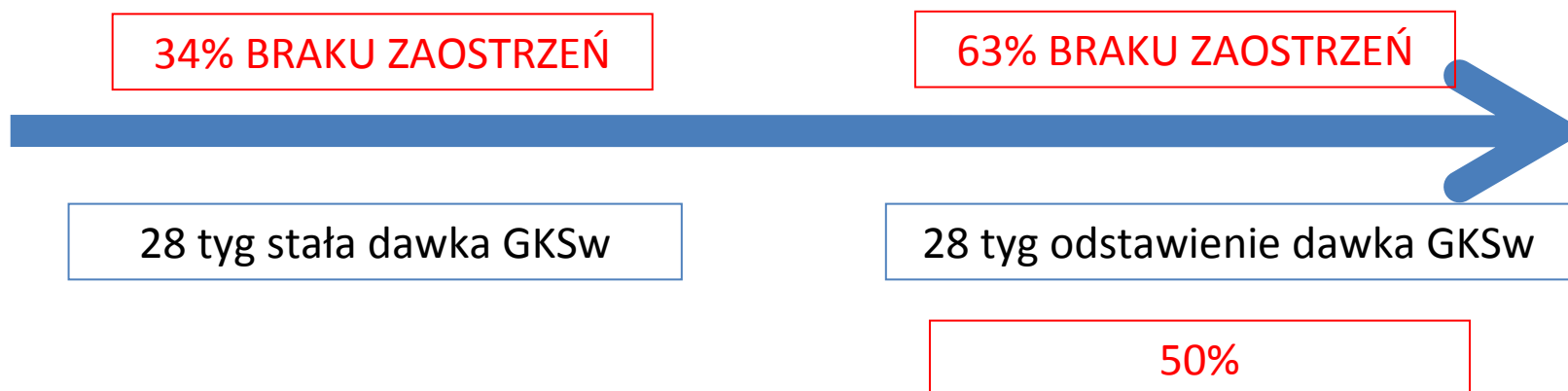
# Badanie randomizowane z placebo

n = 235    wiek 6-12 lat

OMALIZUMAB + PLACEBO

OMALIZUMAB + GKSW

- Kryteria włączenia – astma z częstymi zaostrzeniami leczona > 500 mcg Fluticason + LABA
- Zaostrzenie - > 3 dni podwojonej dawki GKSw lub minimum 3 dni GKSSys



