

Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
28 de març de 2019**

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Concepció Cañete (Servei de pneumologia de l'Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi), Cèsar Picado (Servei de pneumologia de l'Hospital Clínic) i David Ramos (Servei de pneumologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Gemma Garrido, Mercè Obach, Caridad Pontes.

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.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1.	Punts clau	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut.....	7
2.1.	Descripció del problema de salut	7
2.2.	Tractament de la malaltia.....	8
3.	Àrea descriptiva del medicament	9
3.1.	Mecanisme d'acció	9
3.2.	Indicacions i data d'autorització.....	10
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	11
3.4.	Utilització en poblacions especials	12
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	12
4.	Evidència disponible	13
5.	Avaluació de l'eficàcia	14
5.1.	Assaigs clínics	14
	Característiques principals dels assaigs.....	14
	Variables utilitzades als assaigs.....	23
	Característiques dels pacients inclosos.....	25
	Resultats	26
5.2.	Revisions sistemàtiques i metanàlisis	32
6.	Avaluació de la seguretat.....	32
6.1.	Esdeveniments adversos	32
	Esdeveniments adversos més freqüents.....	32
	Esdeveniments adversos greus	32
	Morts	33
	Discontinucions per esdeveniments adversos	34
	Altres esdeveniments adversos d'interès	34
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions	35
	Contraindicacions:	35
	Precaucions:.....	35
	Interaccions:	35

6.3. Pla de gestió de riscos.....	36
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	37
8. Àrea econòmica.....	41
8.1. Cost del tractament.....	41
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats.....	42
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	43
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	43
Informe de posicionament terapèutic	43
Avaluacions per altres organismes.....	46
Annex 2. Control de l'asma	49
Annex 3. Tractament de l'asma i classificació de la gravetat.....	50
GEMA 4.3. Guía española para el manejo del asma	50
Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention	52
Annex 4. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	54
Bibliografia.....	55

1. Punts clau

- Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab són anticossos monoclonals humanitzats indicats en el tractament de l'asma greu no controlada refractària en pacients adults. Omalizumab està indicat en el fenotip al·lèrgic i mepolizumab, reslizumab i benralizumab en el fenotip eosinofílic.
- L'evidència considerada per 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.
- 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% en 24 setmanes (mepolizumab) o en 28 setmanes (benralizumab) respecte a placebo. 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) pre broncodilatador. 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.
- Les reaccions adverses molt freqüents i freqüents informades 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 creatinafosfoquinasa en 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 anti omalizumab és una reacció adversa rara (freqüència: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). La proporció de pacients que van presentar anticossos anti medicament 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 anti benralizumab van ser neutralitzants, tot i que no s'ha observat una relació amb l'eficàcia o la seguretat del medicament.
- Omalizumab, mepolizumab i benralizumab s'administren per via subcutània i reslizumab per via intravenosa. L'administració de mepolizumab, reslizumab i benralizumab l'ha de realitzar un professional sanitari.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'**asma** és una síndrome que inclou diversos fenotips clínics que comparteixen manifestacions clíniques similars, però d'etiologies probablement diferents. Des d'un punt de vista pragmàtic, es podria definir com a una malaltia inflamatòria crònica de les vies respiratòries, en la patogènia de la qual intervenen diverses cèl·lules i mediadors de la inflamació, condicionada en part per factors genètics, que cursa amb hiperresposta bronquial i una obstrucció variable del flux aeri, total o parcialment reversible espontàniament o per l'acció medicamentosa. (1) S'estima que a Espanya l'asma afecta aproximadament el 4,9% dels adults i el 10% dels nens. (1,2)

La classificació de l'asma en l'adult inclou dos conceptes clau diferents, que són la gravetat i el control. La **gravetat** es determina en funció de les necessitats mínimes de tractament de manteniment que es requereixen per controlar la malaltia. D'altra banda, el **control** és el grau en què les manifestacions de l'asma estan absents o reduïdes al màxim per les intervencions terapèutiques i es compleixen els objectius del tractament. El concepte de control inclou principalment els símptomes, les exacerbacions i la funció pulmonar (vegeu l'annex 2). (1)

L'**asma greu no controlada (AGNC)** es defineix com la malaltia que persisteix mal controlada tot i rebre tractament amb una combinació d'un corticoide inhalat (CI) a dosis elevades i un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada (LABA, de l'anglès long acting beta 2 agonist) durant l'últim any, o amb corticoides orals (CO) durant al menys sis mesos del mateix període. La manca de control s'objectiva mitjançant qualsevol de les següents característiques:

- Una 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'últim any.
- ≥ 1 hospitalització per exacerbació greu durant l'últim any.
- Limitació crònica del flux aeri (volum expiratori forçat en el primer segon [FEV₁]/capacitat vital forçada [FVC] < 70% o FEV₁ < 80% post-broncodilatador), però que reverteix després d'un cicle de CO (30 mg/dia durant dues setmanes). (1)

La prevalença de l'AGNC al nostre entorn és del 3,9% de la població asmàtica. El terme engloba l'asma difícil de tractar per causes externes a la malaltia, com la baixa adherència, la presència de comorbiditats, els agreujants o l'exposició a desencadenants, i l'asma refractària al tractament. (1)

Durant l'última dècada s'han caracteritzat diversos **fenotips** clínic-inflamatoris de l'asma greu en l'adult, dels quals destaquen l'al·lèrgic, l'eosinofílic, l'associat amb l'obesitat i el neutrofílic. (1) En la taula següent s'exposen les característiques principals dels fenotips pels quals tenen indicació els medicaments avaluats en aquest informe.

Taula 1. Característiques de l'asma al·lèrgica i de l'asma eosinofílica d'inici tardà (1)

	Prevalença en pacients amb asma greu	Clínica	Biomarcadors
Asma al·lèrgica	40-50%	Síntomes al·lèrgics	IgE específica Citocines Th2 (IL4, IL5, IL13) Periostina Eosinòfils i neutròfils a l'esput
Asma eosinofílica d'inici tardà	≈ 25%	Rinosinusitis crònica i pòlips nasals Menys símptomes al·lèrgics Subgrup: malaltia respiratòria exacerbada per l'àcid acetilsalicílic	IL5 Cisteinil-leucotriens Eosinòfils en sang i esput tot i dosis altes de corticoides

IL: interleucina

2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu principal del tractament de l'asma és aconseguir i mantenir el control de la malaltia el més aviat possible, a més de prevenir les exacerbacions i l'obstrucció crònica del flux aeri i reduir al màxim la mortalitat associada a la malaltia. Es basa en l'educació sanitària, el control ambiental i el tractament farmacològic. (1)

El tractament farmacològic de l'asma és esglaonat i es revisa periòdicament amb l'objectiu que el pacient estigui sempre controlat. Els medicaments de manteniment s'administren de forma regular durant períodes de temps prolongats. Inclouen els CI, els LABA, els antagonistes dels receptors de leucotriens (ARLT), el bromur de tiotropi (TIO), els anticossos monoclonals i els corticoides sistèmics. D'altra banda, els broncodilatadors d'acció curta es fan servir a demanda per tractar o prevenir la broncoconstricció de forma ràpida. Els agonistes beta-2-adrenèrgics d'acció curta (SABA, de l'anglès short acting beta 2 agonist) són d'elecció per sobre dels anticolinèrgics d'acció curta (SAMA, de l'anglès short acting muscarinic receptor antagonist). (1)

D'acord amb la definició d'AGNC, els pacients no estan controlats amb un tractament de manteniment corresponent amb els esglaons 5 o 6 de l'algorisme de la Guia espanyola para el manejo del asma (GEMA) (1) o amb els esglaons 4 o 5 de l'algorisme de la Global initiative for asthma (GINA) (3) (vegeu l'annex 3). Per tant, en aquests pacients s'ha de considerar afegir altres medicaments al tractament de manteniment amb CI a dosis altes i LABA, com ara els ARLT, 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 (antivia de l'IL5). (4)

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 2. Característiques dels medicaments biològics per al tractament de l'asma

	Omalizumab (Xolair®)	Mepolizumab (Nucala®)	Reslizumab (Cinqaero®)	Benralizumab (Fasenra®)
Laboratori (4)	Novartis Europharm Limited	Glaxosmithkline Trading Services Ltd	Teva Pharmaceuticals Ltd	Astrazeneca AB
Presentacions (4)	150 mg xeringa precarregada 1 ml 75 mg xeringa precarregada 0,5 ml	100 mg vial pols per a solució injectable	10 mg/ml vial concentrat per a solució per a perfusió, 10 ml 10 mg/ml vial concentrat per a solució per a perfusió, 2,5 ml	30 mg solució injectable en xeringa precarregada
Excipients de declaració obligatòria (4)	Polisorbat 20	Sacarosa Hidrogenofosfat de sodi heptahidrat Polisorbat 80	Acetat de sodi trihidrat	Polisorbat 20
Codi ATC (4)	R03DX05	R03DX09	R03DX08	R03DX10
Procediment d'autorització (5)	Centralitzat			
Data de comercialització/ finançament de la indicació (6)	12.04.2006/ 12.04.2006	01.08.2016/ 01.08.2016	01.09.2017/ 01.09.2017	01.01.2018/ 01.01.2018
Condicions de dispensació (7)	Dispensació hospitalària sense cupó precinte		Ús hospitalari	Dispensació hospitalària sense cupó precinte

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests medicaments.

3.1. Mecanisme d'acció

Omalizumab és un anticòs monoclonal humanitzat (IgG1 k) que s'uneix selectivament a l'immunoglobulina E (IgE), cosa que evita la unió de l'IgE al seu receptor d'alta afinitat i redueix la quantitat lliure disponible d'aquesta proteïna per generar la cascada al·lèrgica. (8)

Mepolizumab i **reslizumab** són anticossos monoclonals humanitzats (IgG1 k i IgG4 k, respectivament) que s'uneixen selectivament a l'interleucina-5 (IL5). L'IL5 és la principal citocina moduladora dels eosinòfils en la sang i els teixits. Ambdós anticossos eviten la unió de l'IL5 al seu receptor de la superfície dels eosinòfils, cosa que redueix la seva producció i supervivència. (9,10)

Benralizumab és un anticòs monoclonal humanitzat (IgG1 k) que s'uneix selectivament a la subunitat alfa del receptor de l'IL5, el qual s'expressa específicament en la superfície d'eosinòfils i basòfils. El domini Fc de benralizumab presenta una gran afinitat per receptors de les cèl·lules citolítiques naturals o linfòcits NK (de l'anglès *natural killer*), de manera que la unió de benralizumab amb aquests receptors causa l'apoptosi d'eosinòfils i basòfils per citotoxicitat mediada per anticossos, cosa que redueix la inflamació eosinofílica. (11)

3.2. Indicacions i data d'autorització

Taula 3. Indicacions i data d'autorització de la indicació avaluada dels medicaments biològics per al tractament de l'asma

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Indicació avaluada	Tractament addicional en pacients adults amb asma al·lèrgica greu persistent que presentin: - un test cutani positiu o reactivitat <i>in vitro</i> a aeroal·lèrgens perennes i - funció pulmonar reduïda (FEV ₁ < 80%) i - símptomes freqüents durant el dia o despertar durant la nit i exacerbacions asmàtiques greus documentades tot i fer servir diàriament CI a dosis altes i un LABA (8)	Tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica refractària greu (9)	Tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica greu insuficientment controlada amb CI a dosis altes i un altre medicament pel tractament de manteniment (10)	Tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica greu no controlada amb CI a dosis altes i LABA (11)
Altres indicacions	Tractament addicional en pacients adolescents i nens (≥ 6 anys) amb asma al·lèrgica greu persistent que presentin les variables clíniques mencionades. En nens (6-11 anys) no es requereix FEV ₁ < 80%. (8) Tractament addicional de la urticària crònica espontània en pacients adults i adolescents (≥ 12 anys) amb resposta inadequada al tractament amb antihistamínics H1. (8)	Tractament addicional en pacients adolescents i nens (≥ 6 anys) amb asma eosinofílica refractària greu (9)	-	-
Data d'autorització de la indicació avaluada EMA-AEMPS (4,5)	10/2005-11/2005	12/2015-12/2015	08/2016-10/2016	01/2018-02/2018

CI: corticoide inhalat; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga

3.3. Posologia i forma d'administració

Taula 4. Posologia, via d'administració i avaluació de la resposta dels medicaments biològics per al tractament de l'asma (8–11)

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Posologia	La dosi (150-600 mg) i la freqüència d'administració (2-4 set.) depenen de la concentració basal d'IgE i del pes corporal. La posologies assegura que el pacient rep al menys 0,016 mg/kg/IgE(UI/ml) cada 4 set. (12) (vegeu la fitxa tècnica)	100 mg/4 set.	3 mg/kg/4 set. ajustat a vials sencers (25 i 100 mg) (vegeu la fitxa tècnica)	30 mg/4 set. x3 dosis seguit de 30 mg/8 set.
Via d'administració	Administració subcutània . A partir de la quarta dosi és possible l'autoadministració en pacients sense antecedents d'anafilaxia.	Administració subcutània per personal sanitari	Administració intravenosa en 20-50 min a través d'un filtre de 0,2 µm	Administració subcutània per personal sanitari
Avaluació de la resposta	Són necessàries un mínim de 12 a 16 setmanes per què el tractament demostrï efectivitat. La resposta s'ha d'avaluar a les 16 setmanes i es recomana considerar el PEF, els símptomes durant el dia i la nit, l'ús de medicació de rescat, l'espirometria i les exacerbacions.	La necessitat de continuar amb el tractament s'ha d'avaluar al menys un cop a l'any , en funció de la gravetat de la malaltia i del nivell de control de les exacerbacions	La necessitat de continuar amb el tractament s'ha d'avaluar al menys un cop a l'any , en funció de la gravetat de la malaltia i del nivell de control de les exacerbacions.	La decisió de continuar amb el tractament s'ha d'avaluar al menys un cop a l'any , en funció de la gravetat de la malaltia, del nivell de control de les exacerbacions i del recompte d'eosinòfils en sang.

