

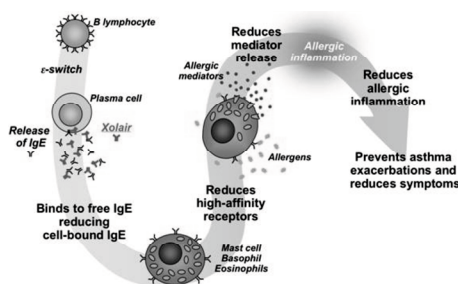
## Omalizumab: Anti-IgE untuk Terapi Asma

Omalizumab adalah anti-IgE antibodi monoklonal yang dibuat dengan teknologi rekombinan DNA hamster, disetujui digunakan untuk pasien asma sedang hingga berat yang tidak terkontrol dengan inhalasi kortikosteroid oleh *US Food and Drug Administration (FDA)* sejak 20 Juni 2003. Kategori pendaftaran omalizumab di FDA adalah termasuk dalam kelompok *biologics license application*.

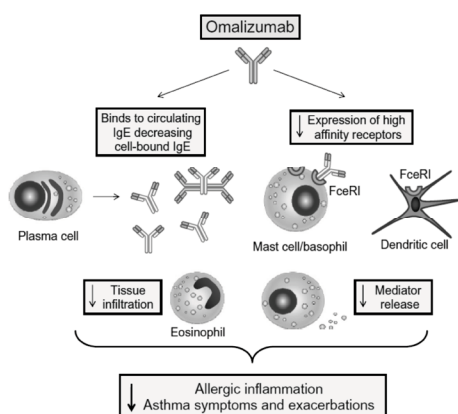
Omalizumab diindikasikan untuk pasien dewasa dan anak-anak yang berusia  $\geq 12$  tahun, asma persisten sedang hingga berat yang gejalanya tidak terkontrol dengan inhalasi kortikosteroid.<sup>1-4</sup>

### Mekanisme kerja

Omalizumab, anti-IgE antibodi monoklonal, berikatan dengan antibodi IgE yang bersirkulasi



Gambar 1a. Mekanisme aksi omalizumab<sup>5</sup>



Gambar 1b. Mekanisme aksi omalizumab<sup>6</sup>

### Ringkasan

- ❖ Injeksi omalizumab digunakan secara terbatas hanya untuk pasien yang asmanya tidak terkontrol dengan inhalasi kortikosteroid dan nilai pemeriksaan antibodi IgEnya  $>30$  IU/mL (step 5). Dosis injeksi omalizumab disesuaikan dengan nilai pemeriksaan antibodi IgE dan berat badan.
- ❖ Kejadian efek samping serius akibat pemberian injeksi omalizumab antara lain syok anafilaksis, kanker, dan gejala serupa *serum sickness*. Reaksi syok anafilaksis dapat terjadi baik pada saat pertama kali diinjeksi ataupun satu tahun setelah pemberian injeksi omalizumab; sedangkan gejala serupa *serum sickness* biasanya terjadi pada hari pertama hingga ke-5 pemberian injeksi omalizumab. Hentikan pemberian jika gejala tersebut muncul.
- ❖ Biaya langsung penggunaan injeksi omalizumab pada pasien dengan berat badan 50 kg dan nilai pemeriksaan antibodi IgE  $\geq 30-100$  IU/mL adalah Rp. 14.867.150,- (3 dosis injeksi).

dalam pembuluh darah, mencegah interaksi antibodi IgE dengan reseptor (*high-affinity IgE receptor*) yang terdapat pada sel mast dan basofil sehingga proses (*cascade*) alergi terhambat, reaksi radang dan frekuensi kejadian eksaserbasi asma berkurang (lihat gambar 1).<sup>1-9</sup>

### Farmakokinetik

Sediaan inhalasi memiliki mula kerja yang cepat (waktu untuk mencapai kadar maksimum 13 menit) dibandingkan dengan sediaan oral (1,8 jam). Di samping itu, efek sistemik pemberian secara inhalasi lebih kecil dibandingkan dengan pemberian per oral.<sup>10</sup> Parameter farmakokinetik lainnya :

