

Omalizumab, mepolizumab i reslizumab

Indicació avaluada:

Tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults.

Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA)

22 de febrer de 2017

Actualització de preus, posologia i fonts secundàries: gener 2018



Servei Català
de la Salut



Índex de continguts

1.- Identificació del fàrmac i autors de l'informe	4
2.- Indicacions clíniques avaluades.....	4
3.- Àrea descriptiva	4
3.1. Àrea descriptiva del medicament	4
3.2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
3.2.a Descripció estructurada del problema de salut	5
3.2.b Tractament actual de la malaltia: evidències.....	6
4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA	8
4.1. Mecanisme d'acció.....	8
4.2. Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.	8
4.3. Posologia, forma de preparació i administració en la indicació clínica avaluada.....	9
4.4. Característiques comparatives de les teràpies biològiques.	10
5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA	11
5.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada	11
5.2. Variables utilitzades als assaigs.....	12
5.3. Resultats dels assaigs clínics.....	14
5.3.a. Disseny dels estudis	14
5.3.b. Característiques dels pacients inclosos als estudis.....	17
5.3.c. Taules resum comparatives d'eficàcia	18
5.3.d. Comentaris dels estudis.....	19
5.4. Comentaris crítics dels estudis i rellevància clínica dels resultats.....	20
5.5. Revisions sistemàtiques publicades	23
5.6. Avaluació de fonts secundàries.....	24
5.7. Guies de pràctica clínica	27
6.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT	28
6.1. Descripció dels EA més significatius	28
6.2. Contraindicacions/Precaucions	30
6.3. Interaccions.....	30
7.- ÀREA ECONÒMICA.....	31
7.1. Cost tractament.....	31
7.2. Estudis farmacoeconòmics	31
7.3. Estimació del nombre de pacients candidats.....	32
ANNEX 1: Definicions	33
ANNEX 2: Algorismes de tractament	34
ANNEX 3: Resultats de l'anàlisi post-hoc del estudis MENSA i SIRIUS que avalua l'eficàcia de mepolizumab en pacients prèviament tractats amb omalizumab	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: **Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Omalizumab, mepolizumab i reslizumab. Tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults. Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 3.0 de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

© Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edició 2017: CatSalut – www.catsalut.gencat.cat

1.- Identificació del fàrmac i autors de l'informe

Fàrmacs: Omalizumab, mepolizumab i reslizumab

Autors de l'informe: tècnics del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica

Comissió farmacoterapèutica (CFT) de referència: CFT de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Conflicte d'interès: els autors d'aquest informe declaren no tenir cap conflicte d'interès

2.- Indicacions clíniques avaluades

Tractament addicional de l'asma greu no controlada en pacients adults.

- Omalizumab: asma de fenotip al·lèrgic mediada per IgE
- Mepolizumab i reslizumab: asma de fenotip eosinofílic

La descripció completa dels fenotips de l'asma greu de l'adult i les indicacions aprovades per a cadascun dels fàrmacs avaluats en l'informe es detallen més endavant (apartats [3.2](#) i [4.2](#), respectivament)

3.- Àrea descriptiva

3.1. Àrea descriptiva del medicament^{1,2,3}

Nom genèric: omalizumab

Noms comercials: Xolair®

Laboratoris: Novartis Europharm Limited

Grup terapèutic: Altres agents contra patiments obstructius de les vies respiratòries, per a ús sistèmic

Codi ATC: R03DX05

Via d'administració: subcutània

Tipus de dispensació: Hospitalària

Via de registre: centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL + IVA ⁴
Xolair® (150 mg xeringa precarregada 1 ml)	1	662444	384,04 €
Xolair® (75 mg xeringa precarregada 0,5 ml)	1	662443	192,03 €

Nom genèric: mepolizumab

Nom comercial: Nucala®

Laboratori: Glaxosmithkline Trading Services Ltd

Grup terapèutic: Altres agents contra patiments obstructius de les vies respiratòries, per a ús sistèmic

Codi ATC: R03DX09

Via d'administració: subcutània

Tipus de dispensació: Hospitalària

Via de registre: centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL + IVA ⁴
Nucala® (100 mg vial pols per a solució injectable)	1	709251	1.129,44 €

