

Antecedents

- L'asma es una malaltia respiratòria crònica de caràcter inflamatori en la qual intervien cèl·lules del sistema immunitari i immunomoduladors, que provoquen una resposta inflamatòria als bronquis causant l'obstrucció del flux aeri. (1) A l'Estat espanyol, s'estima una prevalença del 4,9% en adults. (2)
- L'objectiu del tractament és assolir i mantenir el control de la malaltia, prevenint les exacerbacions, i l'obstrucció crònica al flux aeri i reduir la mortalitat associada. El tractament farmacològic de l'asma és esglaonat i es revisa periòdicament amb l'objectiu que el pacient estigui sempre controlat. (1,3)
- Es defineix com a asma greu no controlada (AGNC) aquells casos que requereixen tractament amb dosis elevades de corticoides inhalats (CI), més una segona medicació controladora i/o l'ús de corticoides orals (CO) per a la prevenció de la pèrdua del control de la malaltia. La prevalença de l'AGNC s'estima en el 3,9% dels asmàtics. (1,3)
- Actualment, hi ha cinc anticossos monoclonals autoritzats: omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, reslizumab i benralizumab (antivía de l'IL5) i dupilumab (antivía de l'IL5 i IL13).
- Les autoritzacions comercials d'omalizumab, mepolizumab, benralizumab i reslizumab van tenir lloc a l'octubre de 2005, al desembre de 2015, a l'agost de 2016 i al gener de 2018, respectivament. L'evidència es va basar en assaigs de fase III, oberts i aleatoritzats, comparats amb placebo. Omalizumab es va estudiar com a tractament addicional en pacients adults amb asma al·lèrgica greu persistent, i mepolizumab, benralizumab i reslizumab com a tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica greu insuficientment controlada.
- La taxa anualitzada d'exacerbacions va ser la variable principal en els estudis pivotals. Va ser superior i significativa per al tractament experimental respecte del tractament amb placebo en els assaigs corresponents:

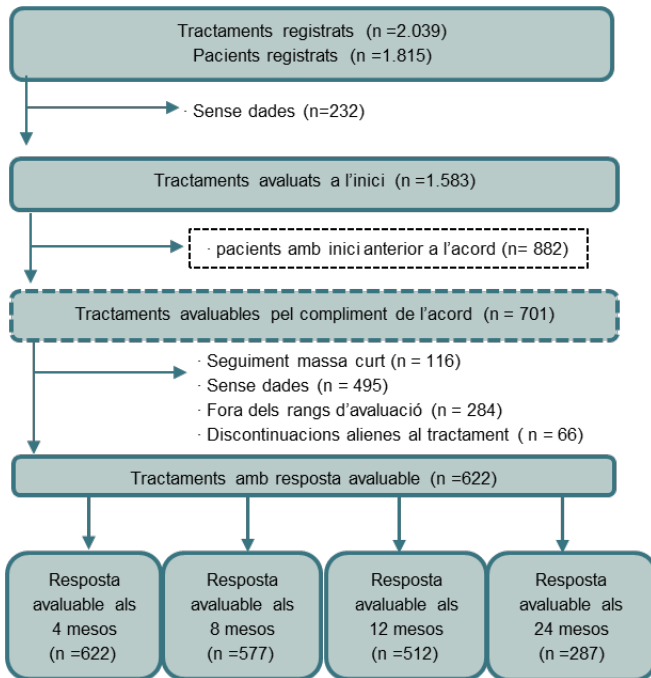
Metodologia

- S'han seleccionat les dades dels pacients amb AGNC tractats amb omalizumab, mepolizumab, reslizumab o benralizumab al SISCAT i inclosos al Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut des de l'1 de gener de 2006 fins a l'1 de maig de 2020.
- L'anàlisi de les característiques demogràfiques (edat i sexe) i clíniques (pes, concentració plasmàtica d'IgE, recompte d'eosinòfils en sang, puntuació en l'Asthma Control Test [ACT], nombre d'exacerbacions asmàtiques en l'any previ que va requerir CO* durant 3 dies o més o doblar la dosi, nombre d'hospitalitzacions per exacerbació asmàtica durant l'últim any, taxa anualitzada d'exacerbacions, tractament amb un CO de manteniment o CI a dosis elevades durant l'últim any) a l'inici del tractament. S'hi han inclòs els pacients que disposaven de dades clíniques a l'inici del tractament.
- L'anàlisi del compliment dels criteris d'ús establerts per la CFT-SISCAT per a cada fàrmac i indicació avaluats en el PHF.
- S'han considerat tractaments avaluables per compliment dels criteris aquells iniciats amb posterioritat a la publicació i amb variables clíniques.
- L'anàlisi de resultats en salut ha comprès la resposta al tractament en els diferents talls de seguiment (4, 8, 12 i 24 mesos), tot considerant el compliment de qualsevol dels 3 criteris: augment de ≥ 3 punts en la puntuació de l'ACT, o disminució d'un 50% en la taxa anual d'exacerbacions, o disminució en la dosi de CO de manteniment.
- S'han exclòs de l'anàlisi de resultats els pacients sense dades de seguiment, aquells amb seguiment inferior a 4 setmanes per ser avaluats i els que havien discontinuat el tractament per algun dels motius següents: trasllat de centre, inclusió en un assaig clínic, intervenció quirúrgica, comorbiditat o interacció amb altres fàrmacs.
- L'anàlisi de la despesa dels tractaments farmacològics s'ha calculat a partir de les dades de facturació des de l'inici de la vinculació amb facturació (2006) fins a maig de 2020.