IgE: immunoglobulina E; PEF: flux expiratori màxim; set.: setmanes

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 5. Poblacions especials (8–11)

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Pacients d'edat avançada	No es requereix ajust de dosi en pacients d'edat avançada			
Pediatría	Indicat en asma al·lèrgica greu persistent (≥ 6 anys) i urticària crònica espontània (≥ 12 anys)	Indicat en asma eosinofílica refractària greu (≥ 6 anys)	No s'ha establert l'eficàcia i seguretat en pacients < 18 anys	
Insuficiència renal Insuficiència hepàtica	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal o hepàtica			
Embaràs i lactància	No s'hauria d'utilitzar durant l'embaràs tret que sigui clarament necessari No s'ha d'administrar durant la lactància	En dones embarassades cal valorar el balanç entre el benefici esperat per a la mare i el risc per al fetus En dones lactants cal decidir si s'interromp la lactància o el tractament	S'ha d'evitar el seu ús durant l'embaràs Durant els primers dies després del part es poden transferir anticossos als nadons a través de la llet. Posteriorment, reslizumab es pot fer servir durant la lactància si escau.	En dones embarassades cal valorar el balanç entre el benefici esperat per a la mare i el risc per al fetus En dones lactants cal decidir si s'interromp la lactància o el tractament

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 6. Dades farmacocinètiques rellevants dels medicaments biològics per al tractament de l'asma (8–11)

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Absorció Biodisponibilitat absoluta	62%	74-80% en pacients amb asma després de l'administració en el braç	Administració intravenosa	59%
Distribució Volum de distribució	78 \pm 32 ml/kg en pacients amb asma	55-85 ml/kg en pacients amb asma després d'una dosi	5 L	Central: 3,1 L Perifèric: 2,5 L
Eliminació Semivida (dies)	26 en pacients amb asma	16-22	24	15,5

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins al 15 de gener de 2019. Tots els estudis inclosos en l'informe estan controlats amb placebo. No es disposa d'assaigs clínics de fase III *head to head* entre els agents biològics avaluats.

- **Omalizumab** en el tractament de l'asma al·lèrgica en pacients adults:
 - SOLAR (2304): pivot, asma de moderada a greu, 28 setmanes. (12,13)
 - 008 i 009: pivots, asma de moderada a greu, 28 setmanes + extensió fins a les 52 setmanes. (12,14–17)
 - 011: pivot, asma de moderada a greu, 32 setmanes. (12,18)
 - INNOVATE: pivot, asma greu, 28 setmanes. (12,19)

- **Mepolizumab** en el tractament de l'asma eosinofílica greu en pacients adults:
 - DREAM (MEA112997; NCT01000506): pivot, 52 setmanes. (20,21)
 - MENSA (MEA115588; NCT01691521): pivot, 32 setmanes. (9,22)
 - SIRIUS (MEA115575; NCT01691508): pivot, 24 setmanes. (9,23)
 - COSMOS (MEA115661; NCT01842607): extensió del MENSA y del SIRIUS, 52 setmanes. (20,24)
 - COLUMBA (MEA115666; NCT01691859): extensió del DREAM, 3,5 anys. (20,25)
 - MUSCA (NCT02281318): 24 setmanes. (26)
 - OSMO (NCT02654145): pacients tractats amb omalizumab, 32 semanas. (27)

- **Reslizumab** en el tractament de l'asma eosinofílica de moderada a greu en pacients adults:
 - 3082 (NCT01287039) i 3083 (NCT01285323): pivots, 52 setmanes. (28,29)
 - 3085 (NCT01290887): extensió del 3081 (30), del 3082 i del 3083, 24 mesos. (29,31)
 - Pérez de Llano *et al.*: pacients prèviament tractats amb omalizumab, 24 setmanes. (32)

- **Benralizumab** en el tractament de l'asma eosinofílica en pacients adults:
 - SIROCCO (D3250C00017; NCT01928771): pivot, asma de moderada a greu, 48 setmanes. (33,34)
 - CALIMA (D3250C00018; NCT01914757): pivot, asma de moderada a greu, 56 setmanes. (33,35)
 - ZONDA (D3250C00020; NCT02075255): pivot, asma greu, 28 setmanes. (33,36)
 - BORA (D3250C00021; NCT02258542): extensió del SIROCCO, del CALIMA i del ZONDA, 56 setmanes per a pacients ≥ 18 anys i 108 setmanes per a pacients 12-17 anys. (37)

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de dels estudis.

En l'avaluació s'han considerat quatre revisions sistemàtiques amb metanàlisis independents i que inclouen més d'un dels medicaments avaluats: Wang 2016 (38), Cabon 2017 (39), Farne 2017 (40) i Iftikhar 2018 (41).

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Taula 7. Característiques principals dels assaigs clínics d'omalizumab per al tractament de l'asma al·lèrgica en pacients adults

Estudi	Disseny	Població N pacients randomitzats Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal*
SOLAR	ACA (1:1), fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat	N = 405 Edat 12-75 anys Diagnòstic d'asma greu al·lèrgica i de rinitis al·lèrgica perenne. Augment del FEV ₁ ≥ 12% post-broncodilatador Test cutani positiu a almenys un al·lergen perenne IgE ≥ 30 i ≤ 700 UI/ml ≥ 2 exacerbacions asmàtiques o visites no planificades a la consulta mèdica durant l'any anterior o ≥ 3 durant els dos anys anteriors Tractament amb CI dosi mitja o superior (≥ 400µg/dia budesonida o eq.). Es va permetre el tractament concomitant amb LABA, però no amb corticoides sistèmics.	28 set.	Omalizumab 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml)/4 set. sc (n = 209)	PBO sc (n = 196)	Taxa anualitzada d'exacerbacions
008 009	ACA (1:1), fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat Dosi de CI durant l'estudi: Set. 1-16: manteniment de la dosi basal. Set. 17-28: disminució progressiva de la dosi fins a discontinuació o empitjorament dels símptomes. Set. 29-52: augment o disminució de la dosi a criteri de l'investigador.	N 008 = 525; N 009 = 546 N extensió 008 = 460; N extensió 009 = 487 Edat 12-75 anys Diagnòstic d'asma greu al·lèrgica Augment del FEV ₁ ≥ 12% post-broncodilatador Test cutani positiu a almenys un al·lergen perenne IgE ≥ 30 i ≤ 700 UI/ml FEV ₁ ≥ 40% i ≤ 80% Tractament amb CI dosi alta (008 i extensió: 500-1000 µg/dia, 009 i extensió: 500-1200 µg/dia de beclometasona dipropionat o eq.). Durant l'extensió es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment.	52 set. (28 set. + extensió 24 set.)	Omalizumab 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml)/4 set. sc (n 008 = 268) (n extensió 008 = 245) (n 009 = 274) (n extensió 009 = 255)	PBO sc (n 008 = 257) (n extensió 008 = 215) (n 009 = 272) (n extensió 009 = 232)	Taxa anual d'exacerbacions

Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults
Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

011	<p>ACA (1:1), fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat</p> <p>Fases: Estable: set. 1 a 16. Manteniment de la dosi basal de CI. Reducció: set. 17 a 28. Disminució progressiva de la dosi de CI fins a discontinuació o empitjorament dels símptomes. Manteniment: set. 29 a 32. Manteniment de la dosi de CI reduïda</p>	<p>N = 341 Edat 12-75 anys Diagnòstic d'asma greu al·lèrgica Augment del FEV₁ ≥ 12% post-broncodilatador Test cutani positiu a almenys un al·lergen perenne IgE ≥ 30 i ≤ 700 UI/ml FEV₁ ≥ 40% Tractament amb CI dosi alta (1000-2000 µg/dia de fluticasona propionat o eq.). Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment i amb CO.</p>	32 set.	Omalizumab 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml)/4 set. sc (n = 176)	PBO sc (n = 165)	% reducció dosi CI
INNOVATE	<p>ACA (1:1), fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat</p>	<p>N = 419 Edat 12-75 anys Diagnòstic d'asma greu al·lèrgica Augment del FEV₁ ≥ 12% post-broncodilatador Test cutani positiu a almenys un al·lergen perenne IgE ≥ 30 i ≤ 700 UI/ml FEV₁ ≥ 40% i ≤ 80% ≥ 2 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors que requerissin tractament amb corticoides sistèmics o ≥ 1 que requerís hospitalització o visita a urgències. Tractament amb CI dosi alta (> 1000 µg/dia de budesonida dipropionat o eq.) i un LABA. Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment i amb CO (≤20 mg/24 h prednisona o eq.)</p>	28 set.	Omalizumab 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml)/4 set. sc (n = 209)	PBO sc (n = 210)	Taxa d'exacerbacions

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; CO: corticoide oral; eq.: equivalent; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; IgE: immunoglobulina E; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; PBO: placebo; sc: subcutani; set.: setmanes

*El temps de mesura de la variable principal coincideix amb la durada de l'estudi.

Taula 8. Característiques principals dels assaigs clínics de mepolizumab per al tractament de l'asma eosinofílica en pacients adults

Estudi	Disseny	Població N pacients randomitzats Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal*
DREAM	ACA (1:1:1:1), fase II-III, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat	<p>N = 621</p> <p>Edat ≥ 12 anys i pes corporal ≥ 45 kg</p> <p>Diagnòstic d'asma greu refractària (42)</p> <p>Criteris d'inflamació eosinofílica en la visita de cribratge o en els 12 mesos anteriors: recompte d'eosinòfils en sang ≥ 300/μL o en esput > 3% o FENO ≥ 50 ppb o ràpid deteriorament del control de l'asma després d'una disminució de la dosi de manteniment ≥ 25% dels CI o dels CO.</p> <p>FEV₁ pre-broncodilatador < 80%</p> <p>≥ 2 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors que requerissin tractament amb corticoides sistèmics</p> <p>Tractament amb CI dosi alta (≥ 880 μg/dia de fluticasona propionat o eq.) i un altre medicament de manteniment. Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment i amb CO.</p>	52 set.	<p>Mepolizumab 75 mg/4 set. iv (n = 154)</p> <p>Mepolizumab 250 mg/4 set. iv (n = 152)</p> <p>Mepolizumab 750 mg/4 set. iv (n = 156)</p>	PBO iv (n = 159)	Taxa anual d'exacerbacions
MENSA	ACA (1:1:1), fase III, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat	<p>N = 576</p> <p>Edat ≥ 12 anys i pes corporal ≥ 45 kg</p> <p>Diagnòstic d'asma greu refractària (42)</p> <p>Criteris d'inflamació eosinofílica: recompte d'eosinòfils en sang ≥ 300/μL en els 12 mesos anteriors o ≥ 150/μL en la visita de cribratge</p> <p>FEV₁ pre-broncodilatador < 80%</p> <p>≥ 2 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors que requerissin tractament amb corticoides sistèmics</p> <p>Tractament amb CI dosi alta (≥ 880 μg/dia de fluticasona propionat o eq.) i un altre medicament de manteniment. Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment i amb CO.</p>	32 set.	<p>Mepolizumab 75 mg/4 set. iv (n = 191)</p> <p>Mepolizumab 100 mg/4 set. sc (n = 194)</p>	PBO sc o iv (n = 191)	Taxa anualitzada d'exacerbacions

Estudi	Disseny	Població N pacients randomitzats Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal*
SIRIUS	<p>ACA (1:1), fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat</p> <p>Fases: Optimització dosi CO: de 10 a 3 set. abans de l'inici del tractament, durant 4 set. Establiment de la dosi més petita de CO necessària per mantenir el control.</p> <p>Inducció: set. 1 a 4. Inici del tractament amb mepolizumab o PBO i manteniment de la dosi de CO optimitzada.</p> <p>Reducció: set. 5 a 20. Disminució de la dosi de CO segons un algorisme predefinit.</p> <p>Manteniment: set. 21 a 24. Manteniment de la dosi de CO reduïda i mesura de les variables.</p>	<p>N = 135</p> <p>Edat ≥ 12 anys i pes corporal ≥ 45 kg</p> <p>Diagnòstic d'asma greu refractària (42)</p> <p>Criteris d'inflamació eosinofílica: recompte d'eosinòfils en sang ≥ 300/μL en els 12 mesos anteriors o ≥ 150/μL en la visita de cribratge</p> <p>FEV₁ pre-broncodilatador 12-17 anys: < 90% i ≥ 18 anys: < 80%</p> <p>Tractament amb CI dosi alta (≥ 18 anys: ≥ 880 μg/dia de fluticasona propionat o eq.) i un altre medicament de manteniment. Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment.</p> <p>Tractament de manteniment amb corticoides sistèmics (5-35 mg/dia prednisona o eq.)</p>	24 set.	Mepolizumab 100 mg/4 set. sc (n = 69)	PBO sc (n = 66)	% reducció dosi CO a les 20-24 set
COSMOS	AC, fase IIIb, multicèntric, obert, d'un sol braç	<p>N = 651</p> <p>Pacients que van completar l'estudi MENSA o el SIRIUS</p>	48 set.	Mepolizumab 100 mg/4 set. sc	-	Seguretat: EA i EA greus
COLUMBA	AC, fase III, multicèntric, obert, d'un sol braç	<p>N = 347</p> <p>Pacients que van completar l'estudi DREAM feia una mitjana de 17,8 mesos (rang: 12-28 mesos)</p>	Fins que es compleixi un dels criteris d'aturada**	Mepolizumab 100 mg/4 set. sc	-	Seguretat: EA, EA greus i EA d'interès especial

Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults
Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

MUSCA	ACA (1:1), fase IIIb, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat	<p>N = 551</p> <p>Edat ≥ 12 anys</p> <p>Diagnòstic d'asma greu eosinofílica</p> <p>Criteris d'inflamació eosinofílica: recompte d'eosinòfils en sang ≥ 300/μL en els 12 mesos anteriors o ≥ 150/μL en la visita de cribratge</p> <p>FEV₁ pre-broncodilatador 12-17 anys: < 90% i ≥ 18 anys: < 80%</p> <p>≥2 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors que requerissin tractament amb corticoides sistèmics</p> <p>Tractament amb CI dosi alta i un altre medicament de manteniment. Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment i amb CO.</p>	24 set.	Mepolizumab 100 mg/4 set. sc (n = 274)	PBO sc (n = 277)	Qualitat de vida (SGRQ)
OSMO	AC, fase IV, multicèntric, obert, d'un sol braç	<p>N = 145</p> <p>Edat ≥ 12 anys</p> <p>Diagnòstic d'asma greu</p> <p>Criteris d'inflamació eosinofílica: recompte d'eosinòfils en sang ≥ 300/μL en els 12 mesos anteriors o ≥ 150/μL en la visita 1</p> <p>FEV₁ pre-broncodilatador 12-17 anys: < 90% i ≥ 18 anys: < 80%</p> <p>≥2 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors que requerissin tractament amb corticoides sistèmics (en pacients tractats amb omalizumab ≥ 8 mesos: ≥ 1 durant el tractament)</p> <p>Tractament amb CI (12-17 anys: dosi mitja o superior [≥ 440 μg/dia de fluticasona propionat o eq.]; ≥ 18 anys: dosi alta [≥ 880 μg/dia de fluticasona propionat o eq.]) i un altre medicament de manteniment. Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment i amb CO.</p> <p>Tractament amb omalizumab durant almenys els 4 mesos previs a la visita 1</p> <p>Puntuació ACQ ≥ 1,5</p>	32 set.	Mepolizumab 100 mg/4 set. sc	-	Control de l'asma (ACQ-5)

AC: assaig clínic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ: Asthma Control Questionnaire; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; CO: corticoide oral; EA: esdeveniments adversos; eq.: equivalent; FENO: fracció exhalada d'òxid nítric; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; iv: intravenós; PBO: placebo; sc: subcutani; set.: setmanes; SGRQ: Sant George Respiratory Questionnaire.