Nom genèric: reslizumab

Noms comercials: Cinqaero®

Laboratoris: Teva Pharmaceuticals Ltd

Grup terapèutic: Altres agents contra patiments obstructius de les vies respiratòries, per a ús sistèmic

Codi ATC: R03DX08

Via d'administració: intravenosa

Tipus de dispensació: Hospitalària

Via de registre: centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL + IVA ⁴
Cinqaero® (10 mg/ml vial concentrat per a solució per a perfusió, 10 ml)	1	713269	451,21 €
Cinqaero® (10 mg/ml vial concentrat per a solució per a perfusió, 2,5 ml)	1	716048	112,84 €

3.2. Àrea descriptiva del problema de salut

3.2.a Descripció estructurada del problema de salut⁵

L'asma és 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 (HRB) i una obstrucció variable al flux aeri, total o parcialment reversible espontàniament o per l'acció medicamentosa.

Realment és tracta d'una **malaltia molt heterogènia** i actualment es parla d'una síndrome que agrupa diversos **fenotips** clínics (entitats clíniques que comparteixen manifestacions similars, però d'etiologies probablement diferents) i **endotips**⁶ (entitats clíniques que comparteixen mecanismes moleculars de la malaltia).

La **caracterització** de l'asma inclou dos conceptes claus: la **gravetat** i el **control** de la malaltia. La gravetat de l'asma (*intermitent, lleu, moderada i greu*) es determina en funció de les necessitats mínimes de tractament de manteniment (esglaons de manteniment) per aconseguir el control de la malaltia. El control de l'asma (*ben controlat, parcialment controlat i mal controlat*) s'estableix en funció del grau de control del símptomes, de les exacerbacions i de la funció pulmonar ([ANNEX 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 de llarga durada (LABA) durant l'últim any, o amb corticoides orals (CO) durant al menys sis mesos del mateix període. Les característiques que permeten objectivar la manca de control es poden consultar a l'[ANNEX 1](#). El terme AGNC engloba l'asma difícil de tractar per causes externes a la malaltia i l'asma refractària al tractament.

S'estima que a Espanya l'**asma** afecta aproximadament el **4,9% dels adults**⁷ i el 10% dels nens⁸. La prevalença ha augmentat en els darrers anys, probablement en relació amb el desenvolupament industrial. La prevalença de l'**AGNC** al nostre entorn és del **3,9% de la població asmàtica**.

Durant l'última dècada s'han caracteritzat diversos **fenotips** de l'asma en el adult. Els principals fenotips identificats són l'**asma al·lèrgica**, l'**asma eosinofílica**, l'**asma concomitant amb l'obesitat** i l'**asma neutrofílica**. Cal destacar que aquests fenotips **no són excloents entre sí**. Per exemple, al voltant del 30% dels pacients diagnosticats

d'asma eosinofílica presenten signes i símptomes compatibles amb el fenotip d'asma al·lèrgica⁹. En la següent taula s'exposen les característiques principals dels fenotips pels quals tenen indicació els medicaments avaluats en aquest informe.

	Prevalença en pacients amb asma greu	Clínica	Biomarcadors
Asma al·lèrgica	40-50%	Símptomes al·lèrgics	IgE específica Citocines Th2 Periostina Eosinòfils i neutròfils a l'esput
Asma eosinofílica	> 25%	Rinosinusitis i pòlips nasals Menys símptomes al·lèrgics Subgrup: malaltia respiratòria exacerbada per l'àcid acetilsalicílic	IL-5 Cisteinil-leucotriens Eosinòfils en sang i esput tot i dosis altes de corticoides

Per identificar la inflamació eosinofílica el *gold standard* és el recompte d'eosinòfils en esput. Tot i que presenta una pobre correlació amb el recompte d'eosinòfils en sang, aquesta mesura es considera adequada perquè el recompte en esput no està disponible en tots els centres. A més, la correlació ha mostrat ser millor en pacients amb asma greu en tractament amb corticoides a dosis altes i amb un recompte en sang per sobre de 450 eosinòfils/ μ L.⁹

La malaltia cursa amb **símptomes variables i recurrents**. Les exacerbacions de l'asma es caracteritzen per sibilàncies, tos, opressió toràcica, dispnea o una combinació d'aquests símptomes. L'**obstrucció bronquial** és l'origen de la simptomatologia. No obstant això, aquesta és variable i per tant la limitació al flux aeri i els símptomes poden resoldre's de forma espontània o en resposta al tractament, i poden desaparèixer durant algun temps.