Resultats

- S'han registrat dades de 1.815 pacients que han rebut 2.039 tractaments, dels quals 1.374 han estat amb omalizumab, l'únic anti-IgE disponible, i 665 han estat amb anti-IL5, que s'han distribuït en 432 tractaments amb mepolizumab, 198 tractaments amb benralizumab i 35 tractaments amb reslizumab. D'aquests 1.815 pacients, 184 (10,1%) pacients han realitzat 2 tractaments i 20 (1,1%) pacients 3 tractaments.
- S'han avaluat els criteris clínics d'inici per a 1.583 pacients i els resultats en salut per a 622 pacients. 822 pacients no s'han inclòs a l'avaluació del compliment de l'acord per iniciar tractament amb anterioritat a la data de publicació d'aquest. S'han exclòs 116 tractaments per no tenir prou temps de seguiment i 66 tractaments per discontinuacions no relacionades amb el tractament. A la figura 1 es mostra el flux de pacients.

Figura 1. Flux de pacients



- A la taula 1 es mostren les característiques descriptives de l'edat dels pacients i a la taula 2 les característiques clíniques més rellevants. El pes mitjà (DE) dels pacients amb un anti-IgE pautat va ser 73,1 (16,4) kg mentre que els que se'ls havia pautat un anti-IL5 es va situar en 73,1 (15,8) kg.

Per als pacients amb un IgE pautat, la mediana (percentil 25 – Percentil 75) [P25-P75] de la concentració plasmàtica d'IgE va ser de 341 (167 – 706) UI/mL i la mediana (P25 – P75) del recompte d'eosinòfils en sang (DE) va ser 220 (90 – 480) cèl./µL, mentre que per als pacients que se'ls hi va pautar un anti-IL5, la mediana (P25 – P75) de la concentració plasmàtica d'IgE es va situar en 136 (55-350) UI/mL i la del recompte d'eosinòfils en sang 460 (129 – 730) cèl./µL.

L'ACT és un qüestionari que aproxima al clínic sobre el grau de control de l'asma del pacient. Una puntuació < 20 significa un mal control de l'asma. La mitjana (DE) de la puntuació de l'ACT es va situar en 14,8 (6,2) per als pacients amb un anti-IgE pautat, i el 82,1% (n = 763) registraven una puntuació < 20. Per als pacients amb un anti-IL5 pautat, la mitjana (DE) de puntuació de l'ACT es va situar en 14 (5,7) i un 75,5% (n = 472) registrava una puntuació < 20.

- La mitjana (DE) del nombre d'exacerbacions asmàtiques en any previ que va requerir CO durant 3 dies, o més o doblar la dosi va ser de 2,4 (2,5) per als pacients amb un anti-IgE pautat mentre que per als pacients amb un anti-IL5 aquest va ser de 3,1 (2,5). Respecte a la mitjana (DE) del nombre d'hospitalitzacions per exacerbació asmàtica durant l'últim any per als pacients amb un anti-IgE pautat va ser de 0,3 (0,8) i per als pacients amb un anti-IL5 pautat es va situar en 0,5 (1,4).
- Es disposa d'informació respecte al tractament concomitant durant l'any previ. Pel que fa als pacients que requerien d'un CO de manteniment en el darrer any, el percentatge ha estat de 36,2% (n = 365) per als pacients amb un anti-IgE pautat i del 57,4% (n = 330) per als pacients amb un anti-IL5. A més, el 87,2% (n = 879) de pacients amb anti-IgE duïen una dosi de CI elevada en el darrer any, mentre que per als pacients amb un anti-IL5 el percentatge va augmentar fins al 90,6% (n = 521).
- Per últim, pel que fa al resultat del test cutani o prova de reactivitat *in vitro* a aeroal·lèrgens perennes, el 81,2% (n = 818) dels pacients amb un anti-IgE pautat tenia un resultat positiu i el 41,4% (n = 238) dels pacients amb un anti-IL5.
- Per sexes, no s'han observat diferències entre les diferents variables avaluades.

Taula 1. Característiques demogràfiques dels pacients tractats amb anticossos monoclonals

		anti-IgE			anti-IL5		
		Home (n=376)	Dona (n=632)	Total (n=1.008)	Home (n=179)	Dona (n=396)	Total (n=575)
Edat (anys)	Mitjana (DE) ^y	45,4 (18,3)	49 (15,8)	47,7 (16,9)	55,3 (12,4)	56,9 (13,2)	56,4 (12,9)
	Mediana	46,4	49,1	48,4	56,1	58,7	57,2
	P25-P75 ^z	33,9 - 59,1	37,9 - 60,9	36,9 - 60,4	46,5 - 63,8	49,6 - 66,3	48,8 - 65,3
Rangs d'edat	< 18 anys	10,4%	2,8%	5,7%	1,1%	0,5%	0,7%
	18-44 anys	36,2%	36,6%	36,4%	19,0%	17,2%	17,7%
	45-54 anys	19,9%	22,3%	21,4%	26,3%	22,7%	23,8%
	55-64 anys	18,4%	20,6%	19,7%	33,0%	30,8%	31,5%
	65-74 anys	11,7%	13,8%	13,0%	15,6%	23,0%	20,7%
	75-84 anys	2,7%	4,0%	3,5%	5,0%	5,8%	5,6%
	> 85 anys	0,8%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%