- Absorpsi (sistemik) lambat; bioavailabilitas: 62%
- Distribusi (sistemik): Vd: 78±32mL/kg
- Ekskresi (sistemik): bilier; hepatik
- Waktu paruh (sistemik): 26 hari.<sup>11-14</sup>

### Dosis

Dosis omalizumab untuk dewasa dan anak berusia ≥12 tahun: 150 - 375 mg subkutan setiap 2 - 4 minggu sebanyak 3 dosis; dosis tunggal 300 mg subkutan (terbagi dalam 2 tempat injeksi); atau dosis tunggal 600 mg subkutan (terbagi dalam 4 tempat injeksi). Jangan menyuntikkan lebih dari 150mg di setiap tempat injeksi. Dosis maksimum: 600 mg subkutan setiap 2 minggu. Efektivitas terapi terlihat pada minggu ke-12 hingga minggu ke-16. Dosis pemberian disesuaikan dengan berat badan dan kadar antibodi IgE (lihat Tabel 1).<sup>11-14</sup>

Omalizumab bermanfaat pada pasien asma yang nilai pemeriksaan antibodi IgE-nya tinggi. Oleh karena itu, direkomendasikan pemeriksaan antibodi IgE sebelum menggunakan omalizumab. Pemeriksaan antibodi IgE hanya dilakukan di awal (sebelum penggunaan omalizumab) terapi. Kadar antibodi IgE dalam plasma tetap tinggi hingga setahun setelah penghentian terapi, oleh karena itu penyesuaian dosis omalizumab tidak didasarkan pada pemeriksaan kadar antibodi IgE.

### Cara Penyiapan dan Pemberian

Sediaan omalizumab yang beredar di Indonesia adalah vial berisi 150 mg serbuk injeksi dan 1 ampul pelarut (2 mL). Proses pelarutan serbuk injeksi cukup lama, yaitu 15 - 20 menit. Larutan tidak boleh dikocok. Penambahan pelarut ke dalam vial menggunakan *syringe* 3 mL dan jarum 18-*gauge*; larutan omalizumab disuntikan per subkutan selama 5-10 detik dengan jarum 25-*gauge*.<sup>12</sup>

### Posisi dalam Terapi

Asma adalah penyakit inflamasi kronis pada saluran pernafasan berkaitan dengan hiperresponsif saluran pernafasan. Beberapa hal yang biasanya memicu serangan asma terbagi dalam 2 faktor, yaitu faktor pasien dan faktor lingkungan. Faktor pasien antara lain: genetik, kegemukan, dan jenis kelamin. Faktor lingkungan antara lain: alergen, infeksi, dan debu di lingkungan kerja.<sup>13,14</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa banyak gen yang terlibat dalam patogenesis asma, terutama (i) produksi antibodi IgE, (ii) ekspresi saluran pernafasan yang hiperresponsif, (iii) pelepasan mediator inflamasi (sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan), (iv) rasio sel Th1 dan Th2. Kecenderungan produksi antibodi IgE atau kadar antibodi IgE dalam serum yang tinggi berhubungan dengan kejadian hiperresponsif saluran pernafasan. Di sisi lain, variasi gen beta-adrenoreseptor berhubungan dengan respon pasien terhadap obat golongan beta agonis. Oleh karena itu, penanda gen tidak hanya penting untuk memperkirakan risiko serangan asma tetapi juga untuk memprediksikan respon pasien terhadap pengobatan.<sup>13-15</sup>

Pada saat serangan asma, terjadi bronkokonstriksi dan sekresi mukus akibat reaksi inflamasi sehingga memunculkan gejala sesak nafas. Oleh karena itu obat-obat yang digunakan adalah obat-obat

bronkodilator dan antiinflamasi. Terapi farmakologi yang direkomendasikan oleh pedoman terapi adalah obat golongan β2 agonis yang bersifat bronkodilatasi dan obat antiinflamasi atau obat yang mencegah alergen memicu reaksi inflamasi, seperti kortikosteroid, antagonis reseptor leukotrien dan anti-IgE.<sup>13</sup>