Els símptomes recurrents produeixen amb freqüència insomni, fatiga diürna, una disminució de l'activitat i absentisme escolar i laboral. La taxa de letalitat de l'asma és relativament baixa en comparació amb altres malalties cròniques; no obstant això, segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) al 2005 van morir 255.000 persones per aquesta causa a tot el mon.¹⁰

3.2.b Tractament actual de la malaltia: evidències⁵

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 al flux aeri i reduir al màxim la mortalitat associada a la malaltia.

El tractament de manteniment és esglaonat i s'ajusta segons el nivell de control, avaluant periòdicament el pacient per determinar si es compleixen els objectius. La base del tractament de manteniment a llarg termini són els corticosteroides inhalats (CI). En els pacients més greus, quan no s'aconsegueix el control de la malaltia es poden incrementar les dosis de CI i/o afegir un agonista beta 2 de llarga durada (LABA).

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 la GEMA⁵ o amb els esglaons 4 o 5 de la GINA¹¹ ([ANNEX 2](#)), cosa que fa necessari considerar altres opcions. Altres tractaments disponibles en aquests pacients són els corticoides orals (CO), els antagonistes dels receptors de leucotriens (ARLT) i els fàrmacs biològics.

En el cas de l'**AGNC al·lèrgica**, l'omalizumab està indicat com a tractament addicional en pacients que presentin sensibilització a al·lèrgens perennes, exacerbacions freqüents i funció pulmonar reduïda.

En l'**AGNC eosinofílica**, el mepolizumab i el reslizumab estan aprovats per al tractament addicional dels pacients greus amb aquest fenotip. A més, els que presentin malaltia respiratòria exacerbada per l'àcid acetilsalicílic o per antiinflamatoris no esteroïdals es podrien beneficiar del tractament amb ARLT.

És important remarcar que al voltant del 30% dels pacients diagnosticats d'asma eosinofílica presenten signes i símptomes compatibles amb el fenotip d'asma al·lèrgica, i per tant poden tenir diverses opcions de tractament.

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.1. Mecanisme d'acció.

Omalizumab és un anticòs monoclonal humanitzat (IgG1 *k*) que s'uneix selectivament a la immunoglobulina E humana (IgE). Evita la unió de l'IgE al seu receptor d'alta afinitat, reduint la quantitat d'IgE lliure disponible per generar la cascada al·lèrgica.¹

Mepolizumab² i **reslizumab**³ són anticossos monoclonals humanitzats (IgG1 *k* i IgG4 *k*, respectivament) que s'uneixen específicament a l'interleucina 5 (IL-5). L'IL-5 és la principal citocina moduladora dels eosinòfils en la sang i els teixits. Ambdós anticossos eviten la unió de l'IL-5 al seu receptor de la superfície dels eosinòfils, reduint la seva producció i supervivència.

4.2. Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab
Data d'autorització del fàrmac EMA-AEMPS ¹²	10/2005-11/2005	12/2015-12/2015	08/2016-10/2016
Data d'aprovació per a la indicació d'asma ¹²			
Indicació avaluada ¹⁻³	<p>Tractament addicional en pacients adults* amb asma al·lèrgica greu persistent que presentin:</p> <ul style="list-style-type: none"> -un test cutani positiu o reactivitat <i>in vitro</i> a aeroal·lèrgens perennes i -funció pulmonar reduïda (FEV₁ < 80%) i -síntomes 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 <p>* També està indicat en adolescents i nens (≥ 6 anys). En nens (6-11 anys) no es requereix FEV₁ < 80%.</p>	<p>Tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica refractària greu</p>	<p>Tractament addicional en pacients adults amb asma eosinofílica greu insuficientment controlada amb corticoides inhalats a dosis altes i un altre medicament pel tractament de manteniment.</p>
Altres indicacions aprovades ¹⁻³	<p>Tractament addicional de la urticària crònica espontània en pacients adults i adolescents (≥ 12 anys) amb resposta inadequada al tractament amb antihistamínic H1.</p>	-	-

CI: corticoides inhalats; LABA: agonista beta 2 de llarga durada; FEV₁: Volum expiratori forçat en el primer segon.