Taula 2. Característiques clíniques dels pacients

		anti-IgE			anti-IL5		
		Home (n=376)	Dona (n = 632)	Total (n = 1.008)	Home (n=179)	Dona (n = 396)	Total (n = 575)
Pes (kg)	Mitjana (DE*)	77,5 (15,9)	70,5 (16,1)	73,1 (16,4)	82 (15,4)	69 (14,2)	73,1 (15,8)
	Mín. – Màx.#	21 - 130	20 - 156	20 - 156	31 - 129	40 - 137	31 - 137
	Mediana (RIQ [†])	78 (70 - 86)	68 (60 - 80)	72 (62 - 83)	80 (72 - 91)	66 (60 - 78)	71 (62 - 82)
Concentració plasmàtica d'IgE [UI/mL]	Mitjana (DE*)	757 (975)	547 (788)	626 (868)	570 (1905)	272 (433)	365 (1129)
	Mediana (RIQ [†])	427 (202–869)	293 (149–609)	341 (167–706)	210 (80–800)	121 (50–310)	136 (55–350)
Recompte d'eosinòfils en sang (cèl./µL)	Mitjana (DE*)	464 (952)	826 (11936)	691 (9468)	541 (688)	534 (540)	536 (589)
	Mediana (RIQ [†])	245 (89–580)	208 (90–425)	220 (90–480)	430 (160–700)	485 (105–800)	460 (129–730)
Puntuació en Asthma Control Test (ACT)	Mitjana (DE*)	14,7 (6,4)	14,8 (6,1)	14,8 (6,2)	14,5 (5,9)	13,8 (5,6)	14 (5,7)
	Mediana (RIQ [†])	14 (10 - 20)	15 (10,5 - 19)	15 (10 - 19)	15 (10 - 19)	14 (10 - 18)	14 (10 - 18)
	ACT < 20 (%)	73,9%	76,7%	75,7%	78,2%	83,8%	82,1%
Nombre d'exacerbacions asmàtiques en any previ que va requerir CO* ≥ 3 dies o doblar la dosi	Mitjana (DE*)	2,2 (2,4)	2,5 (2,5)	2,4 (2,5)	2,9 (2,4)	3,1 (2,5)	3,1 (2,5)
	Mediana	2 (0 - 3)	2 (1 - 4)	2 (0 - 3,5)	3 (1 - 4)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)
Nombre d'hospitalitzacions per exacerbació asmàtica durant l'últim any	Mitjana (DE*)	0,3 (0,7)	0,4 (0,8)	0,3 (0,8)	0,5 (1,5)	0,5 (1,4)	0,5 (1,4)
	Mediana	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)
Taxa anualitzada d'exacerbacions		2,5	2,9	2,7	3,4	3,6	3,5
Percentatge de pacients amb un CO de manteniment durant l'últim any (%)		35,9%	36,4%	36,2%	59,8%	56,3%	57,4%
Percentatge de pacients amb un CI** a dosis elevades durant l'últim any (%)		87,2%	87,2%	87,2%	89,9%	90,9%	90,6%
Resultat del test cutani o de prova de reactivitat <i>in vitro</i> a aeroal·lèrgens	Positiu	82,70%	80,20%	81,2%	49,2%	37,9%	41,4%
	No disponible	12,2%	11,1%	11,5%	11,2%	13,4%	12,7%

*CO: corticoide oral; **CI: corticoide inhalat *DE: desviació estàndard; †RIQ: rang interquartilic;

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- Dels 1.583 pacients amb informació clínica disponible, El 44,3% (n = 701) havia iniciat el tractament amb posterioritat a la data de publicació de les recomanacions clíniques de la CFT-SISCAT i els tractaments eren avaluables. D'aquests, 300 pacients havien estat tractats amb l'anti-IgE i 401 pacients amb els anti-IL5.
- El 69% (n = 484) dels tractaments avaluables (n = 701) es van adherir als criteris clínics establerts a l'acord.
- Per tipus d'anticòs monoclonal, el percentatge de compliment de es va situar en el 72,3 % (n = 217) pel fàrmac anti-IgE i en el 66,6% (n = 267) pel conjunt de fàrmacs anti-IL5.
- Per als tractaments amb anti-IgE el 14,6% va obtenir un resultat negatiu o sense resultat reportat en el test cutani de reactivitat,
- el 13,9% va presentar concentracions plasmàtiques d'IgE > 1500 UI/mL, el 4% < 30 UI/mL i l'1% es situava en el rang de 30 a 76 UI/mL però sense haver realitzat el test cutani de reactivitat.
- Pels tractaments amb anti-IL5 el 21,7% presentava un recompte d'eosinòfils en sang inferior a 150 cèl./µL, el 8,2% el recompte es situava entre 150 i 400 cèl./µL però no estava tractat amb CO i el 3% el recompte es situava entre 400 i 500 cèl./µL però no presentava ≥ 3 exacerbacions greus l'últim any que requerissin l'ús de ≥ 2 cicles de CO o augment de la dosi de manteniment durant almenys 3 dies, ni hauria presentat ≥ 2 exacerbacions que requerissin hospitalització, ingrés a l'UCI o ventilació mecànica.