*El temps de mesura de la variable principal coincideix amb la durada de l'estudi, tret que s'especifiqui una altra cosa.

**Criteris d'aturada del tractament definits en el protocol: l'investigador considera que el perfil de seguretat per al pacient no és positiu, l'investigador retira el pacient, el pacient retira el consentiment o mepolizumab es comercialitza en el país. Mitjana de durada: 3,5 anys; rang: 4 set. a 4,5 anys.

Taula 9. Característiques principals dels assaigs clínics de reslizumab per al tractament de l'asma eosinofílica en pacients adults

Estudi	Disseny	Població N pacients randomitzats Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal*
3082 3083	ACA (1:1), fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat	N 3082 = 489; N 3083 = 464 Edat 12-75 anys Diagnòstic d'asma Augment del FEV ₁ ≥ 12% post-broncodilatador Recompte d'eosinòfils en sang ≥ 400/μL ≥ 1 exacerbació asmàtica durant els 12 mesos anteriors al cribratge que requerís tractament amb corticoides sistèmics durant ≥ 3 dies Tractament amb CI dosi mitja-alta (≥400 μg/dia de fluticasona propionat o eq). Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment i amb CO (≤ 10 mg/24 h prednisona o eq.). Puntuació ACQ ≥ 1,5	52 set.	Reslizumab 3 mg/kg/4 set iv (n 3082 = 245) (n 3083 = 232)	PBO iv (n 3082 = 244) (n 3083 = 232)	Taxa anual d'exacerbacions
3085	AC, fase III, multicèntric, obert, d'un sol braç	N = 1.051 Pacients que van rebre ≥ 2 dosis de reslizumab en l'estudi 3081 Pacients que van completar l'estudi 3082 o el 3083	24 mesos	Reslizumab 3 mg/kg/4 set iv	-	Seguretat
Pérez de Llano <i>et al.</i>	AC, multicèntric, obert, d'un sol braç	N = 29 Edat 18-70 anys Diagnòstic d'asma greu refractària Criteris d'inflamació eosinofílica: recompte d'eosinòfils en sang ≥ 400/μL en els 3 anys anteriors o en la visita 1 Fracàs al tractament amb omalizumab: manca d'efectivitat després d'almenys 16 setmanes de tractament o discontinuació per reaccions adverses. Es van excloure els pacients que havien rebut la darrera dosi d'omalizumab dins dels 5 mesos anteriors a la visita 1	24 set.	Reslizumab 3 mg/kg/4 set iv	-	Control de l'asma (ACT)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: Asthma Control Test; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; CO: corticoide oral; eq.: equivalent; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; iv: intravenós; PBO: placebo; set.: setmanes

*El temps de mesura de la variable principal coincideix amb la durada de l'estudi.

Taula 10. Característiques principals dels assaigs clínics de benralizumab per al tractament de l'asma al·lèrgica en pacients adults

Estudi	Disseny	Població N pacients randomitzats Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal*
SIROCCO CALIMA	ACA (1:1:1), fase III, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels (1:1:1), controlat amb PBO i de superioritat	N SIROCCO = 1.205; N CALIMA = 1.306 Edat 12-75 anys i pes corporal \geq 40 kg Diagnòstic d'asma: augment del FEV ₁ \geq 12% i 200 mL post-broncodilatador FEV ₁ pre-broncodilatador 12-17 anys: $<$ 90% i \geq 18 anys: $<$ 80% \geq 2 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors que requerissin tractament amb corticoides sistèmics Tractament amb CI dosi mitja-alta ($>$ 250 μ g/dia de fluticasona propionat o eq.) i un LABA durant almenys 12 mesos. Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment i amb CO. Puntuació ACQ \geq 1,5	SIROCCO 48 set. CALIMA 56 set.	Benralizumab 30 mg/4 set. sc (Q4W) (n SIROCCO = 400) (n CALIMA = 425) Benralizumab 30 mg/4 set. x3 dosis seguit de 30 mg/8 set. (Q8W) (n SIROCCO = 398) (n CALIMA = 441)	PBO sc (n SIROCCO = 407) (n CALIMA = 440)	Taxa anualitzada d'exacerbacions
ZONDA	ACA (1:1:1), fase III, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat. Fases: Run-in: des de 10 set. abans de l'inici del tractament. Optimització de la dosi de CO segons un algoritme predefinit. Inducció: set. 1 a 4. Inici del tractament amb benralizumab o PBO i	N = 220 Edat 18-75 anys i pes corporal \geq 40 kg Diagnòstic d'asma documentat per reversibilitat del flux aeri FEV ₁ pre-broncodilatador $<$ 80% Recòmpte d'eosinòfils en sang \geq 150/ μ L \geq 1 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors Tractament amb CI dosi mitja-alta ($>$ 250 μ g/dia de fluticasona propionat o eq.) i un LABA durant almenys 12 mesos, 6 dels quals amb CI dosi alta ($>$ 500 μ g/dia fluticasona propionat o eq.). Es va permetre el tractament concomitant amb altres medicaments de manteniment. Tractament continu amb corticoides sistèmics (7,5-40 mg/dia prednisona o eq.) durant almenys 6 mesos.	28 set.	Benralizumab 30 mg/4 set. sc (Q4W) (n = 72) Benralizumab 30 mg/4 set. x3 dosis seguit de 30 mg/8 set. (Q8W) (n = 73)	PBO sc (n = 75)	% reducció dosi CO

Estudi	Disseny	Població N pacients randomitzats Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal*
	<p>manteniment de la dosi de CO optimitzada.</p> <p>Reducció: set. 5 a 24.</p> <p>Disminució de la dosi de CO segons un algorisme predefinit.</p> <p>Manteniment: set. 25 a 28.</p> <p>Continuació de la dosi de CO reduïda.</p>					
BORA	ACA**, fase III, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels	N = 1.576 [†] Pacients que van completar l'estudi SIROCCO, el CALIMA o el ZONDA	12-17 anys: 108 set. ≥ 18 anys: 56 set.	Benralizumab 30 mg/4 set. sc (Q4W) (n = 783) [†] Benralizumab 30 mg/4 set. x3 dosis seguit de 30 mg/8 set. (Q8W) (n = 793) [†]	-	Seguretat

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ: Asthma Control Questionnaire; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; CO: corticoide oral; eq.: equivalent; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; PBO: placebo; sc: subcutani; set.: setmanes

*El temps de mesura de la variable principal coincideix amb la durada de l'estudi.

**Els pacients que havien rebut PBO en els estudis SIROCCO, CALIMA o ZONDA es van aleatoritzar en proporció 1:1 a rebre benralizumab Q4W o benralizumab Q8W.

[†]Pacients procedents del SIROCCO o del CALIMA que han completat l'estudi BORA. No es disposa dels resultats dels pacients procedents del ZONDA.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 11. Variables d'eficàcia dels estudis dels medicaments biològics per al tractament de l'asma

Variables	Comentaris		
Principals			
Exacerbacions			
Taxa d'exacerbacions	Incidència d'exacerbacions asmàtiques per pacient en un període de temps determinat Una exacerbació asmàtica es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix:		
	Omali- zumab	<u>SOLAR</u> , <u>008</u> , <u>009</u> , <u>011</u>	l'ús de corticoides sistèmics o doblar la dosi de CI.
		<u>INNOVATE</u>	l'ús de corticoides sistèmics.
	Mepoli- zumab	<u>DREAM</u> <u>MENSA</u>	l'ús de corticoides sistèmics durant ≥ 3 dies; o en pacients en tractament de manteniment amb CO, doblar la dosi durant ≥ 3 dies; i/o hospitalització i/o visita a urgències i un dels següents canvis respecte al basal: Descens en el pic de flux matinal Increment en l'ús de medicació de rescat Increment en la freqüència de despertar nocturns per símptomes d'asma que requereixen medicació de rescat Increment en la puntuació dels símptomes de l'asma.
		<u>SIRIUS</u>	doblar la dosi de CO durant ≥ 3 dies o hospitalització i/o visita a urgències
	Reslizumab <u>3082 i 3083</u>	l'ús de corticoides sistèmics o augment de l'ús de CI durant ≥ 3 dies; o en pacients en tractament de manteniment amb CO, que es dobli la dosi durant ≥ 3 dies; i/o tractament d'urgència per asma (incloent visita no planificada al metge per a tractament nebulitzat o altre per prevenir l'empitjorament dels símptomes, visita a urgències per a tractament i hospitalització) i un dels següents canvis respecte al basal: Descens del FEV1 $\geq 20\%$ Disminució en la taxa de PEF $\geq 30\%$ en dos dies consecutius. Empitjorament dels símptomes i signes segons criteri mèdic.	
Benralizumab <u>SIROCCO i CALIMA</u>	l'ús de corticoides sistèmics o, en pacients en tractament de manteniment amb CO, augmentar la dosi durant ≥ 3 dies; i/o visita a urgències i/o hospitalització per asma.		

Reducció de la dosi de corticoides			
% reducció dosi CI ¹	Omalizumab <u>011</u>	Percentatge de reducció de la dosi de corticoides inhalats respecte a la basal	
% reducció dosi CO	Mepolizumab <u>SIRIUS</u> Benralizumab <u>ZONDA</u>	Percentatge de reducció de la dosi de corticoides orals respecte a la basal, mantenint el control de l'asma	
Secundàries incloses en l'informe			
Exacerbacions			
Taxa anual d'exacerbacions greus	Incidència d'exacerbacions greus asmàtiques per pacient en un període de temps determinat Una exacerbació greu es defineix com una exacerbació asmàtica que cursa amb:		
	Omali- zumab	<u>SOLAR,</u> <u>008,</u> <u>009,</u> <u>011</u>	FEV ₁ < 50% del valor predit o del millor valor personal.
		<u>INNOVATE</u>	PEF o FEV ₁ < 60% del millor valor personal.
Funció pulmonar			
FEV ₁	Canvi en el volum expiratori forçat en el primer segon pre-broncodilatador expressat en ml respecte al basal.		
Control de l'asma			
ACQ	Canvi en la puntuació de l'Asthma Control Questionnaire respecte a la basal Mesura el grau de control de l'asma Puntuacions: 0 (totalment controlat) a 6 (greument descontrolat) Puntuació < 1: bon control; > 1: mal control MCID: 0,5 punts (43)		
ACT	Canvi en la puntuació de l'Asthma Control Test respecte a la basal Mesura el grau de control de l'asma Puntuacions: 5 (no controlat) a 25 (completament controlat) Puntuació > 19: ben controlat MCID: 3 punts (44)		
Qualitat de vida			
AQLQ	Canvi en la puntuació de l'Asthma Quality of Life Questionnaire respecte a la basal Mesura els problemes funcionals en adults amb asma Puntuacions: 1 (greument limitat) a 7 (no limitat en absolut) MCID: 0,5 punts (45)		
SGRQ	Canvi en la puntuació del Sant George Respiratory Questionnaire respecte a la basal Mesura la qualitat de vida en pacients amb malalties obstructives de les vies respiratòries Puntuacions: 0 a 100 (de menor a major limitació) MCID: 4 punts (46)		

¹Els resultats d'aquesta variable no s'inclouen en l'informe

ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: Asthma Control Test; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CI: corticoides inhalats; CO: corticoides orals; FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; MCID: mínima diferència clínicament rellevant; PEF: flux expiratori màxim; SGRQ: Sant George Respiratory Questionnaire.

Característiques dels pacients inclosos

Taula 12. Característiques dels pacients inclosos en els estudis pivots dels medicaments biològics per al tractament de l'asma

Estudi	Mitjana d'exacerbacions per pacient durant els 12 mesos anteriors (SD)		Pacients en tractament de manteniment amb LABA (%)		Pacients en tractament amb CO (%)		Dosi mitjana de prednisona oral al cribratge	
	Biològic	PBO	Biològic	PBO	Biològic	PBO	Biològic	PBO
Omaliuzumab								
SOLAR	2,1 (1,26)	2,1 (1,35)	86 (41,1)	71 (36,2)	0*	0*	-	-
008 i extensió	nd	nd	0**	0**	0**	0**	-	-
009 i extensió	nd	nd	0**	0**	0**	0**	-	-
011	nd	nd	87 (49,2)	71 (43,3)	nd	nd	nd	nd
INNOVATE	2,64 (1,56) [†]	2,41 (1,09) [†]	209 (100)	210 (100)	49 (23,4)	42 (20,0)	nd [§]	nd [§]
Mepolizumab								
DREAM	3,7 (3,1)	3,7 (3,8)	143 (93)	150 (97)	46 (30)	45 (29)	10	10
MENSA	3,8 (2,7)	3,6 (2,8)	nd	nd	52 (27)	44 (23)	12,6	15,1
SIRIUS	3,3 (3,4)	2,9 (2,8)	nd	nd	69 (100)	66 (100)	12,5	15
Reslizumab								
3082	1,9 (1,63)	2,1 (2,31)	214 (87)	207 (85)	24 (9,8)	40 (16,4)	nd [¶]	nd [¶]
3083	1,9 (1,58)	2,0 (1,78)	190 (82)	192 (83)	24 (10,3)	18 (7,8)	nd [¶]	nd [¶]
Benralizumab Q8W								
SIROCCO n PBO = 267 ^β n benra = 267 ^β	2,8 (1,52)	3,1 (1,95)	267(100)	267 (100)	52 (19,5)	37 (13,9)	15,5	13,9
CALIMA n PBO = 248 ^β n benra = 239 ^β	2,7 (1,32)	2,8 (1,66)	235 (98,3)	248 (100)	25 (10,5)	28 (11,3)	8,34	14,37
ZONDA	3,1 (2,8)	2,5 (1,8)	73 (100)	75 (100)	73 (100)	75 (100)	14,6	15,1

CO: corticoides orals; EA: exacerbacions asmàtiques; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; nd: no disponible; PBO: placebo; SD: desviació estàndard.