FDA (data d'aprovació per a la indicació avaluada):¹³

- Omalizumab (06/2003): tractament de pacients adults i adolescents (≥ 12 anys) amb asma persistent de moderada a greu que presentin un test cutani positiu o reactivitat *in vitro* a aeroal·lèrgens perennes i símptomes inadequadament controlats amb corticoides inhalats.¹⁴
- Mepolizumab (03/2015): Tractament addicional de manteniment en pacients adults i adolescents (≥ 12 anys) amb asma greu de fenotip eosinofílic.¹⁵
- Reslizumab (03/2016): Tractament addicional de manteniment en pacients adults amb asma greu de fenotip eosinofílic.¹⁶

4.3. Posologia, forma de preparació i administració en la indicació clínica avaluada.

	Omalizumab ¹	Mepolizumab ²	Reslizumab ³																																																																																																																																																																																																					
Posologia	La dosi i la freqüència d'administració d'omalizumab depenen de la concentració basal d'IgE i del pes corporal. Les posologies reflectides en aquesta taula asseguruen que el pacient rep al menys 0,016 mg/kg/IgE(UI/ml) cada 4 set. ¹⁷		3 mg/kg/4 set ajustat a vials sencers (25 i 100 mg)																																																																																																																																																																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">IgE basal (UI/ml)</th> <th colspan="7">Pes corporal (kg)</th> </tr> <tr> <th>40-50</th> <th>> 50-60</th> <th>> 60-70</th> <th>> 70-80</th> <th>> 80-90</th> <th>> 90-125</th> <th>> 125-150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 30-100</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>> 100-200</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>450</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>> 200-300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>600</td> <td>375</td> </tr> <tr> <td>> 300-400</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>600</td> <td>600</td> <td>450</td> <td>525</td> </tr> <tr> <td>> 400-500</td> <td>450</td> <td>600</td> <td>600</td> <td>375</td> <td>375</td> <td>525</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>> 500-600</td> <td>600</td> <td>600</td> <td>375</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>600</td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 600-700</td> <td>600</td> <td>375</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>525</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 700-800</td> <td>375</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>525</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 800-900</td> <td>375</td> <td>450</td> <td>525</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 900-1000</td> <td>450</td> <td>525</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 1000-1100</td> <td>450</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2">No es disposa de dades</td> </tr> <tr> <td>> 1100-1200</td> <td>525</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 1200-1300</td> <td>525</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 1300-1500</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Dosi en mg. Freqüència d'administració: 4 set</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Dosi en mg. Freqüència d'administració: 2 set</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Dosi màxima: 600 mg/2 set</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		IgE basal (UI/ml)	Pes corporal (kg)							40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150	≥ 30-100	150	150	150	150	150	300	300	> 100-200	300	300	300	300	300	450	600	> 200-300	300	300	450	450	450	600	375	> 300-400	450	450	450	600	600	450	525	> 400-500	450	600	600	375	375	525	600	> 500-600	600	600	375	450	450	600		> 600-700	600	375	450	450	525			> 700-800	375	450	450	525	600			> 800-900	375	450	525	600				> 900-1000	450	525	600					> 1000-1100	450	600				No es disposa de dades		> 1100-1200	525	600						> 1200-1300	525							> 1300-1500	600							Dosi en mg. Freqüència d'administració: 4 set									Dosi en mg. Freqüència d'administració: 2 set									Dosi màxima: 600 mg/2 set									100 mg/4 set	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Pes corporal (kg)</th> <th>Dosi (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>35-41</td><td>100</td></tr> <tr><td>42-49</td><td>125</td></tr> <tr><td>50-58</td><td>150</td></tr> <tr><td>59-66</td><td>175</td></tr> <tr><td>67-74</td><td>200</td></tr> <tr><td>75-83</td><td>225</td></tr> <tr><td>84-91</td><td>250</td></tr> <tr><td>92-99</td><td>275</td></tr> <tr><td>100-108</td><td>300</td></tr> <tr><td>109-116</td><td>325</td></tr> <tr><td>117-124</td><td>350</td></tr> <tr><td>125-133</td><td>375</td></tr> <tr><td>134-141</td><td>400</td></tr> <tr><td>142-149</td><td>425</td></tr> <tr><td>150-158</td><td>450</td></tr> <tr><td>159-166</td><td>475</td></tr> <tr><td>167-174</td><td>500</td></tr> <tr><td>175-183</td><td>525</td></tr> <tr><td>184-191</td><td>550</td></tr> <tr><td>192-199</td><td>575</td></tr> </tbody> </table>	Pes corporal (kg)	Dosi (mg)	35-41	100	42-49	125	50-58	150	59-66	175	67-74	200	75-83	225	84-91	250	92-99	275	100-108	300	109-116	325	117-124	350	125-133	375	134-141	400	142-149	425	150-158	450	159-166	475	167-174	500	175-183	525	184-191	550	192-199	575
	IgE basal (UI/ml)	Pes corporal (kg)																																																																																																																																																																																																						
		40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150																																																																																																																																																																																																
	≥ 30-100	150	150	150	150	150	300	300																																																																																																																																																																																																
	> 100-200	300	300	300	300	300	450	600																																																																																																																																																																																																
	> 200-300	300	300	450	450	450	600	375																																																																																																																																																																																																
	> 300-400	450	450	450	600	600	450	525																																																																																																																																																																																																
	> 400-500	450	600	600	375	375	525	600																																																																																																																																																																																																
	> 500-600	600	600	375	450	450	600																																																																																																																																																																																																	
> 600-700	600	375	450	450	525																																																																																																																																																																																																			
> 700-800	375	450	450	525	600																																																																																																																																																																																																			