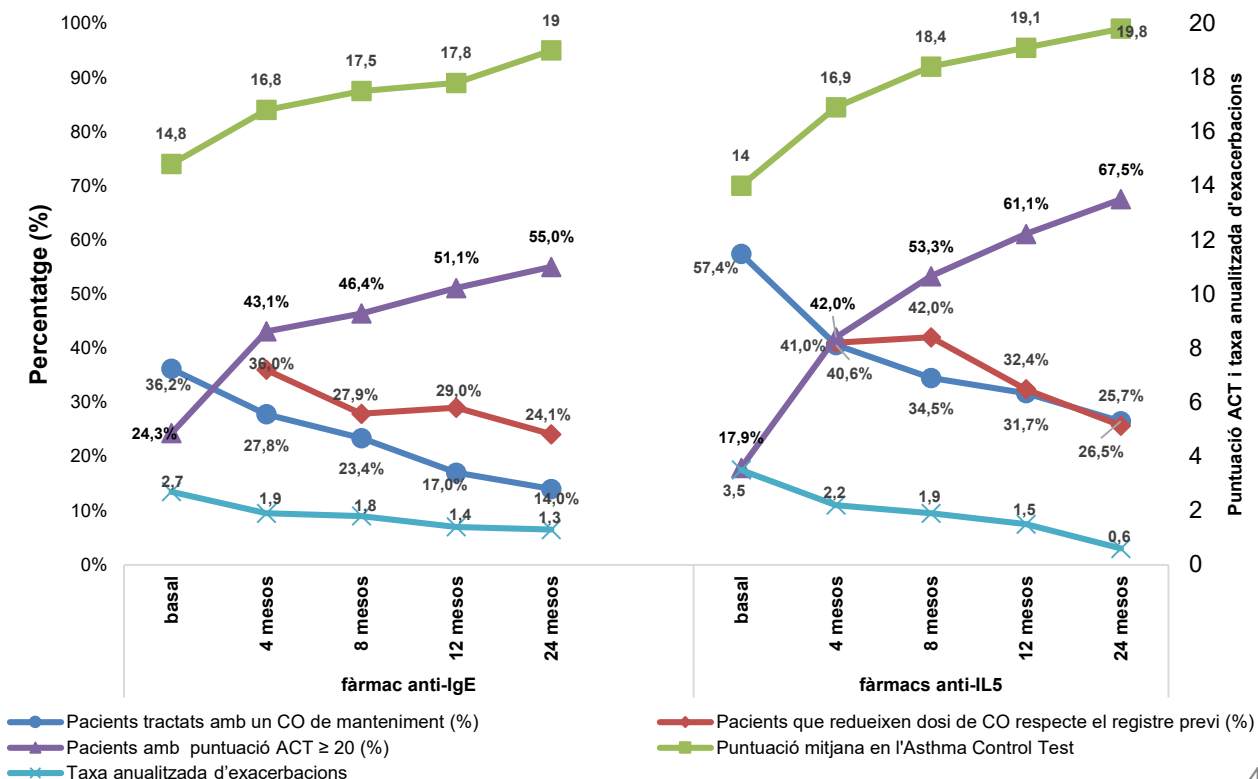
Dades de seguiment i resultats en salut

- Dels 1.583 pacients amb criteris d'inici avaluables s'han exclòs 116 pacients per tenir un seguiment < 4 mesos (±1 mes), 284 pacients per estar fora dels rangs de seguiment i 495 pacients per no registrar dades clíniques i 66 pacients per motius de discontinuació aliens al tractament, i s'han inclòs 622 pacients per l'anàlisi de les dades de seguiment i resultats en salut.
- S'han avaluat els resultats en salut dels pacients a cada tall de seguiment disponible segons el temps en tractament d'aquests.
- A la taula 3 es mostren els principals resultats clínics i el percentatge de cada criteri de resposta així com el seguiment disponible segons el temps en tractament d'aquests.
- A la taula 3 es mostren els principals resultats clínics i el percentatge de cada criteri de resposta així com el seguiment disponible segons el temps en tractament d'aquests.
- A la taula 3 es mostren els principals resultats clínics i el percentatge de cada criteri de resposta i el percentatge global de resposta per a cada tall de seguiment segons el tipus de fàrmac utilitzat.
- Els diferents paràmetres avaluats han mostrat una tendència de resposta similar segons el tipus d'anticòs. Per l'anti-IgE, s'ha observat una evolució creixent de la puntuació ACT en cada un dels talls de seguiment, així com del percentatge de pacients que assoleixen una puntuació de l'ACT ≥ 20. En canvi, per a la taxa anualitzada d'exacerbacions el descens a cada seguiment ha estat menys pronunciat.

Dades de seguiment i resultats en salut

- Per a les dades corresponents a la medicació concomitant, s'ha observat una tendència decreixent dels pacients que mantenen CO i a cada tall de seguiment el percentatge de pacients que redueix la dosi ha descendit.
- Per als fàrmacs anti-IL5, s'ha observat una evolució creixent de la puntuació ACT en cada un dels talls de seguiment, així com del percentatge de pacients que assolixen una puntuació de l'ACT ≥ 20 . El descens en la taxa anualitzada d'exacerbacions ha estat més marcat respecte al fàrmac anti-IgE. Per a les dades corresponents a la medicació concomitant, s'ha observat una tendència decreixent dels pacients que mantenen CO i a cada tall de seguiment la reducció de la dosi ha descendit.
- Per al fàrmac anti-IgE s'ha pogut avaluar la resposta en 300 pacients als 4 mesos de seguiment, segons els criteris de resposta establerts, s'ha observat que el 49,2% (n = 145) de pacients han augmentat la puntuació de l'ACT en ≥ 3 punts, el 85,3% (n = 249) dels pacients han assolit una disminució del 50% en la taxa anualitzada d'exacerbacions respecte a l'any previ a l'inici del tractament i el 82,2% (n = 212) pacients no ha requerit tractament concomitant amb CO, o bé n'ha disminuït la dosi. El percentatge de pacients amb una puntuació en l'ACT ≥ 20 ha estat del 13% (n = 39).
- La resposta global s'ha situat en el 96,9% (n = 286).
- Per als anti-IL5 s'han pogut avaluar 322 pacients als 4 mesos, el 47,9% (n = 152) dels pacients han augmentat la puntuació de l'ACT en ≥ 3 punts, el 85,6% (n = 268) dels pacients han assolit una disminució del 50% en la taxa anualitzada d'exacerbacions respecte a l'any previ a l'inici del tractament i el 76,8% (n = 212) dels pacients no han requerit tractament
- concomitant amb CO o bé n'han disminuït la dosi. El percentatge de pacients amb una puntuació en l'ACT ≥ 20 ha estat del 15,8% (n = 51).
- La resposta global s'ha situat en el 97,5% (n = 309).
- Als 12 mesos de seguiment s'han pogut avaluar els resultats de seguiment per a 283 pacients tractats amb el fàrmac anti-IgE. El 52,5% (n = 145) dels pacients han augmentat la puntuació de l'ACT en ≥ 3 punts, el 93,4% (n = 113) dels pacients han assolit una disminució del 50% en la taxa anualitzada d'exacerbacions respecte a l'any previ a l'inici del tractament i el 88,3% (n = 204) dels pacients no han requerit tractament concomitant amb CO o bé n'han disminuït la dosi. El percentatge de pacients amb una puntuació en l'ACT ≥ 20 ha estat del 16,6% (n = 47).
- La resposta global s'ha situat en el 91,6% (n = 229).
- Per al conjunt de fàrmacs anti-IL5 s'han pogut avaluar 229 pacients als 12 mesos. El 58% (n = 131) dels pacients han augmentat la puntuació de l'ACT en ≥ 3 punts, el 90,2% (n = 83) dels pacients han assolit una disminució del 50% en la taxa anualitzada d'exacerbacions respecte a l'any previ a l'inici del tractament i el 77,7% (n = 146) dels pacients han disminuït la dosi de CO. El percentatge de pacients amb una puntuació en l'ACT ≥ 20 ha estat del 21% (n = 48).
- La resposta global s'ha situat en el 94,1% (n = 190).
- A la figura 3 es mostra l'evolució del percentatge de cada criteri de resposta així com el percentatge de resposta a cada tall de seguiment segons el tipus de fàrmac.