*Es van excloure els pacients en tractament amb corticoides sistèmics

**Només es va permetre el tractament concomitant amb altres teràpies de manteniment (diferent dels agonistes beta-2-adrenèrgics d'acció curta (SABA)) durant l'extensió.

[†]Mitjana d'exacerbacions per pacient durant els 14 mesos anteriors (SD) (12 mesos anteriors al cribratge i període run-in)

^βPacients amb un recompte basal d'eosinòfils ≥ 300 cèl·lules/ μ L i tractats amb una dosi alta de CI

Resultats

Taula 13. Resultats en exacerbacions dels medicaments biològics per al tractament de l'asma. Variable principal

Estudi pivot	Taxa anual/anualitzada* d'exacerbacions		
	PBO	Biològic	Raó de taxes biològic/PBO (IC95%) p
		Omalizumab	
SOLAR	0,785*	0,491*	0,625 (0,412 a 0,949) 0,027
008 i extensió	0,992	0,592	0,597 (0,453 a 0,786) < 0,001
009 i extensió	1,212	0,514	0,424 (0,329 a 0,548) < 0,001
INNOVATE	0,92 [§]	0,74 [§]	0,806 (0,600 a 1,083) 0,153
		Mepolizumab 75 mg iv	
DREAM	2,40	1,24	0,52 (0,39 a 0,69) < 0,001
		Mepolizumab 100 mg sc	
MENSA	1,74*	0,83*	0,47 (0,35 a 0,64) < 0,001
		Reslizumab	
3082	1,80	0,90	0,50 (0,37 a 0,67) < 0,0001
3083	2,11	0,86	0,41 (0,28 a 0,59) < 0,0001
		Benralizumab Q8W	
SIROCCO n PBO = 267 ^β n benra = 267 ^β	1,52*	0,74*	0,49 (0,37 a 0,64) <0,001
CALIMA n PBO = 248 ^β n benra = 239 ^β	1,01*	0,73*	0,72 (0,54 a 0,95) 0,019

IC: interval de confiança; iv: intravenós; PBO: placebo; sc: subcutani.

*Taxa anualitzada d'exacerbacions

§ Taxa d'exacerbacions a les 28 set

^βPacients amb un recompte basal d'eosinòfils ≥ 300 cèl·lules/ μ L i tractats amb una dosi alta de CI

Taula 14. Resultats en exacerbacions dels medicaments biològics per al tractament de l'asma. Variables secundàries

Estudi pivot	PBO	Biològic	Raó de taxes biològic/PBO (IC95%) p
Taxa anual/anualitzada* d'exacerbacions			
Omalizumab			
011	1,600*	1,176*	0,736 (0,476 a 1,135) 0,165
Mepolizumab 100 mg sc			
SIRIUS	2,12*	1,44*	0,68 (0,47 a 0,99) 0,042
Benralizumab			
ZONDA	1,83*	0,54*	0,30 (0,17 a 0,53) <0,001
Taxa anual d'exacerbacions que van requerir tractament amb corticoides sistèmics			
Reslizumab			
3082	1,12	0,55	0,44 (0,63 a 0,62) < 0,0001
3083	0,80	0,35	0,39 (0,26 a 0,58) < 0,0001
Taxa anual/anualitzada* d'exacerbacions que van requerir hospitalització o visita a urgències			
Mepolizumab 75 mg iv			
DREAM	0,43	0,17	0,40 (0,19 a 0,81) 0,011
Mepolizumab 100 mg sc			
MENSA	0,20*	0,08*	0,39 (0,18 a 0,83) 0,015
Reslizumab			
3082	0,17	0,10	0,66 (0,32 a 1,36) 0,257
3083	0,06	0,04	0,69 (0,29 a 1,65) 0,402
Benralizumab			
SIROCCO n PBO = 267 ^β n benra = 267 ^β	0,25	0,09	0,37 (0,20 a 0,67) 0,001
CALIMA n PBO = 248 ^β n benra = 239 ^β	0,10	0,12	1,23 (0,64 a 2,35) 0,538
ZONDA	0,32	0,02	0,07 (0,01 a 0,63) 0,018
Taxa anual/anualitzada* d'exacerbacions que van requerir hospitalització			
Mepolizumab 75 mg iv			
DREAM	0,18	0,11	0,61 (0,28 a 1,33) 0,214
Mepolizumab 100 mg sc			
MENSA	0,10*	0,03*	0,31 (0,11 a 0,91) 0,034

	Taxa anual/anualitzada* d'exacerbacions greus		
		Omalizumab	
SOLAR	0,028*	0,052*	1,849 (0,432 a 7,910) 0,407
008 i extensió	0,114	0,024	0,213 (0,085 a 0,533) 0,001
009 i extensió	0,108	0,021	0,192 (0,061 a 0,604) 0,005
011	0,114*	0,043*	0,378 (0,112 a 1,277) 0,117
INNOVATE	0,48 [§]	0,24 [§]	0,499 (0,312 a 0,777) 0,002

IC: interval de confiança; iv: intravenós; PBO: placebo; sc: subcutani.

*Taxa anualitzada d'exacerbacions

[§] Taxa d'exacerbacions a les 28 set

^β Pacients amb un recompte basal d'eosinòfils ≥ 300 cèl·lules/ μ L i tractats amb una dosi alta de CI

Taula 15. Resultats en reducció de l'ús de CO dels medicaments biològics per al tractament de l'asma.

		SIRIUS 20-24 set.			ZONDA 28 set.		
		PBO (n = 66)	Mepoli zumab sc (n = 69)	p	PBO (n = 73)	Benrali zumab Q8W sc (n = 75)	p
Corticoides orals	Mediana del % reducció de dosi (rang)	0 (-20,0 a 33,3)	50 (20 a 75)	0,007	25 (-150 a 100)	75 (-50 a 100)	<0,001
	% pacients amb retirada del tractament (n/N)	8% (5/66)	14% (10/69)	0,41	19% (8/42*)	52% (22/39*)	<0,001
	% pacients amb reducció $\geq 50\%$ (n)	33% (22)	54% (37)	0,03	37% (28)	66% (48)	<0,001
	% pacients amb reducció a ≤ 5 mg/d de prednisona (n)	32% (21)	54% (37)	0,02	33% (25)	59% (43)	0,002

PBO: placebo; sc: subcutani

*Pacients amb una dosi de prednisona basal $\leq 12,5$ mg/dia

Taula 16. Resultats en funció pulmonar, en control de l'asma i en qualitat de vida dels medicaments biològics per al tractament de l'asma

Estudi pivot (temps de mesura)	Funció pulmonar: FEV ₁ (ml)		Control de l'asma: ACQ		Qualitat de vida	
	Biològic vs. PBO* (IC 95%) p		Biològic vs. PBO* (IC 95%) p		Biològic vs. PBO* (IC 95%) p	
Omalizumab					Test AQLQ	
SOLAR (28 set.)	73 nd 0,032		-		0,25 nd 0,014	
008 i extensió (52 set.)	52 nd 0,16		-		0,28 nd < 0,01	
009 i extensió (52 set.)	nd nd NS		-		0,32 nd < 0,001	
011 (32 set.)	-		-		0,28 nd 0,008	
INNOVATE (28 set.)	-		-		0,45 nd < 0,001	
Mepolizumab						
DREAM (52 set.)	61 (-39 a 161) 0,229		-0,16 (-0,39 a 0,07) 0,183		AQLQ 0,08 (-0,16 a 0,32) 0,501	
MENSA (32 set.)	98 (11 a 184) 0,028		-0,44 (-0,63 a -0,25) < 0,001		SGRQ -7,0 (-10,2 a -3,8) < 0,001	
SIRIUS (20-24 set.)	114 (-42 a 271) 0,151		-0,52 (-0,87 a -0,17) 0,004		SGRQ -5,8 (-10,6 a -1,0) 0,019	
Reslizumab	16 set.	52 set.	16 set.	52 set.	16 set. AQLQ	52 set. AQLQ
3082	137 (76 a 198) < 0,0001	126 (64 a 188) < 0,0001	-0,266 (-0,399 a - 0,132) 0,0001	-0,255 (-0,390 a - 0,121) 0,0002	0,238 (0,048 a 0,428) 0,0143	0,302 (0,137 a 0,467) 0,0004
3083	93 (30 a 155) 0,0037	90 (26 a 153) 0,0057	0,196 (-0,327 a - 0,066) 0,0032	-0,242 (-0,372 a - 0,112) 0,0003	0,209 (0,025 a 0,393) 0,0259	0,234 (0,070 a 0,398) 0,0052
Benralizumab Q8W					AQLQ	
SIROCCO (48 set.) n PBO = 267 ^β n benra = 267 ^β	159 (68 a 249) 0,001		-0,29 (-0,48 a -0,10) 0,003		0,30 (0,10 a 0,50) 0,004	
CALIMA (56 set.) n PBO = 248 ^β n benra = 239 ^β	125 (37 a 213) 0,005		-0,25 (-0,44 a -0,07) 0,008		0,24 (0,04 a 0,45) 0,019	
ZONDA (28 set.)	112 (-33 a 258) 0,129		-0,55 (-0,86 a -0,23) 0,001		0,45 (0,14 a 0,76) 0,004	

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; IC: interval de confiança; nd: no disponible; NS: no significatiu; PBO: placebo; set: setmanes; SGRQ: Sant George Respiratory Questionnaire.

*Pels càlculs es fa servir la diferència de la mitjana de mínims quadrats

^βPacients amb un recompte basal d'eosinòfils ≥ 300 cèl·lules/μL i tractats amb una dosi alta de CI

Omalizumab (12)

En les taules 13 i 14 es mostren els resultats en exacerbacions amb la imputació dels valors perduts (es va afegir una exacerbació als pacients que van discontinuar l'estudi prematurament).

L'EPAR inclou una anàlisi de les dades agregades de tots els estudis considerats a l'avaluació. Omalizumab va mostrar reduccions relatives estadísticament significatives en la taxa anual d'exacerbacions (39%) i d'exacerbacions greus (57%) respecte a placebo.

L'anàlisi del subgrup de pacients de l'estudi INNOVATE amb IgE basal > 76 UI/ml va mostrar diferències estadísticament significatives en la taxa d'exacerbacions i d'exacerbacions greus, amb unes reduccions relatives del 31% (reducció absoluta de 0,47 esdeveniments per pacient i any) i del 50% (0,24), respectivament, a favor d'omalizumab.

Mepolizumab

L'estudi MEA114092 va demostrar que la dosi de 100 mg subcutània tenia la mateixa resposta farmacològica que la de 75 mg intravenosa. (20)

Es va realitzar una anàlisi de les dades agregades dels estudis DREAM i MENSA que va mostrar que mepolizumab redueix un 49% la taxa anual d'exacerbacions respecte a placebo. L'efecte en aquesta variable es va mantenir en els diferents subgrups analitzats (edat, sexe, regió geogràfica, recompte basal d'eosinòfils, índex de massa corporal). (20) Cal destacar que els pacients amb ≥ 500 eosinòfils/ μL , que també eren els que presentaven la taxa basal d'exacerbacions més elevada (2,49 per pacient-any), van mostrar una eficàcia superior respecte a la resta, amb un 73% de reducció relativa en la taxa anual d'exacerbacions (reducció absoluta de 1,82 esdeveniments per pacient i any). Els resultats dels subgrups de 300-500 eosinòfils/ μL i de < 300 van ser més modestos, amb reduccions relatives aproximades d'un 40 i d'un 30% (reduccions absolutes de 0,62 i 0,40 esdeveniments per pacient i any), respectivament. (20,47)

Els estudis COSMOS i COLUMBA mostren que al llarg del temps mepolizumab presenta un efecte mantingut en la reducció de la taxa d'exacerbacions (0,93 i 0,68 esdeveniments per pacient i any). (20,24). A més, en el COLUMBA s'observa que el reinici de mepolizumab després d'una mitjana de 17,8 mesos sense tractament biològic redueix de nou la taxa d'exacerbacions (de 1,74 per pacient i any a 0,68). (24)

En l'estudi MUSCA, el resultat de la variable principal de qualitat de vida mesurada amb el Sant George Respiratory Questionnaire (SGRQ) a la setmana 24 (mepolizumab vs. placebo -7,7; interval de confiança del 95% [IC 95%] -10,5 a -4,9; $p < 0,0001$) està en línia amb els observats en el MENSA i en el SIRIUS per a aquesta variable.

Es va realitzar una anàlisi *post-hoc* a partir de les dades dels estudis MENSA i SIRIUS per avaluar l'eficàcia de mepolizumab en pacients prèviament tractats amb omalizumab (13% i 33% dels pacients inclosos, respectivament), on es va observar que la resposta a mepolizumab era independent de l'ús previ d'omalizumab. (48) Hi ha un estudi pendent de publicació que avalua

l'efecte del canvi d'omalizumab per mepolizumab en pacients amb asma greu de fenotip eosinofílic mal controlats (OSMO). (27)

Reslizumab

Al voltant del 80% dels pacients inclosos als estudis pivots presentaven asma greu (esglaons 4 o 5 de la GINA, vegeu l'annex 3) i el 32% dels participants asma refractària. (29,42) A petició del CHMP es van realitzar dues anàlisis *post-hoc* en aquests subgrups a partir de les dades agregades del 3082 i del 3083. Els resultats van estar en línia amb els observats en la població total dels estudis, amb uns efectes numèrics lleugerament superiors. Es va observar una reducció relativa en la taxa anual d'exacerbacions del 56% en els pacients amb asma greu i del 59% en els que presentaven asma refractària. (29)

A l'estudi d'extensió 3085 l'eficàcia es va mesurar mitjançant la variable FEV₁. Les millores en la funció pulmonar observades amb reslizumab als estudis pivots es van mantenir a les 48 setmanes. (29,31)

En pacients amb asma greu de fenotip eosinofílic que havien fracassat al tractament amb omalizumab, reslizumab va mostrar millorar el control de l'asma mesurat amb l'ACT en 24 setmanes (puntuació mediana basal: 13,0; puntuació mediana a la setmana 24: 21,0; p = 0,002). (32)

Benralizumab

En els estudis SIROCCO i CALIMA, l'anàlisi primària es va realitzar en els pacients en tractament amb dosis altes de CI i amb un recompte basal d'eosinòfils ≥ 300 cèl·lules/ μ L, que representen al voltant del 65% de tota la població inclosa. Els resultats que es mostren en les taules 12, 13 i 14 i els que es comenten en l'informe són els obtinguts en els pacients amb aquestes característiques aleatoritzats al grup placebo o al de la posologia autoritzada de benralizumab (30 mg/4 setmanes x3 dosis seguit de 30 mg/8 setmanes [Q8W]).

