

Practical aspects of treatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria during COVID-19 vaccination campaign

Irina Bucur, Carmen Saviana Ganea, Mariana Vieru, Florin-Dan Popescu

First published: 27 aprilie 2021

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416 / Aler.5.2.2021.4909

Abstract

Omalizumab is the first monoclonal antibody approved for use in patients with chronic spontaneous urticaria who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment. Recent data on the dosage of this drug in urticaria and practical aspects of subcutaneous administration of prefilled syringes with omalizumab during the COVID-19 vaccination campaign are presented. In our opinion, doses of omalizumab before and after COVID-19 vaccination should be injected subcutaneously in the thigh or abdomen, avoiding the same arm as the site of intramuscular injection of the vaccine. The recommendations for the time intervals between COVID-19 vaccinations and biological treatments are presented in accordance with the Position Paper of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society of Applied Allergology (AeDA). COVID-19 vaccination should be given between two administrations of omalizumab, preferably with a time lag of at least one week after the previous biological treatment and at least one week before the next planned biological treatment.

Urticaria spontană cronică este o afecțiune relativ frecventă, cu prevalență de aproximativ 1%, caracterizată prin papule urticariene și prurit, asociate sau nu cu angioedem, care afectează calitatea vieții pacienților, familiilor și prietenilor acestora, cu costuri semnificative atât pentru aceștia, cât și pentru sistemul de sănătate(1-4).

Ghidul internațional pentru urticarie EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (European Academy of Allergy and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network/European Dermatology Forum/World Allergy Organization) recomandă utilizarea unui antihistaminic H1 de a doua generație în doze standard ca terapie de primă linie(2). Cu toate acestea, tratamentul antihistaminic H1 controlează manifestările clinice la mai puțin de jumătate dintre pacienți. Doze de antihistaminice H1 de a doua generație mai mari decât cele convenționale (până la de patru ori) sunt recomandate pentru urticarie ca farmacoterapie de linia a doua, putând îmbunătăți răspunsul terapeutic. Cu toate acestea, multe cazuri nu răspund la antihistaminice H1 orale de generație nouă și necesită o abordare terapeutică mai eficientă(5,6).

Anticorpul monoclonal anti-IgE omalizumab este primul medicament biologic aprobat pentru tratamentul pacienților cu urticarie spontană cronică care rămân simptomatici în ciuda tratamentului antihistaminic H1. Agenția Europeană de Medicamentului (EMA, European Medicine Agency) recomandă omalizumab ca tratament adjuvant al urticariei cronice spontane cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1, la adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă) în doză de 300 mg s.c. la fiecare 4 săptămâni. De asemenea, Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite ale Americii (FDA; Food and Drug Administration) recomandă omalizumab pentru tratamentul urticariei cronice, în doze de 150 sau 300 mg s.c. la fiecare 4 săptămâni, la adulți și adolescenți care rămân simptomatici în ciuda tratamentului antihistaminic H1(1).

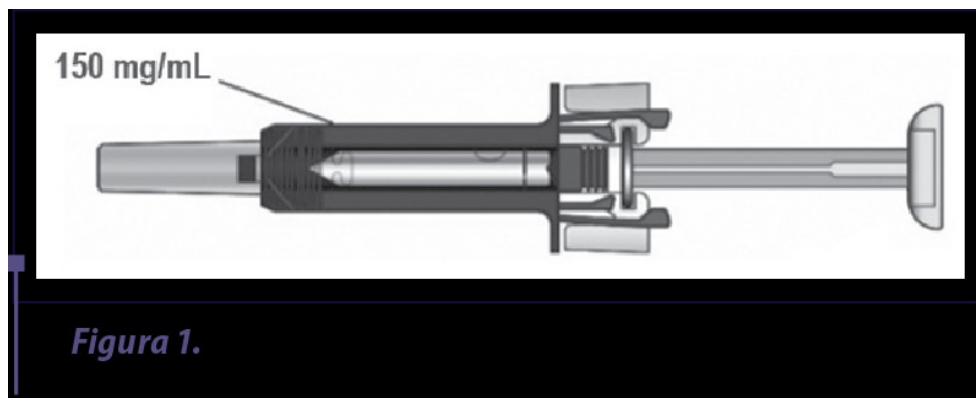
O revizuire sistematică recentă a EAACI relevă faptul că omalizumab 300 mg s.c. ca tratament suplimentar reduce semnificativ semnele și simptomele urticariei, precum și impactul urticariei cronice, cu o certitudine moderată a dovezilor. Pentru doza de 150 mg s.c., diferența minimă importantă nu este atinsă pentru niciunul dintre punctele finale observate. Pentru ambele doze există o probabilitate crescută de a obține un răspuns complet și un risc mai scăzut de a experimenta un scor de activitate urticariană UAS7 de agravare după oprirea tratamentului. În general, omalizumab îmbunătățește calitatea vieții, dar numai doza de 300 mg s.c. atinge semnificația clinică (peste diferența minimă importantă) cu o certitudine ridicată a dovezilor. Implicațiile pentru practica alergologică includ faptul că doar doza de 300 mg s.c. de omalizumab a prezentat o îmbunătățire a rezultatelor critice legate de urticaria spontană cronică, cu certitudine moderată și o îmbunătățire semnificativă a calității vieții, cu o mare certitudine a dovezilor. Datele de siguranță pe termen scurt sunt favorabile(1).