Penatalaksanaan pasien asma rawat jalan berdasarkan tingkat keparahannya dibedakan menjadi 5 kelompok pengobatan yang dinyatakan dalam *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2012 sebagai pengobatan step 1 hingga step 5 (lihat Tabel 2). Semua pasien asma rawat jalan mendapat edukasi tentang penyebab serangan asma, mengenali tanda dan gejala kegawatan asma, kegunaan dan efek samping obat yang digunakan, serta cara pakai sediaan inhalasi. Kelompok step 1 adalah pasien yang gejala asmanya terkontrol hanya dengan terapi inhalasi β2 agonis saja. Kelompok pasien step 2 - 5 adalah pasien yang gejala asmanya tidak terkontrol, hanya dengan inhalasi β2 agonis saja, ditandai dengan penggunaan inhalasi β2 agonis lebih dari dua kali per minggu. Kelompok pasien step 2 membutuhkan inhalasi kortikosteroid dosis rendah rutin setiap hari, di samping inhalasi β2 agonis yang digunakan pada saat sesak nafas. Kelompok pasien step 3 membutuhkan kombinasi inhalasi kortikosteroid dosis rendah dan inhalasi agonis β2 kerja panjang secara rutin setiap hari. Kelompok pasien step 4 membutuhkan inhalasi kortikosteroid dosis sedang/tinggi dan inhalasi agonis β2 kerja panjang secara rutin setiap hari. Kelompok pasien step 5 membutuhkan kortikosteroid oral (sistemik) dosis rendah secara rutin setiap hari atau injeksi anti-IgE setiap 4 minggu. Kategori pengobatan pasien asma rawat jalan ini dievaluasi setiap 12 minggu. Jika gejalanya terkontrol (serangan asma <2 kali per minggu) maka pengobatan pasien disesuaikan dengan menurunkan/mengurangi jenis atau dosis obat yang digunakan. Sebagai contoh, jika pasien yang serangan asmanya terkontrol dengan pengobatan step 4 (inhalasi kortikosteroid dosis sedang/tinggi dan inhalasi agonis β2 kerja panjang) selama 12 minggu maka dosis inhalasi kortikosteroid diturunkan hingga setengahnya (lihat penatalaksanaan pasien asma rawat jalan step 3), dan seterusnya. Eksaserbasi asma merupakan kondisi yang mengancam jiwa Pasien asma step 5 rentan mengalami eksaserbasi asma. Tambahan terapi yang direkomendasikan untuk pasien asma step 5 adalah kortikosteroid sistemik atau injeksi omalizumab. Kortikosteroid sistemik efektif namun risiko efek sampingnya banyak (hipertensi, perubahan *mood*, depresi, psikosis, penipisan kulit, menghambat pertumbuhan anak, dan peningkatan risiko infeksi); sedangkan injeksi omalizumab meskipun efektif, dapat

**Tabel 1. Aturan Pemakaian Omalizumab (mg) Setiap 4 Minggu<sup>12</sup>**

IgE (IU/mL)	Berat Badan (kg)						
	>20-30	>30-40	>40-50	>50-70	>70-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	300	300	300	450	600
>200-300	150	225	300	300;450 <sup>b</sup>	450	600	-
>300-400	225	300	450	450	600	-	-
>400-500	225;300 <sup>a</sup>	450	450	600	-	-	-
>500-700	300	450	600	600 <sup>c</sup>	-	-	-

Keterangan:

225;300<sup>a</sup> - 225 mg untuk pasien dengan berat badan >20-25 kg; 300 mg untuk pasien dengan berat badan >25-30 kg. 300;450<sup>b</sup> - 300 mg untuk pasien dengan berat badan >50-60 kg; 450 mg untuk pasien dengan berat badan >60-70 kg.