Es va realitzar una anàlisi de les dades agregades dels estudis SIROCCO i CALIMA que va mostrar que benralizumab redueix un 42% la taxa anual d'exacerbacions respecte a placebo.

En el subgrup de pacients que havien presentat ≥ 3 exacerbacions durant l'any anterior, les reduccions en la taxa d'exacerbacions van ser del 57% (reducció absoluta d'1,28 esdeveniments per pacient i any) en l'estudi SIROCCO i del 51% (0,84) en el CALIMA. D'altra banda, en el subgrup amb 2 exacerbacions durant l'any anterior, les reduccions van ser del 45% (0,47) en l'estudi SIROCCO i no va haver diferències estadísticament significatives en l'estudi CALIMA.

L'estudi BORA mostra que al llarg del temps benralizumab presenta un efecte mantingut en la reducció de la taxa d'exacerbacions (0,49 esdeveniments per pacient i any per a benralizumab Q8W). (37)

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

No es van veure diferències entre els medicaments avaluats en les revisions sistemàtiques i metanàlisis incloses en l'informe (vegeu l'annex 4). (39–41,49)

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

El nombre de subjectes analitzats per seguretat en l'EPAR va ser de 2.342 (tractament actiu: 1.192 i placebo: 1.150) per a omalizumab, de 1.327 (tractament actiu: 915 i placebo: 412) per a mepolizumab, de 1.758 (tractament actiu: 1.028 i placebo: 730) per a reslizumab, i de 3.811 (tractament actiu: 2.514 i placebo: 1.297) per a benralizumab. (12,20,29,33)

Els resultats dels estudis d'extensió COSMOS (mepolizumab), COLUMBA (mepolizumab), 3085 (reslizumab) i BORA (benralizumab) són concordants amb el perfil de seguretat observat en els assaigs clínics pivots. (24,25,31,37)

Esdeveniments adversos més freqüents

Taula 17. Reaccions adverses molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($1/110$ a $< 1/10$) (8–11)

Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
	Infeccions del tracte respiratori inferior		
	Infeccions del tracte urinari		
	Faringitis		
	Reaccions d'hipersensibilitat		Faringitis
Cefalea	Cefalea		Reaccions d'hipersensibilitat
Dolor abdominal superior (de 6 a < 12 anys)	Congestió nasal	Elevació de la creatina-fosfoquinasa en sang	Cefalea
Pirèxia (de 6 a < 12 anys)	Dolor en la zona superior de l'abdomen		Febre
Reaccions en el lloc d'injecció	Èczema		Reaccions en el lloc d'injecció
	Dolor d'esquena		
	Reaccions relacionades amb l'administració		
	Reaccions locals en el lloc d'injecció		
	Pirèxia		

Esdeveniments adversos greus

Omalizumab

Es van observar esdeveniments adversos (EA) greus en el 4% dels pacients. (12) La freqüència de reaccions anafilàctiques s'ha estimat en un 0,20%. (8)

Mepolizumab

Es van revisar els EA d'especial interès i no es va observar un risc augmentat de neoplàsia, infeccions o esdeveniments greus cardíacs, vasculars, tromboembòlics o isquèemics. (20) S'han notificat casos d'anafilaxi post-comercialització amb una freqüència rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). (9)

Reslizumab

Es van observar EA greus en el 7% dels pacients. El més freqüent va ser l'asma, seguit de la pneumonia, la tos, la sinusitis i la grip. (29)

Cinc pacients del grup de reslizumab ($< 1\%$) van patir reaccions anafilàctiques, dels quals tres casos va tenir reacció temporal amb la perfusió i es van resoldre amb teràpia estàndard. (29)

Vint-i-quatre pacients va ser diagnosticats de neoplàsia maligna durant el programa de desenvolupament clínic de reslizumab: nou casos durant els estudis controlats amb placebo (sis en els grups de tractament actiu i tres en els grups control) i 15 durant l'estudi d'extensió. La relació amb el tractament es va considerar improbable, atesa la diversa naturalesa de les neoplàsies. (29)

Benralizumab

En els estudis SIROCCO i CALIMA, 299 pacients (11,9%) van patir EA greus: 13,6% dels pacients del grup placebo, 11,2% del grup benralizumab Q8W i 10,9% del grup benralizumab Q4W. Els esdeveniments més freqüents (> 2 pacients en qualsevol grup de tractament) van ser l'asma, la pneumònia, l'osteoartritis, la hipertensió i la nefrolitiasi. (33)

En l'estudi ZONDA, la freqüència d'EA greus va ser del 18,7%, del 9,6% i del 9,7% en els grups placebo, benralizumab Q8W i benralizumab Q4W, respectivament. Els esdeveniments més freqüents (≥ 2 pacient en qualsevol grup de tractament) van ser l'asma, la pneumònia, l'estat asmàtic i la grip. (33)

Morts

Omalizumab

Va haver-hi tres morts al grup actiu i dos al grup control. Cap es va relacionar amb el tractament. (12)

Mepolizumab

Es van registrar vuit morts, dos al grup placebo i sis al grup actiu. D'aquestes sis, cinc es van considerar no relacionades amb mepolizumab i en una no es va poder descartar l'associació amb el tractament. En aquest cas, el pacient va patir una exacerbació fatal 11 hores després de rebre la segona dosi de mepolizumab 250 mg iv. (9)

Reslizumab

Va haver-hi tres morts durant l'estudi d'extensió no relacionades amb el tractament. (29)

Benralizumab

En els estudis SIROCCO i CALIMA es van produir 12 morts: cinc en el grup benralizumab Q4W, quatre en el grup benralizumab Q8W i tres en el grup placebo. Cap es va relacionar amb el tractament. (33)

En l'estudi ZONDA hi va haver dues morts en el grup benralizumab Q8W. Una es va produir per pneumònia amb insuficiència respiratòria i es va considerar relacionada amb el tractament. (33)

Discontinuations per esdeveniments adversos

Omalizumab

Menys del 2% dels pacients inclosos als estudis pivots van discontinuar el tractament per efectes adversos o valors anormals de laboratori. (12)

Gairebé el 90% dels pacients aleatoritzats van completar l'estudi INNOVATE. Les principals causes de discontinuació van ser la retirada del consentiment informat (3,9%) i els EA (3,1%). (12)

Mepolizumab

El 84%, el 94% i el 95% dels pacients aleatoritzats van completar els estudis DREAM, MENSA i SIRIUS, respectivament. La proporció de pacients que van abandonar els estudis per EA va ser del 1% i del 3% en els tractats amb mepolizumab i amb placebo, respectivament. (20)

Reslizumab

El 89% i el 86% dels pacients aleatoritzats van completar els estudis 3082 i 3083, respectivament. Un 5% dels pacients dels grups intervenció i control van abandonar l'estudi per EA. (29)

Benralizumab

Al voltant del 89% dels pacients va completar els estudis SIROCCO i CALIMA. Un 1,8% (44 pacients) van discontinuar el tractament per EA: un 2,1% (18 pacients per grup) en els grups de benralizumab i un 0,9% (8 pacients) en el grup placebo. (33)

El 94,1% dels pacients va completar l'estudi ZONDA. Un 2,3% (cinc pacients) van discontinuar el tractament per EA: un 4,1% (tres) en el grup benralizumab Q8W i un 2,7% (dos) en el grup placebo. (33)

Altres esdeveniments adversos d'interès

Taula 18. Anticossos antimedicaament (8-11)

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Proporció de pacients	Reacció adversa rara (freqüència: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	6% dels pacients tractats amb mepolizumab en els assaigs clínics Els anticossos van ser neutralitzants en un adult	5% dels pacients tractats amb reslizumab en els assaigs clínics	13% dels pacients tractats amb benralizumab en els assaigs clínics. La majoria dels anticossos van ser neutralitzants.

Rellevància	No es coneix bé la seva rellevància clínica	No tenen impacte en la farmacocinètica ni en la farmacodinàmica de mepolizumab, ni tampoc en el recompte d'eosinòfils en sang	No tenen impacte en l'exposició sistèmica, en la farmacodinàmica, en l'eficàcia o en la seguretat de reslizumab, ni tampoc en el recompte d'eosinòfils en sang	En pacients amb títols elevats va augmentar l'aclariment del medicament i, en alguns casos, el recompte d'eosinòfils en sang. Tanmateix, no s'ha observat una relació amb l'eficàcia o la seguretat de benralizumab.
--------------------	---	---	--	--

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests medicaments.

Contraindicacions:

Els medicaments avaluats estan contraindicats en cas d'hipersensibilitat al principi actiu o als excipients. (8–11)

Precaucions:

S'han de tenir en compte les precaucions següents (8–11):

- No estan indicats per tractar les exacerbacions
- No s'han de retirar bruscament els corticoides quan s'inicia el tractament
- Risc d'hipersensibilitat i de reaccions relacionades amb l'administració
- Risc d'infeccions parasitàries (helmíntiques)

Amb omalizumab s'han de considerar, a més, les precaucions següents (8):

- Precaució en pacients amb malalties autoimmunes, processos mediatos per immunocomplexos
- Precaució en pacients amb insuficiència renal o hepàtica
- Risc de malaltia del sèrum
- Risc de síndrome de Churg-Strauss i síndrome hipereosinofílica

Interaccions:

Els quatre medicaments avaluats presenten un potencial baix d'interaccions farmacològiques a nivell farmacocinètic. (8–11) D'altra banda, atès que les IgE poden estar relacionades amb la resposta immunològica a algunes infeccions helmíntiques, omalizumab podria reduir indirectament l'eficàcia dels medicaments antiparasitaris. (8)

6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 19. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos (29,33,50)

	Riscos identificats	Riscos potencials	Informació pendent
Mepolizumab	Reaccions sistèmiques al·lèrgiques i no al·lèrgiques	<p>Immunogenicitat</p> <p>Alteracions en la resposta immune: infeccions i neoplàsies</p> <p>Alteracions en la seguretat cardiovascular</p> <p>Resposta simptomàtica exagerada després de la suspensió del tractament</p>	<p>Dades limitades en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dones embarassades i lactants - pacients < 18 anys - pacients d'edat avançada - pacients amb paràsits o amb risc alt d'infecció parasitària - seguretat a llarg termini de la dosi de 100 mg sc
Reslizumab	Reaccions d'hipersensibilitat greus (incloent reaccions anafilàctiques i anafilactoides)	<p>Infeccions parasitàries (helmíntiques)</p> <p>Neoplàsies</p>	<p>Pacients < 18 anys i > 75 anys</p> <p>Ús durant l'embaràs i la lactància</p> <p>Exposició a llarg termini (incloent immunogenicitat a llarg termini)</p> <p>Ús en combinació amb medicaments immunosupressors</p> <p>Efecte en la vacunació i en l'ús de vacunes vives o atenuades</p> <p>Pacient de raça diferent a la blanca</p>

Benralizumab (33)	Cap	<p>Infeccions greus</p> <p>Infeccions helmíntiques</p> <p>Reaccions d'hipersensibilitat greus (incloent anafilaxi i reaccions anafilàctiques)</p> <p>Neoplàsies</p> <p>Pèrdua/reducció de l'eficàcia a llarg termini per anticossos antimedicament neutralitzants i persistents</p>	<p>Perfil de seguretat en dones embarassades i lactants</p> <p>Perfil de seguretat a llarg termini de benralizumab 30 mg sc</p>
--------------------------	-----	---	---

Sc: subcutani

Es recomana consultar els [EPAR](#) per obtenir més informació sobre el Pla de gestió de riscos, que inclou, a més del problemes de seguretat, el pla de farmacovigilància i les mesures de minimització de riscos.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència dels medicaments biològics per al tractament de l'asma en pacients adults procedeix de assaigs clínics controlats amb placebo. No es disposa de cap estudi *head-to-head* entre els medicaments avaluats ni de cap estudi controlat amb comparador actiu.

Els pacients asmàtics candidats a tractament amb medicaments biològics són els que presenten malaltia greu i no controlada (vegeu els annexos 2 i 3). Només un dels estudis pivots d'omalizumab (INNOVATE) va incloure exclusivament pacients amb asma al·lèrgica greu. La resta dels assaigs (SOLAR, 008, 009 i 011) van incloure també pacients amb asma moderada. Els estudis pivots de mepolizumab, reslizumab i benralizumab van incloure pacients amb asma eosinofílica, però hi ha diferències entre els assaigs en la gravetat de la malaltia, en els límits del recompte d'eosinòfils i del nombre d'exacerbacions durant l'any previ, i en el consum basal de CO (proporció de pacients en tractament i dosi al cribratge) (vegeu les taules 8-10 i 12). Una part dels pacients inclosos en els estudis de reslizumab i de benralizumab presentaven asma moderada i no serien candidats a tractament amb biològics.

Una part de la població inclosa en els estudis de reslizumab i de benralizumab no seria candidata a tractament amb biològics, però ambdós medicaments han demostrat ser eficaços i segurs en els pacients en qui estan indicats. (29,33)

L'avaluació de l'impacte en les exacerbacions i en la dosi de manteniment dels CO es consideren objectius primaris adequats per valorar l'eficàcia d'un tractament de manteniment de l'asma, atès que les exacerbacions són els esdeveniments de més risc per al pacient asmàtic i que l'ús de CO a llarg termini s'associa amb reaccions adverses. Les definicions d'exacerbació dels estudis pivots de mepolizumab i benralizumab amb variable principal d'exacerbacions es corresponen amb la

d'exacerbació greu reflectida en la guia de l'EMA per a la investigació clínica dels medicaments per a l'asma. (51) En els pivots de reslizumab també es va considerar com a exacerbació, l'augment de l'ús de CI durant ≥ 3 dies, circumstància que no està recollida en la guia. La definició dels assaigs d'omalizumab és menys completa que la dels altres medicaments si bé es cert que són més antics i potser el concepte d'exacerbació no estava tan establert.

Les eines emprades per mesurar les variables secundàries de funció pulmonar, control de l'asma i qualitat de vida es consideren adequades. La mínima diferència clínicament rellevant (MCID) del FEV₁ no està establerta per a la malaltia asmàtica. D'altra banda, el FEV₁ té una correlació pobre amb els símptomes experimentats pels pacients, però un FEV₁ baix s'ha descrit com un predictor independent de les exacerbacions asmàtiques. (51) Respecte a la qualitat de vida, en l'EPAR de mepolizumab es comenta que l'SGRQ podria ser més adequat que l'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) per valorar aquesta variable en pacients amb asma greu. (20) Tanmateix, la guia de l'EMA per a la investigació clínica dels medicaments per a l'asma, proposa l'AQLQ i el mini-AQLQ com a qüestionaris per mesurar la qualitat de vida. (51)

Tots els estudis pivots són aleatoritzats, multicèntrics, amb doble cegament, de grups paral·lels, controlats amb placebo i de superioritat. L'elecció de placebo com a comparador està justificada, ates que els medicaments avaluats estan indicats en pacients amb AGNC refractària, les opcions d'intensificació del tractament dels quals són molt limitades, i que quan es van dissenyar els assaigs clínics no estava comercialitzat cap dels biològics per al tractament de l'asma.

