

Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults

Indicacions avaluades:

- Omalizumab: tractament addicional en pacients amb asma al·lèrgica greu persistent que presenten un test cutani positiu o reactivitat *in vitro* a aeroal·lèrgens perennes, funció pulmonar reduïda (volum expiratori forçat en el primer segon [FEV₁] < 80%), símptomes freqüents durant el dia o despertar a la nit i múltiples exacerbacions asmàtiques greus documentades, malgrat utilitzar diàriament corticosteroides inhalats (CI) a dosis altes més un agonista beta-2-adrenèrgic inhalat d'acció llarga (LABA).
- Mepolizumab: tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica refractària greu.
- Reslizumab: tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica greu insuficientment controlada amb el tractament amb CI a dosis altes i un altre medicament per al tractament de manteniment.
- Benralizumab: tractament de manteniment addicional en pacients adults amb asma eosinofílica greu no controlada malgrat l'administració de CI a dosis altes i LABA.

L'asma greu no controlada (AGNC) es defineix com la malaltia que persisteix mal controlada tot i rebre tractament amb una combinació d'un CI a dosis elevades i un LABA durant l'últim any, o amb corticoides orals (CO) durant almenys sis mesos del mateix període. La manca de control s'objectiva mitjançant qualsevol de les característiques següents:

- Puntuació en l'*Asthma Control Test* (ACT) < 20 o en l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ) > 1,5.
- ≥ 2 exacerbacions greus o haver rebut ≥ 2 cicles de CO de ≥ 3 dies cadascun durant l'any previ.
- ≥ 1 hospitalització per exacerbació greu durant l'any previ.
- Limitació crònica al flux aeri (FEV₁ / capacitat vital forçada [FVC] < 70% o FEV₁ < 80% amb broncodilatador), però que reverteix després d'un cicle de CO (30 mg/dia durant dues setmanes).

En els pacients amb AGNC s'ha de considerar afegir altres medicaments al tractament de manteniment amb CI a dosis altes i LABA, com ara els antagonistes dels receptors de leucotriens (ARLT), el bromur de tiotropi (TIO), els anticossos monoclonals o els corticoides sistèmics. D'anticossos monoclonals actualment n'hi ha quatre autoritzats: omalizumab per a l'asma al·lèrgica (anti-IgE), i mepolizumab, reslizumab i benralizumab per a l'asma eosinofílica (antivía de l'IL5).

L'evidència considerada per a l'avaluació dels medicaments biològics per al tractament de l'asma en pacients adults prové principalment d'assaigs clínics controlats amb placebo. No es disposa d'estudis controlats amb comparador actiu ni de comparacions directes entre els medicaments avaluats.

D'acord amb les consideracions següents:

Relatives a l'eficàcia

- Els quatre medicaments disposen d'assaigs clínics dissenyats per avaluar la seva eficàcia en la reducció de les exacerbacions asmàtiques. En pacients greus i amb antecedents d'exacerbacions, els tractaments han demostrat reduir la taxa anual d'exacerbacions entre un 31% i un 59% respecte a placebo. Aquestes reduccions es consideren clínicament rellevants.
- Mepolizumab i benralizumab disposen a més d'assaigs clínics dissenyats per avaluar la seva eficàcia en la reducció de la dosi dels corticoides orals de manteniment. En pacients greus en tractament diari amb corticoides orals, han demostrat reduir la dosi de prednisona una mediana d'un 50% respecte a placebo en un període de 24 setmanes per mepolizumab o en 28 setmanes per benralizumab. Addicionalment, es van trobar diferències entre benralizumab i placebo en el percentatge de pacients que van aconseguir retirar el tractament.
- En els assaigs pivots omalizumab i mepolizumab no han mostrat de forma consistent millorar la funció pulmonar, mesurada amb el volum expiratori forçat en el primer segon (FEV1) prebroncodilatador. Per a reslizumab i benralizumab les diferències en aquesta variable davant de placebo són estadísticament significatives, però no és possible valorar la rellevància dels resultats perquè la mínima diferència clínicament rellevant en el FEV1 no està establerta per a l'asma.
- En les variables secundàries de control de l'asma i qualitat de vida, en general s'observen diferències estadísticament significatives, però no clínicament rellevants, davant de placebo.

Relatives a la seguretat

- Les reaccions adverses molt freqüents i freqüents enregistrades en la fitxa tècnica són cefalea, dolor abdominal superior (en nens), pirèxia (en nens) i reaccions en el lloc d'injecció per a omalizumab; infeccions del tracte respiratori inferior i del tracte urinari, faringitis, reaccions d'hipersensibilitat, cefalea, congestió nasal, dolor en la zona superior de l'abdomen, èczema, dolor d'esquena, reaccions relacionades amb l'administració, reaccions locals en el lloc d'injecció i pirèxia per a mepolizumab; elevació de la creatina-fosfocinasa a la sang per a reslizumab; i faringitis, reaccions d'hipersensibilitat, cefalea, febre i reaccions en el lloc d'injecció per a benralizumab.
- El desenvolupament d'anticossos antiomalizumab és una reacció adversa rara (freqüència: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). La proporció de pacients que van presentar anticossos antimedicaament en els assaigs clínics va ser d'un 6% amb mepolizumab, d'un 5% amb reslizumab i d'un 13% amb benralizumab. La major part dels anticossos antibenralizumab van ser neutralitzants, tot i que no s'ha observat una relació amb canvis en l'eficàcia o la seguretat del medicament.