Experiența din studiile clinice privind tratamentul cu durată de peste 6 luni pentru această indicație este limitată(7). Un studiu recent sugerează că tratamentul fără întrerupere timp de mai mult de un an poate reduce riscul de recidivă la pacienții care răspund optim la terapia cu acest anticorp monoclonal(8). Mai mult, exacerbaria urticariei spontane cronice, posibilă în cazul COVID-19 produsă de noul tip de coronavirus SARS-CoV-2, răspunde rapid și excelent la omalizumab(9).

Omalizumab trebuie administrat doar subcutanat (s.c.), nu pe cale intravenoasă sau intramusculară. Dozele de peste 150 mg trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injectare. Omalizumab se comercializează fie ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, fie sub formă de soluție injectabilă în seringi preumplute pentru administrare subcutanată, toate formele farmaceutice conținând polisorbit 20 ca excipient(7).

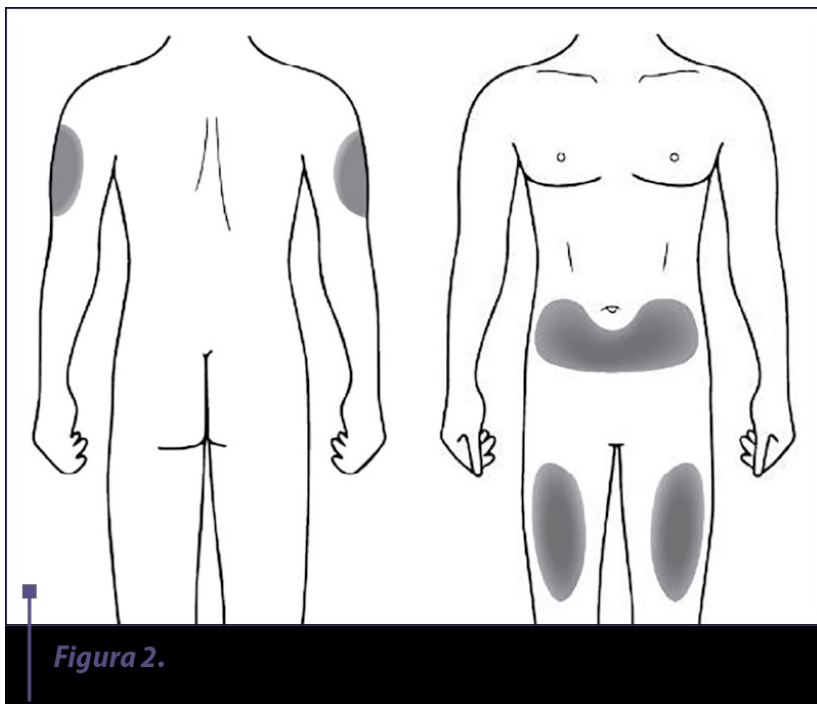
Pentru pacienții cu urticarie, seringile preumplute cu 1 mL de soluție conțin 150 mg de omalizumab (figura 1). Din motive practice, seringile preumplute cu 0,5 mL de soluție care conțin 75 mg de omalizumab nu sunt preferate la pacienții cu urticarie cronică.