Una durada de 52 setmanes es considera adequada per mesurar l'impacte en les exacerbacions asmàtiques. L'estudi MENSA es va escurçar a 32 setmanes perquè en una anàlisi *post-hoc* de l'estudi DREAM es va veure que la resposta a mepolizumab no estava afectada per canvis estacionals. (20) D'altra banda, la durada dels estudis SIRIUS i ZONDA no es considera suficient per valorar l'eficàcia en la reducció de la dosi de manteniment de CO a llarg termini. Tanmateix, el benefici mostrat en els pivots està recolzat pels resultats dels estudis d'extensió COSMOS i BORA, respectivament, en què l'efecte es va mantenir al llarg del temps. (20,33) En l'estudi COSMOS, els pacients corticodependents tractats prèviament amb mepolizumab van mantenir estable la dosi de CO durant sis mesos després de la finalització del SIRIUS. (20) En l'estudi BORA, en els pacients que havien rebut prèviament benralizumab, després de 12 setmanes les proporcions de subjectes que no estaven tractats amb CO, que van mantenir la dosi de CO o que la van incrementar van ser similars a les observades al final de l'estudi ZONDA. (33)

Les reduccions relatives en la taxa d'exacerbacions asmàtiques observades en els estudis pivots dels medicaments biològics avaluats es consideren clínicament rellevants. Tanmateix, cap biològic ha demostrat de forma consistent reduir les hospitalitzacions per exacerbació.

En l'estudi INNOVATE, la diferència entre omalizumab i placebo no va assolir la significació estadística en la variable principal d'exacerbacions. Aquest fet es podria atribuir a la diferència entre els grups en la taxa d'exacerbacions durant l'any anterior (vegeu la taula 12); a la baixa taxa d'exacerbacions durant l'estudi (vegeu la taula 13), cosa que fa que la variable principal sigui insensible; o a que es va fer una imputació conservadora dels valors perduts. (12) En una anàlisi *post-hoc* ajustada per la taxa d'exacerbacions basal les diferències sí que van ser estadísticament significatives. (12) En els pacients amb > 76 UI IgE/ml la diferència en la taxa d'exacerbacions i

d'exacerbacions greus també va ser estadísticament significativa (12). Com a conseqüència, la fitxa tècnica d'omalizumab diu que només s'ha d'iniciar en pacients amb nivells d'IgE inferiors si presenten reactivitat in vitro inequívoca a aeroal·lèrgens perennes. (8)

És important destacar que la reducció en la taxa anual d'exacerbacions aconseguida per mepolizumab en els estudis DREAM i MENSA va ser més alta en el subgrup de pacients amb un recompte basal de ≥ 500 eosinòfils/ μL , en comparació amb els pacients amb valors més baixos.

En els pivots de reslizumab, les diferències en les exacerbacions són de més magnitud en els subgrups de pacients amb asma greu i amb asma refractària, els quals representen la població en qui finalment es va autoritzar el medicament.

En els estudis SIROCCO i CALIMA, les taxes d'exacerbacions del grup placebo són més baixes del que s'esperava segons el criteri d'inclusió de ≥ 2 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors que requerissin tractament amb corticoides sistèmics (vegeu la taula 13). Així mateix, les taxes dels grups placebo dels estudis de benralizumab són inferiors a les dels estudis de mepolizumab i reslizumab. D'altra banda, cal destacar que la reducció en les exacerbacions aconseguida amb benralizumab en el CALIMA és de menys magnitud que en el SIROCCO (reducció relativa: 28% vs. 51%; reducció absoluta: -0,28 esdeveniments per pacient i any vs. -0,78), tot i que els estudis tenen un disseny idèntic. A més, hi ha diferències entre els grups del CALIMA en la dosi de CO al cribratge, la qual és més alta en el grup placebo que en el benralizumab Q8W (vegeu la taula 12).

Els resultats del SIRIUS i del ZONDA en la reducció de la dosi de CO de manteniment es consideren clínicament rellevants. En la variable secundària de pacients amb retirada del tractament amb CO, la diferència davant de placebo va ser significativa per a benralizumab en els pacients amb una dosi de prednisona basal $\leq 12,5$ mg/dia, i no per a mepolizumab en la població total. Tanmateix, cal tenir en compte que els estudis no estaven dissenyats per demostrar diferències en aquesta variable.

Omalizumab i mepolizumab no van mostrar millorar la funció pulmonar de forma coherent en els seus respectius assaigs pivots, ja que en alguns les diferències enfront de placebo no són estadísticament significatives. D'altra banda, en els estudis d'almenys un any de durada, reslizumab i benralizumab van aconseguir augmentar de forma significativa el FEV₁ pre broncodilatador. Les diferències van superar els 100 ml en tots els estudis excepte en el 3084 de reslizumab, on van ser al voltant dels 90 ml. Cal destacar que, en el subgrup de pacients amb ≥ 3 exacerbacions durant l'any anterior dels estudis SIROCCO i CALIMA, l'increment en el FEV₁ va ser de major magnitud que en la població total. No obstant això, no es pot valorar la rellevància clínica dels resultats perquè, com ja s'ha comentat, l'MCID d'aquesta variable no està establerta per l'asma.

La millora en el control de l'asma només va ser clínicament rellevant en els estudis SIRIUS i ZONDA, que són els de durada més curta de mepolizumab i benralizumab, respectivament. Pel que fa a la qualitat de vida, les millores van ser clínicament rellevants quan es va mesurar amb l'SGRQ (MENSA, SIRIUS i MUSCA), però no amb l'AQLQ (resta d'estudis).

La proporció de pacients que van desenvolupar anticossos anti medicament en els assaigs clínics va ser més alta amb benralizumab que amb els altres medicaments avaluats. Fins ara no s'ha vist que aquests anticossos tinguin impacte en l'eficàcia o la seguretat.

En general, es desconeix si l'efecte dels medicaments es manté després d'aturar el tractament. L'estudi COLUMBA va incloure pacients procedents del DREAM després d'una aturada del tractament de 17,8 mesos de mitjana, durant la qual va augmentar la taxa d'exacerbacions.(20) Hi ha evidència que mostra que, després de suspendre omalizumab en pacients tractats durant diversos anys, l'asma es va mantenir controlada en alguns casos. (52,53) Tot i així, es desconeix quins pacients serien candidats a aturar el tractament.

És important destacar que al voltant del 30% dels pacients diagnosticats d'asma eosinofílica presenten signes i símptomes compatibles amb el fenotip d'asma al·lèrgica.(20) Per tant, aquest pacients podrien ser tractats amb els quatre medicaments avaluats. Actualment, mepolizumab i reslizumab disposen d'evidència en pacients tractats prèviament amb omalizumab. (27,32,48) Tanmateix, no hi ha dades sobre el tractament seqüencial amb medicaments anti-IL5 ni sobre el tractament concomitant amb omalizumab i un anti-IL5.

Independentment de la via d'administració, subcutània o intravenosa, els tres medicaments anti-IL5 s'han d'administrar per un professional sanitari. En el cas d'omalizumab, és possible que el pacient se l'autoadministri a partir de la quarta dosi si no té antecedents d'anafilaxia.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 20, es presenten els costos del tractament amb els quatre medicaments avaluats. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels medicaments, sense tenir en compte l'aprofitament de vials o els costos d'administració.

Taula 20. Cost dels medicaments biològics per al tractament de l'asma

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Presentació	75 i 150 mg xeringa	100 mg vial	10 mg/ml 10 ml vial	30 mg xeringa
Preu envàs[†]	75 mg: 177,62 € 150 mg: 355,24 €	1.044,73 €	25 mg: 130,59 € 100 mg: 522,37 €	2.089,46 €
Posologia	0,016 mg/kg/IgE(Ul/ml)/4 set. (a) DDD = 16 mg (54) (b) 300 mg/4 set.	100 mg/4 set. sc	3 mg/kg/4 set. iv ajustat a vials sencers (25 i 100 mg) 70 kg: 200 mg/4 set.	30 mg/4 set. x3 dosis seguit de 30 mg/8 set.
Nombre envasos/any	(a) 39 de 150 mg (b) 26 de 150 mg	13	26 de 100 mg	Primer any: 8 Segon any i següents: 6 o 7
Cost tractament anual	(a) 13.854,36 € (b) 9.236,24 €	13.581,49 €	13.581,62 €	Primer any: 16.715,71 € Segon any i següents: 12.536,76 o 14.626,22 €

DDD: dosi diària definida; IgE: immunoglobulina E; set: setmanes

[†] (PVL+IVA) – deducció facturació RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), gener 2019.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

Taula 21. Estimació del nombre de pacients candidats als medicaments biològics per al tractament de l'asma en Catalunya

		Població adulta de Catalunya
		Total: 6.112.559 (55)
Prevalença de l'asma en adults a Espanya (1)	4,9%	Amb asma: 299.515
Prevalença de l'AGNC en els pacients asmàtics a Espanya (1)	3,9%	Amb AGNC: 11.681
Prevalença de l'asma al·lèrgica en els pacients amb AGNC (1)	40-50%	Amb asma al·lèrgica: 4.672 - 5.841
Prevalença de l'asma eosinofílica d'inici tardà en els pacients amb AGNC (1)	> 25%	Amb asma eosinofílica: >2.920

Al març del 2017 hi havia registrats a l'RPT aproximadament 1.200 pacients en tractament amb omalizumab per l'asma greu al·lèrgica. Atès que omalizumab està comercialitzat des de 2005 s'assumeix que el nombre de tractaments es mantindrà estable durant els propers anys.

Atesa l'experiència prèvia amb omalizumab (el nombre de tractaments és d'aproximadament un 20-25% dels pacients amb AGNC i fenotip al·lèrgic), uns 700 pacients podrien acabar rebent tractament amb medicaments biològics anti-IL5 a llarg termini. En data de 20 de novembre de 2018, en el Registre de pacients i tractament hi havia 222 pacients actius en tractament amb mepolizumab i 12 pacients amb reslizumab.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Vegeu l'annex 3

Informe de posicionament terapèutic

Taula 22. Conclusions i consideracions finals dels Informes de posicionament terapèutic dels medicaments biològics per al tractament de l'asma

	Mepolizumab (56)	Reslizumab (57)	Benralizumab (58)
Data de publicació	27.10.2016	09.01.2018	15.01.2019
Conclusions	<p><i>Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que ha sido autorizado como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave en pacientes adultos.</i></p> <p><i>Ha demostrado ser eficaz en la reducción de exacerbaciones y en la reducción de la dosis diaria de CSO en pacientes con asma eosinofílica grave que no se encuentran adecuadamente controlados a pesar del tratamiento con dosis elevadas de CSI+LABA y/o CSO.</i></p> <p><i>Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos, apreciándose la mayor reducción en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes en aquellos pacientes con niveles plasmáticos basales de eosinófilos más elevados.</i></p> <p><i>En la actualidad no existe ningún tratamiento específico para esta enfermedad, por lo que mepolizumab podría considerarse una última línea de tratamiento en aquellos pacientes con asma grave no controlada a pesar del tratamiento recomendado por la guías actuales y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente.</i></p>	<p><i>Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que, administrado mediante perfusión intravenosa, en pacientes adultos con asma eosinofílica grave no controlada a pesar de tratamiento con dosis altas de GCI+LABA y/o GCO, ha demostrado un efecto relevante en comparación con placebo en la reducción de exacerbaciones y mejorías significativas de la función pulmonar en pacientes con niveles basales de eosinófilos elevados.</i></p> <p><i>En ausencia de comparaciones directas, no puede establecerse si existen o no diferencias con respecto a mepolizumab, el otro principio activo autorizado específicamente para esta patología, presentando como limitaciones frente a mepolizumab subcutáneo la necesidad de administración por vía intravenosa, así como la ausencia de datos que avalen un efecto en la reducción del uso de GCO que sí están disponibles para mepolizumab. Estas limitaciones deberán tenerse en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento.</i></p> <p><i>Dado que reslizumab y mepolizumab comparten mecanismo de acción (inhibidores de la IL-5), no se recomienda su administración concomitante, no existiendo tampoco datos de uso de modo secuencial.</i></p>	<p><i>Benralizumab es un anticuerpo monoclonal antieosinófilos, humanizado que ha sido autorizado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de corticosteroides inhalados en dosis altas y agonistas β_2 de acción prolongada.</i></p> <p><i>Ha demostrado, en comparación con placebo, un beneficio en la reducción de las exacerbaciones, particularmente en la subpoblación con ≥ 300 eosinófilos/μl en sangre y antecedentes de 3 o más exacerbaciones en el año anterior: del 57% (IC95%: 29-63%) en el estudio SIROCCO y del 51% (IC95%: 33-74%) en el estudio CALIMA (1,28 y 0,84 exacerbaciones por paciente-año evitadas, respectivamente), así como mejorías clínicamente relevantes en la función pulmonar y en la reducción de las dosis de CSO.</i></p> <p><i>Al igual que los anticuerpos anti IL-5 autorizados para esta indicación (mepolizumab y reslizumab), benralizumab constituye una última línea de tratamiento en aquellos pacientes con asma grave no controlada a pesar del tratamiento recomendado por la</i></p>