Relatives al cost

- El preu del tractament amb cadascun d'aquests medicaments està especificat en l'informe tècnic del CAMH (vegeu l'apartat 8). Els càlculs s'han realitzat amb el preu notificat al Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut.
- Per establir els criteris clínics d'ús s'han tingut en compte les dades d'eficàcia i seguretat dels medicaments i l'eficiència dels tractaments.

Altres

- Omalizumab, mepolizumab i benralizumab s'administren per via subcutània i reslizumab per via intravenosa. La freqüència d'administració és de cada 2-4 setmanes per a omalizumab, cada 4 setmanes per a mepolizumab i reslizumab, i cada 8 setmanes per a benralizumab a partir de la tercera dosi (les tres primeres dosis s'administren cada 4 setmanes).
- L'administració de mepolizumab, reslizumab i benralizumab l'ha de realitzar un professional sanitari, mentre que per a omalizumab a partir de la quarta dosi és possible l'autoadministració en pacients sense antecedents d'anafilaxia.
- Omalizumab és el medicament biològic per a l'asma pel qual es disposa de més experiència d'ús, en termes de temps des de la comercialització i de nombre de pacients exposats.
- L'evidència disponible sobre l'eficàcia i seguretat del canvi de medicament biològic per al tractament de l'AGNC és molt limitada per a pacients en tractament amb un fàrmac anti IgE que passen a rebre un fàrmac anti-IL5 y nul·la per canvis entre medicaments anti-IL5. L'única evidència publicada prové d'un assaig clínic (estudi OSMO) en el qual pacients amb AGNC eosinofílica prèviament tractats amb omalizumab van passar a rebre mepolizumab i en el que es va observar una milloria del control de l'asma. Aquests resultats són de difícil interpretació per les pròpies limitacions del disseny de l'estudi i les característiques basals dels pacients inclosos.

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica recomana per a l'ús d'omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults, en l'àmbit del CatSalut:

- Que la indicació, el seguiment i l'avaluació de la resposta terapèutica per part dels professionals sanitaris es realitzi d'acord amb els criteris clínics que s'annexen a aquest acord (annex).
- Que l'àmbit de prescripció d'omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab es realitzi en centres hospitalaris amb experiència en el diagnòstic i tractament de pacients amb asma greu no controlada i que garanteixin l'adequada atenció sanitària integral dels pacients afectats.
- Que es faci un seguiment de les persones que siguin tractades amb aquest fàrmac. El personal mèdic responsable del tractament ha de facilitar les dades clíniques al CatSalut, per tal que es pugui comprovar l'efectivitat, la seguretat i l'adequació al tractament, a través del Registre de pacients i tractaments MHDA.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Barcelona, 27 de juny de 2019

Annex. Criteris clínics d'inici i seguiment d'omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults

L'objectiu principal del tractament de l'asma és aconseguir i mantenir el control de la malaltia al més aviat possible, a més de prevenir les exacerbacions i l'obstrucció crònica del flux aeri i reduir la mortalitat associada a la malaltia. El tractament es basa en l'educació sanitària, el control ambiental i la teràpia farmacològica.

Inici del tractament

Es consideren candidats a iniciar tractament amb un medicament biològic per a l'asma greu no controlada (AGNC) aquells pacients adults que compleixen tots els criteris següents:

- AGNC refractària al tractament, i
- exclusió del diagnòstic d'asma difícil de tractar per:
 - presència de comorbiditats, agreujants i exposició a factors desencadenants; o
 - falta d'adherència i/o tècnica d'inhalació inadequada.

Per tal de diagnosticar i fenotipar adequadament l'AGNC, es recomana que els pacients siguin valorats i seguits per experts en asma durant un mínim de 6-12 mesos abans de l'inici del medicament biològic.

Pacients amb AGNC i fenotip al·lèrgic:

Es consideren candidats a iniciar tractament amb omalizumab aquells pacients adults amb AGNC de fenotip al·lèrgic que presenten:

- un test cutani positiu o reactivitat *in vitro* a aeroal·lèrgens perennes, i
- concentracions d'IgE:
 - entre 76 i 1500 UI/mL, o
 - entre 30 i 76 UI/mL només si presenten reactivitat *in vitro* inequívoca a aeroal·lèrgens perennes.