Figura 1. Seringă preumplută cu omalizumab utilizată în tratamentul urticariei spontane cronice(7)



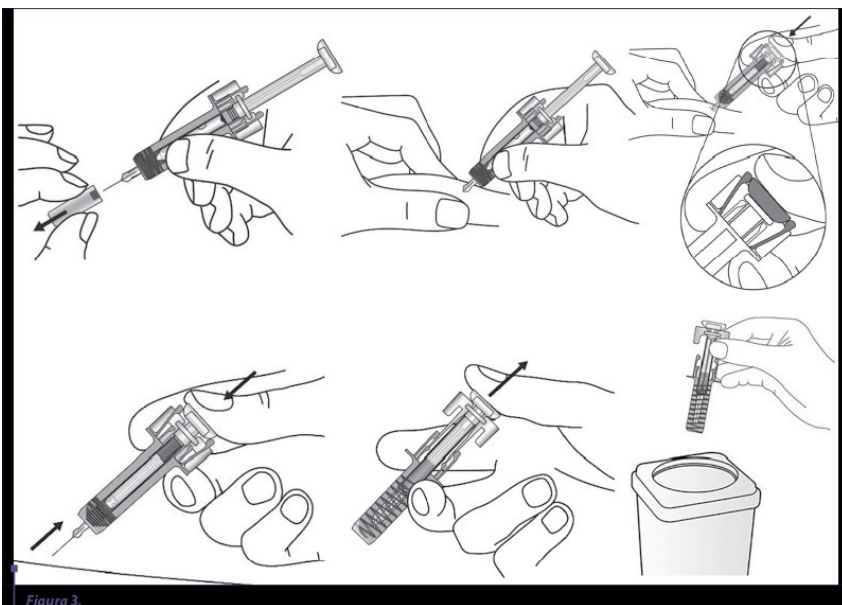
Locurile de injectare s.c. recomandate pentru administrarea de omalizumab sunt la nivelul părții superioare a brațelor, părții anterioare a coapselor sau în partea inferioară a abdomenului (nu periombilică, pe o rază de 5 cm) (figura 2). În urticaria cronică, pentru a atinge doza recomandată de 300 mg s.c., se utilizează două injecții cu seringi preumplute de 150 mg omalizumab. Se alege un loc diferit la fiecare injectare s.c. la o distanță de cel puțin 2,5 cm unul de celălalt. Omalizumab nu se injectează în nevi, cicatrice, echimoze, vergeturi, eroziuni sau ulcerații(7).

Figura 2. Locuri recomandate pentru injectarea s.c. de omalizumab(7)



Etapele de utilizare a seringilor preumplute pentru administrarea s.c. de omalizumab sunt detaliate în figura 3. Profesioniștii din domeniul sănătății, pacienții sau aparținătorii trebuie instruiți să administreze s.c. omalizumab în conformitate cu instrucțiunile furnizate în prospect(7).

Figura 3. Etape de utilizare a seringii preumplute la administrarea s.c. de omalizumab(7,10)



Din cauza posibilelor reacții adverse de hipersensibilitate de tip imediat, primele trei doze de omalizumab trebuie administrate fie de către un profesionist din domeniul sănătății, fie sub supravegherea acestuia(7). Reacțiile anafilactice pot apărea rareori, la aproximativ 0,09% dintre pacienții tratați cu omalizumab. S-a constatat că peste 60% dintre acestea au apărut în primele două ore postadministrare și după primele trei injecții(11).

În fenotipul distinct de urticarie spontană cronică rezistentă, asocierea omalizumabului cu un agent imunosupresor, cum ar fi ciclosporina A, s-a dovedit a fi eficace și sigură în experiența din viața

reală, dar sunt necesare studii mai aprofundate pentru a verifica aceste date publicate recent(12).

Este important de subliniat că urticaria cronică persistă de obicei câțiva ani (peste 12 luni la 25-75% dintre pacienți) și durează adesea mai mult de un an înainte ca un management eficient al bolii să fie implementat. Deoarece peste 25% dintre cazurile de urticarie cronică sunt rezistente la antihistaminice H1 chiar și la doze mari(13), tratamentul cu omalizumab este important de luat în considerare.

Așa cum am menționat anterior, doza recomandată de omalizumab în urticaria spontană cronică este de 300 mg s.c. la fiecare patru săptămâni, iar aspectele practice referitoare la administrarea s.c. din seringi preumplute sunt importante atât pentru eficiență, cât și pentru siguranță. Se recomandă ca medicii prescriptori să reevalueze periodic necesitatea continuării terapiei(7). Un răspuns terapeutic rapid la omalizumab apare la majoritatea pacienților cu forme severe de boală, dar în unele cazuri răspunsul la omalizumab poate deveni clinic evident după mai mult de 3 luni de la inițierea tratamentului. Din păcate, până în prezent, nu se poate anticipa viteza de răspuns, pacienții neresponsivi și/sau cei care răspund întârziat prezentând foarte multe asemănări clinice și serologice cu pacienții responsivi(14).