	Mepolizumab (56)	Reslizumab (57)	Benralizumab (58)
		<p><i>Por todo ello, reslizumab, al igual que mepolizumab, debe considerarse una última línea de tratamiento en pacientes con asma eosinofílica grave no controlada a pesar del tratamiento recomendado por las guías actuales, y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente.</i></p> <p><i>En pacientes con asma grave no controlada que presentan a la vez signos y síntomas compatibles con el fenotipo de asma alérgica persistente mediada por IgE y con el fenotipo eosinofílico, tanto el reslizumab como el mepolizumab (inhibidores de la IL-5) podrían considerarse como alternativa al omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE).</i></p>	<p><i>guías actuales y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente.</i></p> <p><i>No existen datos comparativos que permitan concluir que existan diferencias significativas en el perfil de eficacia y seguridad de benralizumab frente a mepolizumab y reslizumab en asma grave eosinofílica no controlada, ni frente a omalizumab en aquellos pacientes que cumplen a la vez con criterios de asma eosinofílica y asma alérgica persistente mediada por IgE).</i></p>
Consideracions finals	<p><i>Tras un estudio farmacoeconómico y teniendo en cuenta el elevado impacto presupuestario de su introducción en terapéutica, parece necesario utilizar este fármaco priorizando a los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave que presenten recuentos de eosinófilos elevados ($\geq 500/\mu\text{L}$), en los que la eficacia y la eficiencia resultan netamente superiores al resto.</i></p> <p><i>En pacientes con asma eosinofílica grave y refractaria, con niveles de eosinófilos $< 500/\mu\text{L}$, pero con más de dos exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso ≥ 2 ciclos de corticosteroides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos 3 días, o más de 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI o ventilación mecánica, podría valorarse individualizadamente su uso si se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las</i></p>	<p><i>Tras un estudio farmacoeconómico y teniendo en cuenta el elevado impacto presupuestario de su introducción en terapéutica, parece necesario utilizar los inhibidores de IL-5 (mepolizumab, reslizumab) priorizando a los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave que presenten eosinofilia (≥ 500 células/μL en sangre), en los que la eficacia y la eficiencia resultan netamente superiores al resto.</i></p> <p><i>En pacientes con asma eosinofílica grave y refractaria, con niveles de eosinófilos entre 400-500/μL, pero con más de dos exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso ≥ 2 ciclos de corticosteroides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos 3 días, o más de 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI o ventilación mecánica, podría valorarse individualizadamente su uso si se aprecia un control muy deficiente del asma,</i></p>	<p><i>Considerando los factores farmacoeconómicos y teniendo en cuenta el elevado impacto presupuestario de su introducción en terapéutica, parece necesario utilizar los inhibidores de IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) priorizando a los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave que presenten eosinofilia (≥ 500 células/μL en sangre), en los que la eficacia y la eficiencia resultan netamente superiores al resto.</i></p> <p><i>En pacientes con asma eosinofílica grave y refractaria, con niveles de eosinófilos < 500 células/μL, pero con más de dos exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso ≥ 2 ciclos de corticosteroides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos 3 días, o más de 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI o ventilación mecánica, podría valorarse individualizadamente el uso</i></p>

Mepolizumab (56)	Reslizumab (57)	Benralizumab (58)
<p><i>demás opciones disponibles.</i></p> <p><i>En pacientes con asma eosinofílico, que sea además mediada por IgE, candidatos a recibir mepolizumab u omalizumab, la selección tendrá en cuenta criterios de eficiencia.</i></p>	<p><i>refractario a las demás opciones disponibles. En todo caso, la selección entre reslizumab y mepolizumab se basará en criterios de eficiencia.</i></p> <p><i>En pacientes con asma eosinofílica grave y refractaria con niveles de eosinófilos menores de 400 células/microlitro, reslizumab no ha demostrado ser superior a placebo en cuanto a mejora de la función pulmonar, lo que apoya que reslizumab sólo es efectivo en pacientes con el fenotipo de asma eosinofílica con niveles elevados de eosinófilos.</i></p> <p><i>En pacientes con asma eosinofílico, que sea además mediada por IgE, candidatos a recibir inhibidores de IL-5 u omalizumab, la selección tendrá en cuenta criterios de eficiencia.</i></p>	<p><i>de benralizumab u otro IL-5 si se aprecia un control muy deficiente de asma, refractario a las demás opciones disponibles. En todo caso, la selección entre mepolizumab, reslizumab y benralizumab se basará en criterios de eficiencia. Reslizumab carece de evidencia que demuestre beneficio en pacientes con eosinófilos por debajo de 400 células/μL.</i></p> <p><i>En pacientes con asma eosinofílico, que sea además mediada por IgE, candidatos a recibir uno de estos fármacos u omalizumab, la selección tendrá en cuenta criterios de eficiencia.</i></p>

Avaluacions per altres organismes

Taula 23. Recomanacions d'altres organismes sobre els medicaments biològics per al tractament de l'asma

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</p> <p>Canadà</p>	<p>07.03.2006:</p> <p><u>Recomanació</u> El CEDAC recomana que omalizumab no es financi. (59)</p>	<p>16.06.2016:</p> <p><u>Recomanació</u> El CDEC recomana el finançament com a tractament addicional de manteniment en pacients amb AGNC eosinofílica amb dosis altes de CI i un o més medicaments de control (per exemple, un LABA) i que presentin un recompte d'eosinòfils ≥ 150 cèl·lules/μL a l'inici del tractament o de ≥ 300 durant els últims 12 mesos, si es compleixen un dels criteris clínics i ambdues condicions:</p> <p><u>Criteris clínics</u> - ≥ 2 exacerbacions durant els últims 12 mesos i reversibilitat en les proves de funció pulmonar - Tractament diari amb CO</p> <p><u>Condicions</u> - Pacients portats per metges amb experiència en el tractament de l'asma - Reducció substancial del preu (60)</p>	<p>22.03.2017:</p> <p><u>Recomanació</u> El CDEC recomana el finançament de reslizumab per al tractament addicional de manteniment de pacients adults amb asma greu eosinofílica no controlada adequadament amb dosis mitjanes-altes de CI i un altre medicament de control (per exemple, un LABA) i que presentin un recompte d'eosinòfils ≥ 400 cèl·lules/μL a l'inici del tractament, si es compleixen els criteris clínics i condicions següents:</p> <p><u>Criteris clínics</u> - ≥ 1 exacerbació durant els últims 12 mesos, ACQ-7 $\geq 1,5$ i reversibilitat en les proves de funció pulmonar - No s'ha d'utilitzar en combinació amb altres fàrmacs biològics per al tractament de l'asma</p> <p><u>Condicions</u> - Pacients portats per metges amb experiència en el tractament de l'asma - 90% de reducció del preu (61)</p>	<p>08.2018:</p> <p><u>Recomanació</u> El CDEC recomana el finançament de benralizumab per al tractament addicional de manteniment de pacients adults amb asma greu eosinofílica, si es compleixen els criteris clínics i condicions següents:</p> <p><u>Criteris clínics</u> -Pacients no controlats adequadament amb dosis altes de CI i un altre medicament de control (per exemple, un LABA), si es compleix un dels criteris següents: • Recompte d'eosinòfils ≥ 300 cèl·lules i ≥ 2 exacerbacions clínicament rellevants en els últims 12 mesos, o • Recompte d'eosinòfils ≥ 300 cèl·lules i tractament crònic amb CO. -No s'hauria de prescriure a pacients que fumen -No s'hauria d'utilitzar en combinació amb altres medicaments biològics per al tractament de l'asma</p> <p><u>Condicions</u> - Pacients portats per metges amb experiència en el tractament de l'asma - El cost de benralizumab no supera el del medicament biològic anti-IL5 finançat per a l'asma greu eosinofílica amb menys cost. (62)</p>
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</p> <p>Alemanya</p>	-	<p>28.04.2016:</p> <p>El benefici addicional de mepolizumab no està provat perquè el comparador dels estudis pivot no és adequat. Un comparador adequat hauria estat la intensificació del tractament de manteniment: augment de la dosi del CI i/o del LABA i/o del CO, addició de tiotropi, addició d'omalizumab si asma mediada per IgE (63)</p>	-	<p>02.08.2018:</p> <p>Avaluació no disponible en anglès</p>

<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</p> <p>Anglaterra</p>	<p>24.04.2013:</p> <p>Omalizumab, com a tractament addicional a la teràpia estàndard optimitzada, es recomana per tractar l'asma al·lèrgica greu persistent mediada per l'IgE en pacients a partir dels 6 anys, només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tractament freqüent o continu amb CO (≥ 4 cicles durant l'últim any), i - El laboratori proporciona el medicament amb el descompte acordat en el Patient Acces Scheme.(64) 	<p>25.01.2017:</p> <p>Mepolizumab, com a tractament addicional a la teràpia estàndard optimitzada, es recomana per tractar l'asma eosinofílic refractària greu en adults, només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Recòmpte d'eosinòfils > 300 cèl·lules/μL durant els últims 12 mesos i -El pacient accedeix a seguir el tractament estàndard optimitzat i ha tingut ≥ 4 exacerbacions asmàtiques que requerissin tractament amb corticoides sistèmics durant els últims 12 mesos o ha estat tractat amb CO de forma continuada durant els últims sis mesos amb una dosi diària de 5 mg de prednisona o equivalent, i -El laboratori proporciona el medicament amb el descompte acordat en el Patient Acces Scheme. <p>Als 12 mesos de tractament, mepolizumab s'ha de suspendre si el pacient no ha respost adequadament i s'ha de continuar en el cas contrari, reavaluant la resposta anualment.</p> <p>Una resposta adequada es defineix com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menys un 50% menys d'exacerbacions asmàtiques en els pacients amb història prèvia de ≥ 4 en un any. -Una reducció significativa en l'ús de CO, mantenint o millorant el control. (65) 	<p>04.10.2017:</p> <p>Reslizumab, com a tractament addicional, es recomana per tractar l'asma greu eosinofílica en pacients adults inadequadament controlats amb dosis altes de corticoides inhalats i un altre fàrmac, només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recòmpte d'eosinòfils ≥ 400 cèl·lules/μL i -El pacient ha tingut ≥ 3 exacerbacions asmàtiques que requerissin tractament amb corticoides sistèmics durant els últims 12 mesos, i -El laboratori proporciona el medicament amb el descompte acordat en el Patient Acces Scheme. <p>Als 12 mesos de tractament, reslizumab s'ha de suspendre si el pacient no ha respost adequadament i s'ha de continuar en el cas contrari, reavaluant la resposta anualment.</p> <p>Una resposta adequada es defineix com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una reducció significativa del nombre d'exacerbacions greus que requereixen corticoides sistèmics i - Una reducció significativa en l'ús de CO, mantenint o millorant el control. (66) 	<p>06.03.2019:</p> <p>Benralizumab, com a tractament addicional, es recomana com a una opció per tractar l'asma greu eosinofílica en pacients adults inadequadament controlats amb dosis altes de corticoides inhalats i agonistes beta-2-adrenèrgics, només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El pacient està d'acord amb el pla de tractament estàndard optimitzat i el segueix i - Recòmpte d'eosinòfils ≥ 300 cèl·lules/μL i ≥ 4 exacerbacions asmàtiques que requerissin tractament amb corticoides sistèmics durant els últims 12 mesos o tractament amb CO de forma continuada durant els últims sis mesos amb una dosi diària de 5 mg de prednisona o equivalent (criteris d'ús de mepolizumab) o - Recòmpte d'eosinòfils ≥ 400 cèl·lules/μL i ≥ 3 exacerbacions asmàtiques que requerissin tractament amb corticoides sistèmics durant els últims 12 mesos (criteris d'ús de reslizumab). - El laboratori proporciona el medicament segons l'acord comercial. <p>Si benralizumab, mepolizumab o reslizumab són adequats per igual, s'ha d'iniciar el tractament amb l'opció menys costosa (inclosos els costos del medicament i de l'administració).</p> <p>Als 12 mesos de tractament, benralizumab s'ha de suspendre si el pacient no ha respost adequadament i s'ha de continuar en el cas contrari, reavaluant la resposta anualment.</p> <p>Una resposta adequada es defineix com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una reducció significativa del nombre d'exacerbacions greus que requereixen corticoides sistèmics i - Una reducció significativa en l'ús de CO, mantenint o millorant el control. <p>No es recomana benralizumab si no estan recomanats ni mepolizumab ni reslizumab. (67)</p>
--	---	--	---	---

<p>Scottish Medicines Consortium (SMC) Escòcia</p>	<p>06.05.2011: S'accepta l'ús restringit d'omalizumab al sistema nacional de salut escocès en pacients adults, adolescents i nens amb asma mediada per IgE en tractament crònic amb corticoides sistèmics i que hagin fracassat a altres teràpies. A les 16 setmanes de tractament, omalizumab s'ha de suspendre si el pacient no ha mostrat una millora significativa en el control de l'asma. (68)</p>	<p>13.06.2016: S'accepta l'ús restringit de mepolizumab al sistema nacional de salut escocès en pacients amb: - Recompte d'eosinòfils > 150 cèl·lules/μL a l'inici del tractament i - ≥ 4 exacerbacions durant l'any previ o tractament de manteniment amb CO. Mepolizumab, comparat amb placebo, disminueix la incidència d'exacerbacions asmàtiques i permet reduir la dosi de manteniment de CO en pacients adults amb asma greu eosinofílic. La recomanació té en compte els beneficis d'un <i>Patient Acces Scheme</i> que millori la cost-efectivitat de mepolizumab. (69)</p>	<p>11.12.2017: No es recomana l'ús de reslizumab en el sistema nacional de salut escocès. Reslizumab, comparat amb placebo, disminueix la incidència d'exacerbacions asmàtiques i millora la funció pulmonar en pacients adults amb asma greu eosinofílica. La companyia no va presentar una anàlisi econòmica el suficientment robusta per ser acceptada pel SMC. (70)</p>	<p>No avaluat</p>
---	--	--	---	-------------------

ACQ: Asthma Control Questionnaire; CDEC: CADTH Canadian Drug Expert Committee; CEDAC: Canadian Expert Drug Advisory Committee; CI: corticoide inhalat; CO: corticoide oral; cont.: continuació; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; SMC: Scottish Medicines Consortium.