600<sup>c</sup> - untuk pasien dengan IgE >500-600 IU/mL. Tanda (-) berarti pemberian omalizumab setiap 2 minggu.

**Tabel 2. Penatalaksanaan Pasien Rawat Jalan Berdasarkan Tingkat Keparahan Asma<sup>14</sup>**

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
1	Edukasi pasien dan mengontrol lingkungan				
2	Inhalasi agonis $\beta_2$ , jika sesak				
3	-	inhalasi kortikosteroid dosis rendah	inhalasi kortikosteroid dosis rendah dan inhalasi agonis $\beta_2$ kerja panjang	inhalasi kortikosteroid dosis sedang/ tinggi dan inhalasi agonis $\beta_2$ kerja panjang	Kortikosteroid oral (sistemik) dosis rendah
atau	-	antagonis reseptor leukotrien	inhalasi kortikosteroid dosis sedang/tinggi	antagonis reseptor leukotrien	Anti-IgE
atau	-	-	inhalasi kortikosteroid dosis rendah dan antagonis reseptor leukotrien	teofilin lepas lambat	-
atau	-	-	inhalasi kortikosteroid dosis rendah dan teofilin lepas lambat	-	-

menyebabkan reaksi hipersensitivitas yang serius (syok anafilaksis) dan harganya relatif mahal.

Posisi anti-IgE dalam terapi asma adalah digunakan sebagai tambahan terapi standar untuk pasien asma rawat jalan step 5 yang hasil pemeriksaan antibodi IgE nya >30IU/mL. Dosis anti-IgE disesuaikan dengan berat badan pasien (lihat Tabel 1). Anti-IgE digunakan secara terbatas, hanya jika serangan asma tidak terkontrol dengan inhalasi kortikosteroid, mengingat efek samping injeksi immunoglobulin baik pada tempat injeksi maupun secara sistemik, yaitu: nyeri dan kemerahan di tempat injeksi (reaksi alergi lokal) hingga syok anafilaksis. Jadi anti-IgE diberikan sebagai terapi tambahan pada pasien asma rawat jalan step 5 selain penggunaan inhalasi  $\beta_2$  agonis (jika perlu) dan inhalasi kortikosteroid. Penelitian tentang penggunaan omalizumab pada 3.429 pasien menunjukkan penurunan risiko eksaserbasi asma (RR=0,57; 95%CI 0,48-0,66; p=0,0001).<sup>15</sup> Pemberian inhalasi kortikosteroid tidak boleh langsung dihentikan pada saat memutuskan menambahkan injeksi anti Ig-E. Pemberian injeksi omalizumab tidak pada saat serangan asma akut.<sup>13-16</sup>

**Peringatan dan Perhatian**

Injeksi omalizumab dapat menimbulkan gejala syok anafilaksis baik pada saat pertama kali diinjeksi ataupun satu tahun setelah pemberian injeksi omalizumab. Reaksi syok anafilaksis ditandai dengan bronkospasma, hipotensi, sinkop, urtikaria dan/atau angioedema kerongkongan atau lidah. Oleh karena itu, disiapkan obat

emergensi dan pasien yang mendapat injeksi anti-IgE dipantau selama 30 menit sesudah injeksi untuk mengantisipasi kemungkinan munculnya reaksi syok anafilaksis.<sup>2,3,11-13</sup>

**Efek Samping<sup>11</sup>**

Efek samping pada tempat injeksi relatif sering terjadi, sedangkan efek samping serius yang pernah terjadi adalah reaksi syok anafilaksis.