Figura 3. Resultats en salut als diferents talls de seguiment (n = 622)



Taula 3. Resultats en salut als diferents talls de seguiment

		4 mesos		8 mesos		12 mesos		24 mesos	
		anti-IgE	anti-IL5	anti-IgE	anti-IL5	anti-IgE	anti-IL5	anti-IgE	anti-IL5
		(n = 300)	(n = 322)	(n = 284)	(n = 293)	(n = 283)	(n = 229)	(n = 204)	(n = 83)
Pacients tractats amb un CO* de manteniment	Pacients avaluats	295	317	277	287	276	227	200	83
	n (%)	82 (27,8)	129 (40,6)	65 (23,4)	99 (34,5)	47 (17)	72 (31,7)	28 (14)	22 (26,5)
Pacients que redueixen dosi de CO* respecte al registre previ	Pacients avaluats	258	276	233	245	231	188	170	70
	n (%)	93 (36)	113 (41)	65 (27,9)	103 (42)	67 (29)	61 (32,4)	41 (24,1)	18 (25,7)
Puntuació en ACT \neq	Pacients avaluats	300	322	284	293	283	229	204	83
	Mitjana (DE)	16,8 (5,9)	16,9 (6,5)	17,5 (6,2)	18,4 (5,9)	17,8 (6,6)	19,1 (6)	19 (5,2)	19,8 (5,6)
	Mediana (RIQ**)	18 (13-21)	18 (13-22)	19 (14-22)	20 (15-24)	20 (14-23)	21 (16-24)	20 (17-23)	21 (18-24)
Pacients amb ACT \neq \geq 20	n (%)	39 (13)	51 (15,8)	41 (14,4)	44 (15)	47 (16,6)	48 (21)	47 (23)	30 (36,1)
Nre. d'exacerbacions asmàtiques des del registre previ que va requerir CO* \geq 3 dies o doblar dosi	Mitjana (DE)	0,6 (1,4)	0,6 (1,4)	0,5 (1,3)	0,6 (1,9)	0,6 (1,4)	0,7 (1,6)	0,8 (1,5)	0,5 (0,9)
	Mediana (RIQ**)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)
Nombre d'hospitalitzacions per exacerbació asmàtica des del registre previ	Mitjana (DE)	0,1 (0,4)	0,3 (2,2)	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,5)	0,1 (0,3)
	Mediana (RIQ**)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Pacients amb \geq 1 exacerbació	n (%)	88 (29,3)	95 (29,5)	103 (36,3)	98 (33,4)	69 (24,4)	56 (24,5)	19 (9,3)	4 (4,8)
Taxa anualitzada d'exacerbacions		1,9	2,2	1,8	1,9	1,4	1,5	1,3	0,6
Criteris de resposta									
Augment en l'ACT \neq \geq 3 punts	Resposta	145 (49,2)	152 (47,9)	144 (52,2)	164 (57,5)	145 (52,5)	131 (58)	119 (59,5)	41 (49,4)
	No valorable	5 (1,7)	5 (1,6)	8 (2,8)	8 (2,7)	7 (2,5)	3 (1,3)	4 (2)	0 (0)
Disminució del 50% de la taxa d'exacerbacions respecte el basal	Resposta	249 (85,3)	268 (85,6)	180 (89,1)	177 (90,8)	113 (93,4)	83 (90,2)	31 (93,9)	6 (100)
	No valorable	8 (2,7)	9 (2,8)	82 (28,9)	98 (33,4)	162 (57,2)	137 (59,8)	171 (83,8)	77 (92,8)
Disminució de la dosi CO*	Resposta	212 (82,2)	212 (76,8)	194 (83,3)	200 (81,6)	204 (88,3)	146 (77,7)	153 (90)	57 (81,4)
	No valorable	42 (14)	46 (14,3)	51 (18)	48 (16,4)	52 (18,4)	41 (17,9)	34 (16,7)	13 (15,7)
Resposta a qualsevol dels 3 criteris	Resposta	286 (96,9)	309 (97,5)	220 (86,6)	242 (89,6)	229 (91,6)	190 (94,1)	173 (98,3)	72 (100)
	No valorable	5 (1,7)	5 (1,6)	30 (10,6)	23 (7,8)	33 (11,7)	27 (11,8)	28 (13,7)	11 (13,3)