Annex 2. Control de l'asma

Taula 24. Classificació del control de l'asma en adults de la GEMA 4.3 (1)

	Ben controlada (tots els següents)	Parcialment controlada (qualsevol mesura en qualsevol setmana)	Mal controlada
Síntomes diürns	Cap o ≤ 2 cops a la setmana	> 2 cops a la setmana	Si ≥ 3 característiques d'asma parcialment controlada
Limitació d'activitats	Cap	Qualsevol	
Síntomes nocturns/despertars	Cap	Qualsevol	
Necessitat de medicaments a demanda (SABA)	Cap o ≤ 2 cops a la setmana	> 2 cops a la setmana	
Funció pulmonar			
FEV₁	> 80% del valor teòric	< 80% del valor teòric	
PEF	> 80% del millor valor personal	< 80% del millor valor personal	
Exacerbacions	Cap	≥ 1/any	≥ 1 en qualsevol setmana

FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; GEMA: Guía española para el manejo del asma; PEF: flux expiratori màxim; SABA: agonista beta-2-adrenèrgic de curta durada

Taula 25. Classificació del control de l'asma en adults, adolescents i nens de 6 a 11 anys de la GINA 2018 (3)

Control de símptomes de l'asma			
En les últimes 4 setmanes, el pacient ha presentat:	Ben controlats	Parcialment controlats	No controlats
<ul style="list-style-type: none"> • síntomes diürns > 2 cops a la setmana? • algun despertar nocturn per l'asma? • necessitat de medicaments a demanda ≥ 2 cops a la setmana? • alguna limitació de l'activitat per l'asma? 	Cap d'aquests	1-2 d'aquests	3-4 d'aquests

GINA: Global initiative for asthma

Annex 3. Tractament de l'asma i classificació de la gravetat

GEMA 4.3. Guía española para el manejo del asma

Taula 26. Esglaons de tractament de l'asma en adults (1)

		baixar* ← Esglaons terapèutics → pujar**					
		1	2	3	4	5	6
Medicaments de manteniment	D'elecció	-	CI a dosis baixes	CI a dosis baixes + LABA	CI a dosis mitges + LABA	CI a dosis altes + LABA	CI a dosis altes + LABA + TIO o ARLT o teofil·lina
	Altres opcions	-	ARLT	CI a dosis mitges	-	Si mal control afegiu: -TIO i/o -ARLT i/o -teofil·lina	Si persisteix mal control considereu: -termoplastia i/o -triamcinolona IM o CO
Medicaments a demanda		SABA		SABA o CI a dosis baixes + formoterol [#]			
Educació, control ambiental i tractament de la rinitis i altres comorbiditats							
Considerar immunoteràpia amb al·lèrgens							

*Si l'asma ha estat controlada durant almenys tres mesos, el tractament de manteniment es pot baixar progressivament fins l'esglaió mínim necessari.

**Abans de pujar el tractament de manteniment per manca de control s'ha de comprovar l'adherència i la tècnica d'inhalació

[#]La combinació de CI a dosis baixes i formoterol es pot fer servir com a tractament de manteniment i a demanda
ARLT: antagonista dels receptors dels leucotriens; CO: corticoide oral; CI: corticoide inhalat; IM: intramuscular; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; SABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció curta; TIO: bromur de tiotropi.

Taula 27. Dosis equipotents dels corticoides inhalats (1)

	Dosi baixa (µg/dia)	Dosi mitja (µg/dia)	Dosi alta (µg/dia)
Beclometasona dipropionat	200-500	501-1000	1001-2000
Beclometasona dipropionat extrafina*	100-200	201-400	> 400
Budesonida	200-400	401-800	801-1600
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1280
Fluticasona furoat	-	92	184
Fluticasona propionat	100-250	251-500	501-1000
Mometasona furoat	100-200	201-400	401-800

*La beclometasona dipropionat extrafina presenta un efecte més potent que la beclometasona dipropionat

Taula 28. Classificació de la gravetat de l'asma en adults quan està ben controlada amb el tractament (1)

Gravetat de l'asma	Intermitent	Persistent		
		Lleu	Moderada	Greu
Necessitats mínimes de tractament per mantenir el control	Esglaó 1	Esglaó 2	Esglaons 3 o 4	Esglaons 5 o 6

Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention

Taula 29. Esglaons de tractament de l'asma en adults (3)

		baixar* ← Esglaons terapèutics → pujar**				
		1	2	3	4	5
Medicaments de manteniment	D'elecció	-	CI a dosis baixes	CI a dosis baixes + LABA	CI a dosis mitges/altres + LABA	Afegir tractament addicional Per exemple: TIO Anti-IgE Anti-IL5
	Altres opcions	CI a dosis baixes	ARLT o Teofil·lina a dosis baixes	CI a dosis mitges/altres o CI a dosis baixes + ARLT o (CI a dosis baixes + teofil·lina)	Afegir TIO o CI a dosis mitges/altres + ARLT o (CI a dosis mitges/altres + teofil·lina)	Afegir CO a dosis baixes
Medicaments a demanda		SABA		SABA o CI a dosis baixes + formoterol [#]		
Educació, tractament de comorbiditats i tractament no farmacològic						
Considerar immunoteràpia						

*Considerar baixar el tractament de manteniment si l'asma ha estat controlada durant tres mesos i el risc d'exacerbacions és baix. No es recomana suspendre els CI

**Considerar pujar el tractament de manteniment si els símptomes, les exacerbacions o els riscos no estan controlats, havent comprovat el diagnòstic, l'adherència i la tècnica d'inhalació

[#]La combinació de CI a dosis baixes i formoterol es pot fer servir com a tractament de manteniment i a demanda
ARLT: antagonista dels receptors dels leucotriens; CO: corticoide oral; CI: corticoide inhalat; IL: interleucina; LABA: agonista beta-2-adrenègic d'acció llarga; SABA: agonista beta-2-adrenègic d'acció curta; TIO: bromur de tiotropi.

Taula 30. Dosis equipotents dels corticoides inhalats en adults i adolescents (3)

	Dosi baixa (µg/dia)	Dosi mitja (µg/dia)	Dosi alta (µg/dia)
Beclometasona dipropionat	200-500	> 500-1000	> 1000
Beclometasona dipropionat extrafina*	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida	200-400	> 400-800	> 800
Ciclesonida	80-160	> 160-320	> 320
Fluticasona furoat	100	-	200
Fluticasona propionat	100-250	> 250-500	> 500
Mometasona furoat	110 -220	> 220-440	> 440
Triamcinolona acetònid	400-1000	> 1000-2000	> 2000

*La beclometasona dipropionat extrafina presenta un efecte més potent que la beclometasona dipropionat

Taula 31. Classificació de la gravetat de l'asma quan està ben controlada amb el tractament (3)

Gravetat de l'asma	Lleu	Moderada	Greu
Necessitats mínimes de tractament per mantenir el control	Esglaons 1 o 2	Esglaó 3	Esglaons 4 o 5

Annex 4. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

Taula 32. Revisions sistemàtiques amb metanàlisi considerades en l'avaluació dels medicaments biològics per al tractament de l'asma

Nom de l'estudi	Objectiu	Pacients	Assaigs clínics	Resultats
Wang 2016 (49)	Avaluar l'eficàcia i seguretat dels agents anti-IL5 mepolizumab, reslizumab i benralizumab en pacients amb asma.	7.100	9 de mepolizumab 5 de reslizumab 6 de benralizumab.	Respecte a placebo, es van observar diferències estadísticament significatives a favor dels agents anti-IL5 en les exacerbacions (risc relatiu (RR): 0,66), en la qualitat de vida (+ 0,22 punts en l'AQLQ, no clínicament rellevant) i en el FEV ₁ (+ 90 ml).
Cabon 2017 (39)	Comparar l'eficàcia dels agents anti-IL5 mepolizumab, reslizumab i benralizumab en el tractament de l'asma	3.421	5 de mepolizumab 3 de reslizumab 3 de benralizumab	Respecte a placebo, es van observar diferències estadísticament significatives a favor dels agents anti-IL5 en la taxa d'exacerbacions (- 40%), en el control de l'asma (- 0,31 punts en l'ACQ, no clínicament rellevant) i en el FEV ₁ (+ 90 ml). No es van veure diferències quan es van comparar els medicaments entre ells.
Farne 2017 (40)	Comparar l'eficàcia dels agents anti-IL5 amb placebo en les exacerbacions, la qualitat de vida i la funció pulmonar	6.000	4 de mepolizumab 4 de reslizumab 4 de benralizumab	L'estudi recolza l'ús dels agents anti-IL5, juntament amb el tractament estàndard, en pacients amb asma eosinofílica mal controlada. Redueixen les exacerbacions a la meitat, tot i que l'evidència en la millora de la qualitat de vida i de la funció pulmonar es considera limitada perquè les diferències no són clínicament rellevants.
Iftikhar 2018 (41)	Realitzar una metanàlisi en xarxa de les dades d'eficàcia de benralizumab, dupilumab, lebrikizumab, mepolizumab, reslizumab i tralokinumab	8.444	7 de benralizumab 2 de dupilumab 4 de lebrikizumab 7 de mepolizumab 4 de reslizumab 2 de tralokinumab	Tots els medicaments, excepte tralokinumab, van mostrar millores en el FEV ₁ , l'ACQ i l'AQLQ. Només reslizumab i dupilumab es van associar amb una reducció estadísticament significativa de la taxa d'exacerbacions asmàtiques. Una anàlisi alternativa publicada posteriorment va mostrar que reslizumab, dupilumab i mepolizumab van estar menys associats amb les exacerbacions. (71)

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; IL5: interleucina 5; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon.

Bibliografia

1. GEMA 4.3. Guía española para el manejo del asma; 2018.
2. Martínez-Moratalla J, Almar E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, et al. Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Arch Bronconeumol. 1999;35(5):223–8.
3. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2018. Disponible a: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
4. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
5. Medicines | European Medicines Agency [Internet]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human
6. Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica. Versió 84 - 01/10/2018. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS [Internet]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
8. Fitxa tècnica de Xolair® (omalizumab). Novartis Europharm Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
9. Fitxa tècnica de Nucala® (mepolizumab). Glaxosmithkline Trading Services Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nucala-epar-product-information_es.pdf
10. Fitxa tècnica de Cinqaero® (reslizumab). Teva Pharmaceuticals Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information_es.pdf
11. Fitxa tècnica de Fasenra® (benralizumab). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_es.pdf
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Xolair® (omalizumab). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); novembre 2005. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/xolair-epar-scientific-discussion_en.pdf
13. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. Allergy. 2004;59(7):709–17.
14. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa G Della, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(2):184–90.
15. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2003;91(2):154–9.
16. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J. 2001;18(2):254–61.
17. Buhl R, Solèr M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. Eur Respir J. 2002;20(1):73–8.
18. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötval J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy. 2004;34(4):632–8.
19. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2005;60(3):309–16.
20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Nucala® (mepolizumab). EMA/CHMP/672504/2015. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2015. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf
21. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380(9842):651–9.
22. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. N Engl J Med. 2014;371(13):1198–207.

23. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–97.
24. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*. 2016;38(9):2058–2070.e1.
25. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;
26. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390–400.
27. Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Feb 17]. Disponible a: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02654145?view=record>
28. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355–66.
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Cinquaero® (reslizumab). EMA/CHMP/481610/2016. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juny 2016. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/cinquaero-epar-public-assessment-report_en.pdf
30. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016 Oct;150(4):789–98.
31. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1572–1581.e3.
32. Pérez de Llano LA, García-Cosío B, Domingo C, Urrutia I, Bobolea I, Valero A, et al. Efficacy and safety of reslizumab in severe asthma patients with inadequate response to omalizumab: a multicentre, open-label, pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;Jan 21.
33. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Fasenra® (benralizumab). EMA/780390/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); novembre 2017. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fasenra-epar-public-assessment-report_en.pdf
34. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–27.
35. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–41.
36. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(25):2448–58. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703501>
37. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018 Nov 8 [cited 2018 Dec 21];7(1):46–59. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018304065>
38. Wang F-P, Liu T, Lan Z, Li S-Y, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Loukides S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Nov 22 [cited 2018 Nov 3];11(11):e0166833. Disponible a: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0166833>
39. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):129–38.
40. Farne H, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan S. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9):CD010834.

41. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. *Lung*. 2018;196(5):517–30.
42. Society AT. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current Understanding, Recommendations, and Unanswered Questions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(10):2341–51.
43. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005 May;99(5):553–8.
44. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):59–65.
45. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994 Jan;47(1):81–7.
46. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002 Mar;19(3):398–404.
47. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul;4(7):549–56.
48. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy*. 2016 Sep;71(9):1335–44.
49. Wang F-P, Liu T, Lan Z, Li S-Y, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Loukides S, editor. *PLoS One*. 2016 Nov;11(11):e0166833.
50. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Nucala® (mepolizumab). EMA/CHMP/547698/2018. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juliol 2018. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
51. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf
52. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162–169.e2.
53. Del Carmen Vennera M, Sabadell C, Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in “real life” severe asthma. *Thorax*. 2018;73(8):782–4.
54. ATC/DDD index: omalizumab. Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; desembre 2016. Disponible a: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03DX05&showdescription=yes
55. Instituto Nacional de Estadística (INE). Demografía y población. Cifras de población. Resultados. Series detalladas desde 2002. Resultados por Comunidades Autónomas. Población residente por fecha, sexo y edad. [Internet]. [cited 2019 Feb 17]. Disponible a: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9681&L=0>
56. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave. PT-MEPOLIZUMAB/V1/27102016. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); octubre 2016. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf
57. Informe de Posicionamiento Terapéutico de reslizumab (Cinqaero®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica grave no controlada. IPT, 2/2018. V1 Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); gener 2018. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-reslizumab-Cinqaero-asma_EPOC.pdf
58. Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica. IPT, 1/2019. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); gener 2019 [Internet]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-benralizumab-Fasenra-asma_EPOC.pdf
59. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation. Omalizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); març 2006. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Xolair_March7-06.pdf

60. CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) final recommendation. Mepolizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); juny 2016. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0461_complete_Nucala_June-20-16_e.pdf
61. CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) final recommendation. Reslizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); març 2017. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0495_complete_Cinqair-Mar-24-17.pdf
62. CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) final recommendation. Benralizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); agost 2018. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0561_Fasenra_Aug_23_18.pdf
63. Mepolizumab-Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Commission No. A16-03. Köln (Germany): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); maig 2016. Disponible a: https://www.iqwig.de/download/A16-03_Mepolizumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf
64. TA278. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); abril 2013. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278/resources/omalizumab-for-treating-severe-persistent-allergic-asthma-review-of-technology-appraisal-guidance-133-and-201-82600619176645>
65. TA431. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); gener 2017. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431/resources/mepolizumab-for-treating-severe-refractory-eosinophilic-asthma-82604719119301>
66. TA479. Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); octubre 2017. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479/resources/reslizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82604974420933>
67. TA565. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); març 2019. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/resources/benralizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82607084018629>
68. Omalizumab (Xolair®) 75mg, 150mg solution for injection as prefilled syringe. No: 708/11. Product Update. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); maig 2011. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab_Xolair_ABBREVIATE_FINAL_May_2011_for_website.pdf
69. Mepolizumab 100mg powder for solution for injection (Nucala®). No: 1149/16. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); maig 2016. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_mepolizumab_oesinophilic_asthma_FINAL_May_2016_Amended_08.06.16_10.06.16_for_website.pdf
70. Reslizumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Cinqaero®). No: 1233/17. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); desembre 2017. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3123/reslizumab_cinqaero_resubmission_final_august_2017_for_website.pdf
71. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Iftikhar and Colleagues Reply: Methodology Clarified. *Lung*. 2019;197:107–9.
72. ATC/DDD index: omalizumab. Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; desembre 2016.