Penelitian omalizumab yang berjudul *Evaluating the Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderate to Severe Asthma (EXCELS)*, suatu penelitian kohort selama 5 tahun, mengimplikasikan peningkatan kejadian penyakit jantung, aritmia, kardiomiopati dan gagal jantung, hipertensi pulmonal, gangguan serebrovaskular dan embolik, trombotik dan

**Tabel 3. Efek Samping Omalizumab**

Efek samping yang sering terjadi (>10%)		Efel samping yang serius	
Dermatologi	Reaksi tempat injeksi (45%; 12% reaksi yang berat/parah)	Hematologi	Gangguan eosinofilik (jarang terjadi) <sup>a</sup> Trombositopenia
Neurologi	Sakit kepala (15%)	Imunologi	Reaksi alergi, syok anafilaksis (0,1% - 0,2%)
Respiratori	Infeksi virus (23%) Infeksi saluran pernafasan atas (20%) Sinusitis (16%) Faringitis (11%)	Lain-lain	Kanker (0,5%) Gejala serupa <i>serum sickness</i> <sup>b</sup>

Keterangan: <sup>a</sup>Gangguan eosinofilik, misalnya vaskulitis yang konsisten dengan sindrom *Churg-Strauss*, sering kali terjadi pada pengurangan dosis kortikosteroid oral. <sup>b</sup>Gejala serupa *serum sickness* (demam, artritis, artralgia, ruam kulit, dan limfadenopati) yang terjadi pada hari pertama hingga ke-5 pemberian injeksi omalizumab. Hentikan pemberian jika gejala tersebut muncul.

tromboflebitis pada kelompok pasien yang diterapi dengan omalizumab dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>17-18</sup>

**Biaya**

Biaya penggunaan obat dalam terapi asma tergantung pada tingkat keparahan atau frekuensi kekambuhan serangan asma, mulai dari penggunaan inhalasi salbutamol jika perlu (sekitar Rp. 800,- setiap semprotan) – inhalasi salbutamol jika perlu dan inhalasi kortikosteroid dosis rendah secara rutin (penambahan Rp. 2.500,- – 17.500,- per hari) – hingga inhalasi salbutamol jika perlu, inhalasi kortikosteroid secara rutin setiap hari dan injeksi omalizumab setiap 4 minggu (penambahan sekitar Rp. 5.000.000,- per bulan).

**Kesimpulan**

Asma adalah penyakit inflamasi kronis pada saluran pernafasan. Penatalaksanaan pasien asma rawat jalan terutama menghindari pencetus serangan asma (mengendalikan lingkungan) dan inhalasi  $\beta_2$  agonis jika sesak. Pengobatan pasien asma dievaluasi secara berkala, dimungkinkan untuk menambah atau mengurangi jenis dan/atau dosis obat yang digunakan. Penentuan jenis dan dosis obat yang digunakan tergantung pada tingkat kontrol asma. Pasien yang asmanya tidak terkontrol membutuhkan tambahan obat yang digunakan secara rutin, mulai dari inhalasi kortikosteroid dosis rendah, kombinasi inhalasi kortikosteroid dan antagonis reseptor leukotrien atau teofilin lepas lambat hingga injeksi anti-IgE. Jadi injeksi anti-IgE digunakan secara terbatas hanya untuk pasien yang asmanya tidak terkontrol dengan inhalasi kortikosteroid dan nilai pemeriksaan antibodi IgE nya >30IU/mL (step 5). Harga injeksi omalizumab mahal jika dibandingkan dengan obat asma yang lain. Di samping itu pernah dilaporkan kejadian efek samping serius akibat pemberian injeksi omalizumab seperti syok anafilaksis, kanker, dan gejala serupa *serum sickness*.