CO*: corticoides orals; RIQ**: rang interquartilic; ACT \neq : l'Asthma Control Test

Resultats en salut segons compliment de l'acord

- S'han avaluat els resultats en salut segons el compliment de l'acord de la CFT-SISCAT per a 215 i 111 pacients tractats amb omalizumab, i per a 259 i 113 pacients tractats amb fàrmacs anti-IL5 per als seguiments corresponents als 4 i als 12 mesos.
- A la taula 4 es mostren els percentatges de resposta per a cada criteri i per a cada tall de seguiment segons si els pacients complien l'acord o no i el global, i a la taula 5 es mostren els descriptius.
- Per a l'anti-IgE als 4 i als 12 mesos els percentatges dels criteris de resposta són més elevats per als pacients que compleixen l'acord resultant en un percentatge de resposta als 4 mesos del 98,7% per als pacients complidors i del 90% per als no complidors i als 12 mesos de 88,9% i de 82,1%, respectivament.
- Per als anti-IL5, als 4 i als 12 mesos també s'obtenen percentatges dels criteris de resposta més elevats per als pacients que compleixen l'acord, excepte per al criteri de disminució de CO als 4 mesos.
- Pel que fa a la resposta, als 4 mesos el 98% per als pacients complidors i del 97,3% en els pacients no complidors mentre que als 12 mesos el percentatge ha estat del 92,6% i del 86,7%, respectivament.

Taula 4. Percentatge de resposta segons compliment de l'acord per tipus de fàrmac

	anti-IgE				anti-IL5			
	4 mesos		12 mesos		4 mesos		12 mesos	
	Compleix	No compleix	Compleix	No compleix	Compleix	No compleix	Compleix	No compleix
	(n = 149)	(n = 66)	(n = 72)	(n = 39)	(n = 148)	(n = 111)	(n = 68)	(n = 45)
Augment de 3 punts ACT	49,30%	40,90%	68,10%	40%	57,40%	37,20%	70,30%	49%
Disminució del 50% de la taxa d'exacerbacions	87,80%	75,80%	96,30%	81%	93,20%	78,70%	95,30%	80%
Disminució dosi CO	71,10%	66,70%	69,40%	62,20%	65,50%	67,30%	64,90%	61,20%
Total resposta	98,70%	90,90%	88,90%	82,10%	98%	97,30%	92,60%	86,70%

Durada del tractament i motius de discontinuació

- La durada mediana (RIQ) dels 1.225 tractaments amb anti-IgE ha estat de 33 (14,6-55,1) mesos, mentre que per als 590 tractaments anti-IL5 ha estat de 13,0 (6,9-22,8) dies.
- Per a cada un dels fàrmacs anti-IL5 la durada mediana (RIQ) ha estat la següent: mepolizumab 18 (10,4-26,6) mesos, benralizumab 7,9 (2,4-18,3) mesos i reslizumab 16,6 (4-29,8) mesos.
- En el moment de l'anàlisi constaven 571 (n = 31,5%) tractaments inactius. D'aquests, es va disposar d'informació del motiu de discontinuació de 405 tractaments (70,9%). Cal destacar que per a un tractament es pot emplenar més d'un motiu de discontinuació. El principal motiu de discontinuació va ser manca/pèrdua de resposta (41%), i a continuació la decisió del pacient (12,6%), la pèrdua del seguiment (11,6%) els efectes adversos (8,4%), la manca d'adherència (5,2%) i la defunció del pacient (4,4%).

Despesa i impacte pressupostari

- Durant el període de gener de 2006 a març de 2020, la despesa global dels tractaments amb anticossos monoclonals per a l'asma greu no controlada va ser de 86,6 milions d'euros per a 1.763 pacients tractats.
- El cost mitjà per pacient l'any 2019 ha estat de 9.861 €.
- A la taula 5 es desglossa la despesa i els pacients facturats per anys i anticòs.

Taula 5. Import i despesa per tractament segons facturació

Anys	Benralizumab		Mepolizumab		Reslizumab		Omalizumab		Total	
	n	Cost (€)	n	Cost (€)	n	Cost (€)	n	Cost (€)	n	Cost (€)
≤ 2013	-	-	-	-	-	-	562	21.363.772	562	21.364.334
2014	-	-	-	-	-	-	588	6.956.795	588	6.956.795
2015	-	-	-	-	-	-	714	8.503.345	714	8.503.345
2016	-	-	-	-	-	-	834	8.876.094	834	8.876.094
2017	-	-	101	598.211	3	3.965	875	9.166.283	979	9.768.459
2018	3	2.712	256	1.940.947	18	113.452	948	9.818.508	1.225	11.875.619
2019	122	533.359	357	3.019.401	33	255.830	957	10.677.052	1.469	14.485.642
2020*	132	312.784	326	827.560	29	69.608	827	3.624.633	1.314	4.834.585
Total	154	848.855	415	6.386.119	36	442.855	1417	78.986.482	1.763	86.664.311

*2020 només preveu els mesos de gener a març.

Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 42 centres (que han inclòs dades des d'1 pacient fins a 161 pacients per centre), el 61% d'aquests pacients ha estat tractat en 12 centres i 4 centres han tractat ≤ 5 pacients.
- A la taula 7 es mostren les dades desglossades sobre l'adequació dels criteris d'inici i els resultats en salut segons agrupació dels centres per nivells assistencials (major nivell assistencial [Monogràfic, 6 i 5] o menor nivell assistencial [4, 3, 2 i altres] [≤ 4]).
- Pel que fa al compliment de l'acord de la CFT-SISCAT, els nivells assistencials menors tenen una mediana (P25-P5) més elevada de compliment per a ambdós grups de fàrmacs és de 83,2% (42,5-100) vs. 61,6% (38,3% - 73,3) per als anti-IgE i de 75% (51,8% - 90,2) vs. 63,7% (38,9-73,8) per als anti-IL5.
- Per a l'anti-IgE, la resposta al tractament als 4 mesos no s'observen diferències de magnitud entre agrupació de nivells assistencials, si bé s'observen diferències en els percentatges de resposta de cada criteri avaluat.