O provocare practică importantă în tratamentul regulat cu omalizumab la pacienții cu urticarie spontană cronică este reprezentată de pandemia actuală cu SARS-CoV-2 care produce COVID-19(15). Pandemia în curs de desfășurare a afectat sănătatea a zeci de milioane de oameni din întreaga lume, iar vaccinurile împotriva COVID-19 sunt considerate cea mai importantă strategie de combatere a ei(16).

În prezent, două vaccinuri pe bază de ARN mesager (de la BioNTech-Pfizer și de la Moderna), care conțin polietilen glicol (PEG 2000) în nanoparticulele lipidice, și două vaccinuri pe bază de vector adenoviral (de la AstraZeneca și de la Janssen – Johnson & Johnson), care conțin polisorbit 80 ca excipient, au fost aprobate de EMA în Europa. Conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) al acestor patru vaccinuri împotriva COVID-19, terapiile imunomodulatoare cu agenți biologici nu sunt contraindicate în timpul campaniei de vaccinare(17-20).

Campania de vaccinare împotriva COVID-19 a demarat în România la sfârșitul lui decembrie 2020(21). Este foarte important să se ofere informații cu privire la posibilele interacțiuni imunologice și riscuri potențiale ale agenților imunomodulatori reprezentați de anticorpi monoclonali în timpul imunizării concomitente cu vaccinurile aprobate. Pacienții cu urticarie spontană cronică nu prezintă risc crescut de reacții alergice la vaccinarea împotriva COVID-19. Cu toate acestea, vaccinarea poate duce la exacerbare tranzitorie din cauza stimulării imunitare. Antihistaminicele H1 orale nu afectează eficiența vaccinării. Pacienții tratați cu corticosteroizi sistemici și/sau ciclosporină pot fi de asemenea vaccinați, dar efectul vaccinării poate fi redus în perioada de imunosupresie sistemică. Pacienții tratați cu omalizumab, în schimb, pot fi vaccinați oricând. Ca și în cazul altor agenți biologici, se recomandă ca vaccinarea să fie administrată între injecțiile cu omalizumab, cu posibile modificări discrete ale intervalelor de administrare a tratamentului biologic(22).

Recomandările pentru intervalele de timp dintre vaccinările împotriva COVID-19 și tratamentele biologice sunt prezentate în conformitate cu Documentul de poziție al Societății Germane de Alergologie și Imunologie Clinică (DGAKI) și al Societății Germane de Alergologie Aplicată (AeDA). Cu un interval de patru săptămâni între administrări pentru omalizumab, vaccinurile de tip ARN mesager, cu intervale de 3 săptămâni și respectiv 4 săptămâni între cele două doze, pot fi programate astfel încât schemele de tratament planificate pentru administrarea regulată de omalizumab să nu fie modificate major. Atât în cazul vaccinului cu vector adenoviral de cimpanzeu, la care a doua doză trebuie să fie administrată după un interval de timp cuprins între 4 și 12

săptămâni, cât și în cazul celui cu vector adenoviral uman cu doză unică, schemele de vaccinare și administrare a omalizumabului sunt mai ușor de planificat(22).

Omalizumab nu trebuie întrerupt temporar din cauza vaccinării planificate împotriva COVID-19, deoarece nu este contraindicat în cazul acestor vaccinuri. Cu toate acestea, vaccinarea împotriva COVID-19 trebuie administrată în intervalul dintre două administrări de omalizumab, cu un decalaj de timp de cel puțin o săptămână după tratamentul biologic anterior sau cel puțin o săptămână înainte de următorul tratament biologic planificat(22).

În opinia noastră, dozele de omalizumab înainte și după vaccinarea împotriva COVID-19 trebuie injectate subcutanat în coapsă sau în abdomen, evitând același braț ca loc de injectare intramusculară a vaccinului.

Dacă este posibil, administrarea în clinică a agenților biologici poate fi înlocuită cu administrarea la domiciliu, cu o monitorizare atentă și furnizarea suficientă de medicamente în perioada pandemiei(23). Pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul poate fi administrat de către un aparținător, începând cu doza a patra, dacă un medic stabilește că acest lucru este adecvat(7).