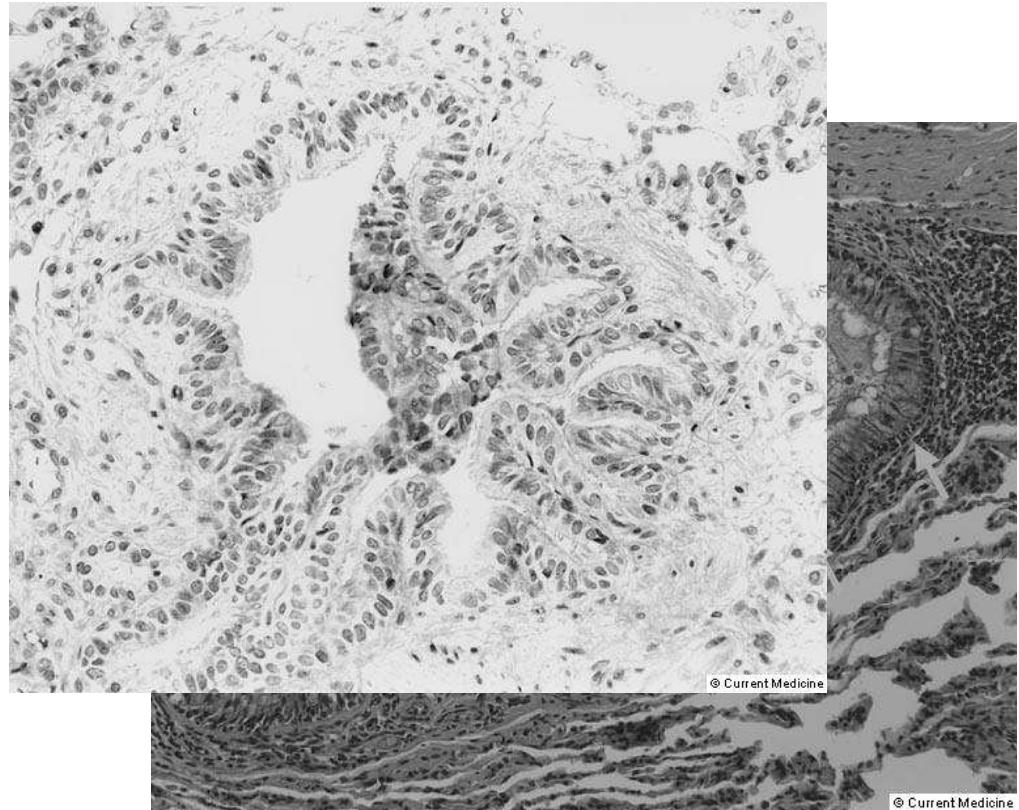
# Omalizumab

- 1 405 chorych z astmą ciężką

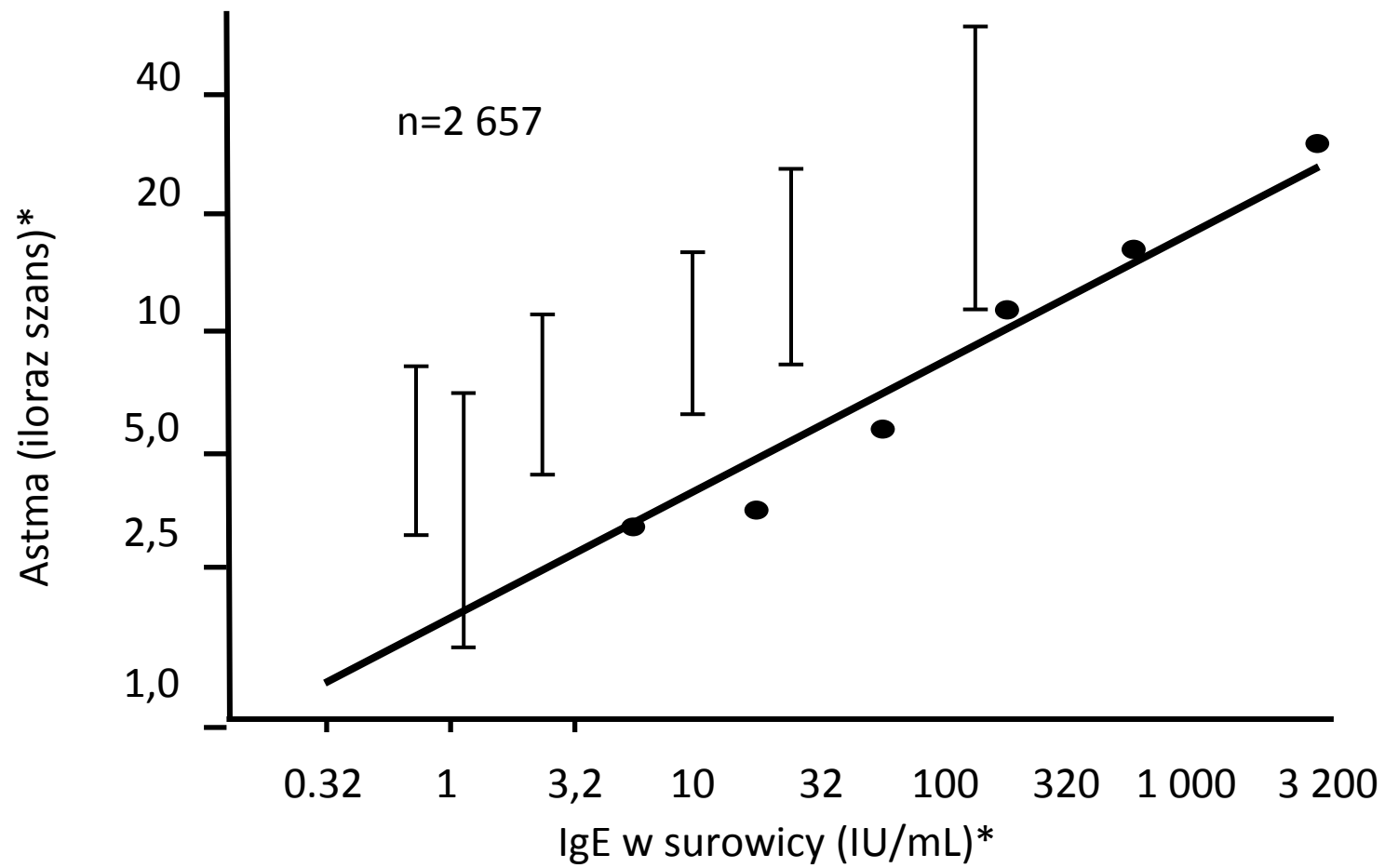
1. Wskaźnik ciężkich zaostrzeń

2. Ilość hospitalizacji

3. Ilość reanimacji







\*Skala logarytmiczna

Burrows B, et al. N Engl J Med 1989



**22 – 10 – 2009** **Villa Nova**  
**IV Spotkanie trudnepytaniamed.pl**



# Omalizumab – Jakie są wskazania do stosowania anty IgE ?

Dr med. Juliusz Bokiej

# Wskazania do leczenia

Jedna fiolka zawiera 75 mg omalizumabu.

Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Po odtworzeniu jedna fiolka zawiera 125 mg/ml omalizumabu (75 mg w 0,6 ml).

Leczenie preparatem Xolair należy rozważać jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE (immunoglobuliny E) (patrz punkt 4.2)

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielki potencjał interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami pomiędzy produktem leczniczym lub szczepionką a preparatem Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji pomiędzy omalizumabem a innymi powszechnie przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

# Wskazania do leczenia Omalizumab

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Preparat Xolair jest wskazany do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ( $FEV_1 < 80\%$ ) jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2.

# Wskazania do leczenia Omalizumab

## Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Preparat Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym, w celu lepszego kontrolowania objawów astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia i będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1). Lekarze przepisujący preparat przed rozpoczęciem leczenia powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergenów całoroczne.

**Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknień i całkowitą objętość leku na każde podanie**

Dawka (mg)	Liczba fiolek		Liczba wstrzyknień	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg <sup>a</sup>	150 mg <sup>b</sup>		
75	1 <sup>c</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>c</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>c</sup>	2	3	3,0

<sup>a</sup> 0,6 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> lub zastosować 0,6 ml z fiołki 150 mg.

**Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki preparatu Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie**

Wyjściowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)											
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150		
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300		
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	PODAWANIE CO 2 TYGODNIE PATRZ TABELA 3			
>200-300	150	150	225	300	300							
>300-400	225	225	300									
>400-500	225	300										
>500-600	300	300										
>600-700	300											



**Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki preparatu Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie**

Wyjściowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE									
>100-200	PATRZ TABELA 2									
>200-300						225	225	225	300	375
>300-400				225	225	225	300	300		
>400-500			225	225	300	300	375	375		
>500-600			225	300	300	375	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki niedostępne			
>600-700		225	225	300	375					

**Tabela 4: PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki preparatu Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie dzieciom w wieku od 6 do <12 lat**

Wyjściowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)											
	20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150		
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300		
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	PODAWANIE CO 2 TYGODNIE PATRZ TABELA 5			
>200-300	150	150	225	300	300							
>300-400	225	225	300									
>400-500	225	300										
>500-600	300	300										
>600-700	300											
>700-800												

**Tabela 5: PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki preparatu Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie) dzieciom w wieku od 6 do <12 lat**

Wyjściowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE									
>100-200	PATRZ TABELA 4								225	300
>200-300						225	225	225	300	375
>300-400				225	225	225	300	300		
>400-500			225	225	300	300	375	375		
>500-600			225	300	300	375				
>600-700		225	225	300	375					
>700-800	225	225	300	375						
>800-900	225	225	300	375						
>900-1000	225	300	375							
>1000-1100	225	300	375							
>1100-1200	300	300	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki niedostępne							
>1200-1300	300	375	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki niedostępne							

**Tabela 6. Działania niepożądane**

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Nieznana	Samoistna ciężka trombocytopenia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Ból głowy*
Niezbyt często	Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel
Rzadko	Obrzęk krtani
Nieznana	Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churga-Straussa)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Ból w nadbrzuszu**
Niezbyt często	Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Łysienie
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Nieznana	Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często	Zapalenie gardła
Rzadko	Zakażenia pasożytnicze
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Gorączka**
Często	Reakcje w miejscu podania leku, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd
Niezbyt często	Choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne
Nieznana	Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione



**22 – 10 – 2009** **Villa Nova**  
**IV Spotkanie trudnepytaniamed.pl**