**Tabel 4. Daftar Harga Beberapa Sediaan yang Digunakan dalam Terapi Asma**

Nama Obat	Harga Satuan	Aturan Pakai
Salbutamol MDI 100 mcg /semprot	Rp. 80.000,-/botol	Jika sesak nafas
Budesonid turbuhaler 200 mcg /dosis	Rp 2.115,-/dosis	Dosis rendah 200-400 mcg per hari
Flutikason cairan inhalasi 0,5 mg	Rp. 17.400,-/ampul 2 mL	Dosis rendah 100-250 mcg per hari
Ipratropium MDI 20 mcg/semprot	Rp118.140,-/botol	Sehari 3-4x 20-40 mcg
Kombinasi budesonid dan formoterol turbuhaler 80/4,5 mcg	Rp. 209.357,-/botol 60 dosis (sehari 2x2 dosis=Rp. 13.957,-)	Dosis rendah budesonid 200-400 mcg per hari Formoterol: sehari 2x12 mcg
Kombinasi salmeterol dan flutikason MDI 25/50	Rp. 105.455,-/botol 120 dosis (sehari 2x2 dosis=Rp. 3.515,-)	Dosis rendah flutikason 100-250 mcg per hari Salmeterol: sehari 2x50 mcg
Teofilin 250 mg tablet lepas lambat	Rp. 2.805,-/tablet	250-500 mg setiap 12jam
Deksametason tablet 500 mcg	Rp. 283,-/tablet	Sehari 0,5 - 10 mg
Metilprednisolon tablet 4 mg	Rp. 1.600,-/tablet	Sehari 2 - 40 mg
Metilprednisolon injeksi 40 mg/mL	Rp. 83.550,-/vial	Hanya untuk serangan asma akut
Omaliuzumab injeksi*	Rp. 4.867.150,-/vial	Satu kali setiap 4 minggu

Keterangan: Harga satuan yang tertera adalah harga produk yang tercantum dalam MIMSonline (tanggal akses 18 November 2013). Informasi harga Omaliuzumab injeksi\*diperoleh dari Apotik UBAYA.

## Kepustakaan

- Papierniak ES, Lowenthal DT, Harman E. Novel therapies in asthma: leukotriene antagonists, biologic agents, and beyond. *Am J Ther.* 2013;20(1):79-103.
- US Food and Drug Administration. Omalizumab Product Approval Information - Licensing Action [Internet]. Cited 2013 Oct 31. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093373.htm>.
- European Medicines Agency. Xolair [Internet]. Cited 2013 Oct 31. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human\\_med\\_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (POM) Republik Indonesia. Daftar Produk Obat Tahun 2013 [Internet]. Cited 2013 Oct 31. Available from: <http://www.pom.go.id/webreg/index.php/home/produk/top2013/01/row/10/page/1/order/4/DESC/search/5/omalizumab>.
- FDA Drug Advisory Committee Meeting. Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting 2013 [Internet]. Cited 2013 Oct 31. Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3952B1\\_01\\_Genentech-Xolair.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3952B1_01_Genentech-Xolair.htm).
- Pelaia G, Gallelli L, Renda T, Romeo P, Busceti MT, Grembale RD, et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy.* 2011;4:49-9.
- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:18-27.
- Tse WC, Chen JB, Chu CY. The pharmacological mechanisms of omalizumab in patients with very high IgE levels-clues from studies on atopic dermatitis. *Dermatologica Sinica.* 2012;30(4):147-53.
- Tan R, Corren J. Omalizumab in the treatment of asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2011;5(6):747-56.
- Du XL, Zhu Z, Fu Q, Li DK, Xu WB. Pharmacokinetics and relative bioavailability of salbutamol metered-dose inhaler in healthy volunteers. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(7):663-6.
- Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
- Electronic Medicines Compendium (eMC). Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection [SPC]. Cited 2013 Oct 31. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17029/SPC/Xolair+150+mg+powder+and+solvent+for+solution+for+injection/>.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: update 2012 [Internet]. Cited 2013 Oct 31. Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_March13.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf).
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma (review of technology appraisal guidance 133 and 201). Cited 2013 Oct 31. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/TA278/Guidance/pdf/English>.
- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma. *Chest.* 2011;139(1):28-35.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
- ClinicalTrials.gov. A study of Xolair to evaluate effectiveness and long-term safety in patients with moderate to severe asthma [Internet]. Cited 2013 Oct 31. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00252135>.
- US Food and Drug Administration. Omalizumab (marketed as Xolair) - Early Communication about an Ongoing Safety Review [Internet]. Cited 2013 Oct 31. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172406.htm>.

Materi disusun oleh:  
Fauna Herawati, M. Farm-Klin., Apt.