Pacients amb AGNC i fenotip eosinofílic:

Es consideren candidats a iniciar tractament amb mepolizumab, reslizumab o benralizumab aquells pacients adults amb AGNC de fenotip eosinofílic que presenten:

- un recompte d'eosinòfils a la sang ≥ 500 cèl·lules/ μ L, o
- un recompte d'eosinòfils a la sang entre 400 i 500* cèl·lules/ μ L, i
 - ≥ 3 exacerbacions greus l'últim any que requerissin l'ús de ≥ 2 cicles de corticoides sistèmics o augment de la dosi de manteniment durant almenys 3 dies, o
 - ≥ 2 exacerbacions que requerissin hospitalització, ingrés a l'UCI o ventilació mecànica.

*Es pot valorar l'inici del tractament en pacients que presenten les característiques anteriors i un recompte d'eosinòfils a la sang entre 150 i 400 cèl·lules/ μ L si estan rebent tractament de manteniment amb corticoides orals (CO). Cal tenir en compte que en els assaigs pivots de reslizumab no es van incloure pacients amb un recompte < 400 i que en els de benralizumab l'anàlisi primària es va realitzar en els pacients amb un recompte \geq 300.

Es considera que:

- En el cas de pacients diagnosticats d'AGNC eosinofílica, mepolizumab, reslizumab i benralizumab són alternatives terapèutiques similars per a aquesta indicació.
- En el cas de pacients diagnosticats d'AGNC eosinofílica amb signes i símptomes compatibles amb el fenotip al·lèrgic, omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab són alternatives terapèutiques similars. S'escollirà el medicament més adequat tenint en compte les característiques clíniques i biològiques de la malaltia.
- Actualment no es disposa d'evidència robusta suficient sobre l'eficàcia i seguretat del canvi de medicament en cas de manca de resposta.

Així mateix, es recomana que en els casos en què es disposa d'alternatives terapèutiques similars, per a un aprofitament adequat dels recursos públics, s'utilitzi el medicament biològic que resulti més avantatjós pel que fa a l'eficiència, sense perjudici de possibles excepcions justificades en pacients concrets.

Es recomana consultar les fitxes tècniques per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests medicaments.

Seguiment dels pacients:

Prèviament a l'inici del tractament amb omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab, es recomana realitzar una valoració dels paràmetres següents:

- Dosi de CO de manteniment (mg/dia) i temps de tractament durant l'últim any.
- Dosi de corticoides inhalats (CI) durant l'últim any (μ g/dia).
- Altres medicaments concomitants per al tractament de l'asma: agonistes beta-2-adrenèrgics d'acció llarga (LABA), antagonistes muscarínics d'acció llarga (LAMA), antagonistes de receptors dels receptors de leucotriens (ARLT).
- Test cutani o prova de reactivitat *in vitro* a aeroal·lèrgens perennes.
- Concentració plasmàtica d'immunoglobulina E (IgE) (UI/ml).
- Recompte d'eosinòfils a la sang (cèl·lules/ μ L).
- Volum expiratori forçat en el primer segon (FEV₁) prebroncodilatador (BD).
- Puntuació en l'*Asthma Control Test* (ACT).
- Nombre d'exacerbacions asmàtiques durant l'últim any que van requerir CO durant \geq 3 dies o, en cas de tractament de manteniment amb CO, doblar la dosi durant \geq 3 dies.
- Nombre d'hospitalitzacions per exacerbació asmàtica durant l'últim any.

Adicionalment, durant el tractament amb omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab es recomana monitorar els pacients als 4, 8 i 12 mesos de l'inici i després anualment, i realitzar un seguiment dels paràmetres següents:

- Dosi de CO de manteniment (mg/dia).
- Dosi de CI ($\mu\text{g}/\text{dia}$).
- Altres medicaments concomitants per al tractament de l'asma.
- FEV₁ pre-BD.
- Puntuació en l'ACT.
- Nombre d'exacerbacions asmàtiques des del registre previ que van requerir CO durant ≥ 3 dies o, en cas de tractament de manteniment amb CO, doblar la dosi durant ≥ 3 dies.
- Nombre d'hospitalitzacions per exacerbació asmàtica des del registre previ.
- *Global evaluation of treatment effectiveness* (GETE).

Es considera resposta al tractament qualsevol de les circumstàncies següents:

- Augment de ≥ 3 punts en la puntuació de l'ACT.
- Disminució d'un 50% en la taxa anual d'exacerbacions (vegeu els paràmetres d'inici i de seguiment).
- Disminució en la dosi de CO de manteniment.

Discontinuació del tractament

En termes generals, s'ha de discontinuar el tractament amb omalizumab, mepolizumab, reslizumab o benralizumab en cas de:

- Manca/pèrdua de resposta al tractament.
- Toxicitat/intolerància inacceptable.
- Negativa expressa del pacient a continuar amb el tractament.

Àmbit de prescripció

Es recomana que l'àmbit de prescripció d'omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab es restringeixi als centres hospitalaris amb experiència en el diagnòstic i tractament de pacients amb asma greu no controlada.