Injectiile de omalizumab ca agent biologic pentru urticarie și vaccinurile împotriva COVID-19 trebuie efectuate la date diferite, astfel încât, dacă apare o reacție adversă la vaccinare(24,25), agentul cauzal să fie mai ușor de identificat.

În concluzie, aspectele practice referitoare la administrarea subcutanată din seringi preumplute cu omalizumab pentru urticaria spontană cronică sunt importante în perioada campaniei de vaccinare împotriva COVID-19 din actuala pandemie cu SARS-CoV-2.

Bibliografie

- Agache I, Rocha C, Pereira A, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria – a systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2020; 10.1111/all.14547. doi:10.1111/all.14547
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73(7):1393-1414.
- Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy*. 2020; 75(3):546-560.
- Maurer M, Abuzakouk M, Berard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017; 72: 2005-2016.
- Maurer M, Raap U, Staubach P, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49; 655-662.
- Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol*. 2006; 45(10): 1224-1227.
- Rezumatul Caracteristicilor Produsului. Data ultimei reînnoiri a autorizației de punere pe piață: 22 iunie 2015, www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_ro.pdf. Accesare la data: 23.04.2021
- Su O, Bahali AG, Onsun N. The Effect of At Least 1-year Use of Omalizumab without Interruption on Relapse in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria [published online ahead of print, 2020 Aug 13]. *Dermatol Ther*. 2020; e14192. doi:10.1111/dth.14192
- Criado PR, Criado RFJ, Pincelli TP, et al. Chronic spontaneous urticaria exacerbation in a patient with COVID-19: rapid and excellent response to omalizumab [published online ahead of print, 2020 Aug 17]. *Int J Dermatol*. 2020;10.1111/ijd.15134. doi:10.1111/ijd.15134

Highlights of prescribing information. www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf.

Accesare la data: 23.04.2021

Cox L, Lieberman P, Wallace D, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(1): 210-212.

Maoz-Segal R, Levy T, Haj-Yahia S, et al. Combination therapy with omalizumab and an immune-suppressive agent for resistant chronic spontaneous urticaria – A real-life experience. *World Allergy Organ J*. 2020; 13(8): 100448.

Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2020 Sep 21. doi: 10.1111/bjd.19561.

Asero R. Omalizumab in severe chronic urticaria: are slow and non-responders different? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep 11. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.167.

www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. Accesare la data: 23.04.2021

Wagner R, Meißner J, Grabski E, Sun Y, Vieths S, Hildt E. Regulatory concepts to guide and promote the accelerated but safe clinical development and licensure of COVID-19 vaccines in Europe. *Allergy*. 2021 Apr 22. doi: 10.1111/all.14868.

www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf. Accesare la data: 23.04.2021

www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf. Accesare la data: 23.04.2021

www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf. Accesare la data: 23.04.2021

www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf. Accesare la data: 23.04.2021

Guvernul României. Strategie de vaccinare împotriva COVID-19 în România. Aprobata prin Hotărârea nr. 1031 din 27 noiembrie 2020, publicată în Monitorul Oficial, Partea I, nr. 1171 din 3 decembrie 2020. <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliuDocumentAfis/234095>. Accesare la data: 23.04.2021

Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, Kleine-Tebbe J, Taube C, Wagenmann M, Werfel T, Brehler R, Novak N, Mülleneisen N, Becker S, Worm M. COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologics) – A Position Paper of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology (AeDA). *Allergol Select*. 2021; 5: 140-147. doi: 10.5414/ALX02241E.

Pfaar O, Klimek L, Jutel M, et al. COVID-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic-An EAACI/ARIA Position Paper. *Allergy*. 2021;76(3):648-676. doi:10.1111/all.14453.

Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres-Jaen M, Agache I, Canonica GW, Del Giacco S, O'Mahony L, Shamji MH, Pawankar R, Untersmayr E, Ring J, Bedbrook A, Worm M, Zuberbier T. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an EAACI-ARIA position paper. *Allergy*. 2020 Dec 30. doi: 10.1111/all.14726. Epub ahead of print. PMID: 33378789.

Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, Jutel M, Nadeau KC, Palomares O, Rabin RL, Riggioni C, Vieths S, Agache I, Shamji MH. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021 Jan 16;10.1111/all.14739. doi: 10.1111/all.14739.