Taula 5. Compliment de l'acord i respostes segons agrupació de nivells assistencials

	Indicadors	Nivell assistencial			
		M, 6 i 5		≤ 4	
		Pacients	Mediana (RIQ**)	Pacients	Mediana (RIQ**)
anti-IgE	Compliment de l'acord	168	61,6% (38,3-73,3)	132	83,2% (42,5-100)
	Resposta als 4 mesos	190	100% (90-100)	105	100% (100-100)
	Augment ACT \ddagger >=3		43% (31-52)		50% (7-89)
	Disminució 50% taxa d'exacerbacions		85% (67-94)		91% (79-100)
	Disminució dosi CO*		78% (42-86)		86% (54-100)
	Resposta als 12 mesos	114	100% (85-100)	88	100% (90-100)
	Augment ACT \ddagger >=3		39% (20-51)		38% (24-74)
	Disminució 50% taxa d'exacerbacions		98% (83-100)		100% (100-100)
Disminució dosi CO*	82% (59-93)		89% (69-100)		
anti-IL5	Compliment de l'acord	255	63,7% (38,9-73,8)	146	75% (51,8 - 90,2)
	Resposta als 4 mesos	212	100% (89-100)	105	100% (100-100)
	Augment ACT \ddagger >=3		46% (32-57)		54% (0-88)
	Disminució 50% taxa d'exacerbacions		89% (71-96)		100% (83-100)
	Disminució dosi CO*		66% (59-79)		78% (63- 100)
	Resposta als 12 mesos	53	100% (85-100)	30	100% (90-100)
	Augment ACT \ddagger >=3		59% (39-80)		67% (50-100)
	Disminució 50% taxa d'exacerbacions		100% (80-100)		100% (100-100)
Disminució dosi CO*	77% (38-90)		86% (50-100)		

*CO: corticoide oral; RIQ**: rang interquartílic; \ddagger ACT: Asthma control test

- La resposta als 12 mesos té percentatges similars si bé la mostra que hi arriba és menor.
- Per als anti-IL5, la resposta al tractament als 4 mesos no són similars entre agrupació de nivells assistencials, tot i que també s'aprecien diferències entre els criteris de resposta. La resposta als 12 mesos mostra similituds entre ambdues agrupacions de nivell assistencial.
- La interpretació d'aquests valors s'ha de fer amb cautela perquè no es disposa de dades clíniques addicionals per a aquest judici.



Paral·lelismes de les dades de l'RPT amb les dades publicades

- L'avaluació dels tractaments per a l'asma greu no controlada de fenotip al·lèrgic i eosinofílic s'ha fonamentat en els principals assaigs clínics amb una durada superior a 48 setmanes (els estudis 008 (9) i 009 (10) per a omalizumab, l'estudi DREAM (11) per a mepolizumab, els estudis 3082 (6) i 3083 (6) per a benralizumab i els estudis SIROCCO (7) i CALIMA (12) per a reslizumab).
- Per als pacients inclosos a l'RPT s'han seleccionat les principals característiques clíniques a l'inici del tractament i els resultats de la taxa d'exacerbacions, reducció o retirada de tractaments concomitants i discontinuacions emplenades pels pacients amb 52 (±4) setmanes de seguiment.
- Per als pacients tractats amb un anti-IgE, la proporció de sexes va ser similar, els pacients de l'RPT presentaven més edat i les concentracions plasmàtiques d'IgE també van ser majors per aquests darrers. La proporció de pacients tractats amb CI va ser similar.
- La taxa d'exacerbacions i la proporció de pacients amb 1 ≥ exacerbacions va ser major per als pacients de l'RPT (0,28 i 0,51 vs. 1,4; i 12,8% i 24% vs. 24,4%, respectivament).
- Per als pacients tractats amb un anti-IL5, la relació de sexes també va ser similar, l'edat va ser major en els pacients de l'RPT. El recompte d'eosinòfils en sang va presentar valors dispars segons fàrmac i estudi, pel que la mitjana dels pacients inclosos a l'RPT es va situar per sota dels assaigs de reslizumab i mepolizumab, però per sobre de l'assaig de benralizumab. La proporció de pacients tractats amb CI va ser similar. La taxa anualitzada d'exacerbacions va ser major per als pacients de l'RPT, excepte per a l'assaig amb mepolizumab, que va ser similar. La proporció de pacients amb 1 ≥ exacerbacions va ser lleugerament inferior per als pacients inclosos a l'RPT (assaigs: 1,24, 0,9, 0,86, 0,65, 0,66 vs. 1,4 de l'RPT; i assaigs benralizumab 38% i 25 vs. 24,45%, respectivament).

Taula 6. Principals dades dels estudis de fase III i dels pacients registrats a l'RPT

	anti-IgE				anti-IL5				
	Omalizumab		Mepolizumab		Benralizumab		Reslizumab		
	008	009	RPT	DREAM	3082	3083	SIROCCO	CALIMA	RPT
Pacients - n (%)	274	245	1008	153	245	232	267	239	575
Dones - n (%)	133 (48,5)	150 (61,2)	632 (62,7)	104 (68)	142 (57,9)	144 (62)	173 (63)	138 (58)	396 (68,8)
Mediana d'edat (RIQ)¥, en anys	40 (12-76)	39,6 (12-73)	48,4 (37 - 60,4)	50,2 (10,8) ¥	48 (38-57)	48 (37-56,5)	49,2 (13,1) ¥	49,6 (13,0) ¥	57,2 (49 - 65)
Concentració plasmàtica d'IgE (UI/mL)	223,1 (21-785)	173,4 (21-860)	341 (167-706)	-	-	-	-	-	136 (55-350)
recompte d'eosinòfils en sang (cèl./µL)	ND*	ND*	220 (90-480)	250 (950)	696 (768)	610 (412)	500 (300-3100)	500 (300-2600)	536 (589)
Manteniment corticoides orals (CO) - n (%)	0	0	365(36,2)	46 (30)	46 (19)	27 (12)	52 (19,5)	25 (10,5)	330 (57,4)
Exacerbacions asmàtiques l'any previ	ND*	ND*	2,7	3,7 (3,1)	1,9 (1,6)	1,9 (1,6)	2,8 (1,5)	2,7 (1,3)	3,5
Pacients amb CI - n (%)	274 (100)	191 (78)	879 (87,2) ¥¥	-	245 (100)	232 (100)	267 (100)	267 (100)	540 (90,6) ¥¥
Pacients al seguiment	274	245	283	153	245	232	267	239	229
Temps de seguiment, en setmanes	52	52	52 (±4)	52	52	52	48	56	52 (±4)
Taxa anualitzada d'exacerbacions	0,28 (0,15-0,41)	0,514	1,4	1,24 (0,12)	0,9	0,86	0,65 (0,53-0,8)	0,66 (0,54-0,82)	1,5
Pacients amb ≥ 1 exacerbacions - n (%)	35 (12,8)	61 (24)	69 (24,4)	-	92 (38%)	59 (25%)	ND*	ND*	56 (24,5)
Reducció o retirada de l'ús de CO - n (%)	NA	NA	204 (88,3)	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	146 (77,7)
Reducció de l'ús de CI - (%)	79*	50*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Retirada de CI - (%)	43	27	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
Discontinuacions - n (%)	19 (6,9)	12 (4,9)	15 (5,3)	24 (15,7)	11	12,9	11,2	11,5	14 (6,1)
Pèrdua d'eficàcia - n (%)	11 (57,9)	-	6 (40)	6 (25)	0	2	-	-	11 (78,5)
Efectes adversos - n (%)	0	3 (25)	0	5 (20,8)	1,6	8	1,8	1,7	3 (21,4)
Decisió del pacient - n (%)	-	-	5 (33)	-	0	0	4,6	4,8	1 (7,1)

¥: Si a l'estudi no estava disponible la mediana (RIQ), es proporciona la mitjana (desviació estàndard), ¥¥: Percentatge de pacients a dosis altes de CI; *ND: No disponible; **Reducció ≥ 50% de la dosi inicial

Conclusions

- Durant el període seleccionat s'han pautat 2.039 tractaments per a l'AGNC a 1.815 pacients dels quals 1.611 pacients han fet un tractament, 184 dos tractaments i 20 pacients tres tractaments.
- S'han tractat 1.374 pacients amb l'anti-IgE omalizumab, i 665 amb fàrmacs anti-IL5 (432 amb mepolizumab, 198 amb benralizumab, i 35 amb reslizumab).
- El perfil de pacient tractat amb l'anti-IgE omalizumab ha estat una dona amb una edat mediana de 48 anys, una mediana de concentracions plasmàtiques d'IgE de 340 UL/m, una puntuació mediana ACT de 15, i una mediana de dos exacerbacions asmàtiques que van requerir corticoides orals l'any previ. En un terç del casos aquestes pacients han estat tractats tractades amb corticoides orals durant l'últim any.
- El perfil de pacients tractats amb l'anti-IL5 ha estat una dona amb una edat mediana de 57 anys, amb una mediana de recompte d'eosinòfils de 450 cèl./µL, amb una puntuació mediana ACT de 14, i una mediana de tres exacerbacions asmàtiques que van requerir corticoides orals l'any previ. En un més de la meitat dels casos aquestes pacients han estat tractades amb corticoides orals durant l'últim any.
- El compliment dels criteris clínics d'inici establerts per la CFT ha estat del 64% en els tractaments amb l'anti-IgE i del 60% en els tractaments amb anti-IL5.
- En els tractaments amb anti-IgE i amb anti-IL5 s'ha observat una resposta superior als 90% dels tractaments als 4 i als 12 mesos.
- La resposta al tractament ha estat més elevada per als pacients que complien les recomanacions de l'acord en comparació amb els que no les complien.
- S'ha observat variabilitat del compliment dels criteris establert a l'acord i de la resposta al tractament entre els centres.
- El cost total dels tractaments durant el període d'estudi ha estat de 86,6 milions d'euros. El cost dels tractaments amb l'anti-IgE omalizumab ha estat de 78,9 milions d'euros i dels anti-IL-5 de 7,7 milions d'euros.

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.
4. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedecock 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 Jul;59(7):709–17.
5. 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 Sep;371(13):1198–207.
6. 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 May;3(5):355–66.
7. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chaney 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 [Internet]. 2016 Oct 29;388(10056):2115–27.
8. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (Servei Català de la Salut). Acord CFT-SISCAT Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab Asma greu no controlada. 2019;1–7. Disponible a:
https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/compartiits/Asma/acord_CFT_SISCAT_omalizumab_mepolizumab_reslizumab_AGNC.pdf
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Gerard Solís, Míriam Umbría, Montse Gasol, Gemma Garrido, Montserrat Cañete, Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Sugerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats d'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; 2021.

Paraules clau: asma greu no controlada, anticossos monoclonals, resultats en 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>