> 800-900	375	450	525	600																																																																																																																																																																																																				
> 900-1000	450	525	600																																																																																																																																																																																																					
> 1000-1100	450	600				No es disposa de dades																																																																																																																																																																																																		
> 1100-1200	525	600																																																																																																																																																																																																						
> 1200-1300	525																																																																																																																																																																																																							
> 1300-1500	600																																																																																																																																																																																																							
Dosi en mg. Freqüència d'administració: 4 set																																																																																																																																																																																																								
Dosi en mg. Freqüència d'administració: 2 set																																																																																																																																																																																																								
Dosi màxima: 600 mg/2 set																																																																																																																																																																																																								
Pes corporal (kg)	Dosi (mg)																																																																																																																																																																																																							
35-41	100																																																																																																																																																																																																							
42-49	125																																																																																																																																																																																																							
50-58	150																																																																																																																																																																																																							
59-66	175																																																																																																																																																																																																							
67-74	200																																																																																																																																																																																																							
75-83	225																																																																																																																																																																																																							
84-91	250																																																																																																																																																																																																							
92-99	275																																																																																																																																																																																																							
100-108	300																																																																																																																																																																																																							
109-116	325																																																																																																																																																																																																							
117-124	350																																																																																																																																																																																																							
125-133	375																																																																																																																																																																																																							
134-141	400																																																																																																																																																																																																							
142-149	425																																																																																																																																																																																																							
150-158	450																																																																																																																																																																																																							
159-166	475																																																																																																																																																																																																							
167-174	500																																																																																																																																																																																																							
175-183	525																																																																																																																																																																																																							
184-191	550																																																																																																																																																																																																							
192-199	575																																																																																																																																																																																																							
Via d'administració	Administració subcutània per personal sanitari	Administració subcutània per personal sanitari	Administració intravenosa en 20-50 min a través d'un filtre de 0,2 µm																																																																																																																																																																																																					
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 al 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 al any, en funció de la gravetat de la malaltia i del nivell de control de les exacerbacions.																																																																																																																																																																																																					

PEF: flux expiratori màxim; set: setmanes

4.4. Característiques comparatives de les teràpies biològiques.

Nom	Omalizumab ¹	Mepolizumab ²	Reslizumab ³
Diana terapèutica	IgE	IL-5	IL-5
Estructura	Anticòs monoclonal (IgG humanitzada)	Anticòs monoclonal (IgG humanitzada)	Anticòs monoclonal (IgG humanitzada)
Semivida d'eliminació	26 dies	16-22 dies	24 dies
Formació d'anticossos anti-fàrmac	Reacció adversa rara (freqüència: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	6%	10%
Metabolisme	Enzims proteolítics	Enzims proteolítics	Enzims proteolítics
Insuficiència hepàtica (IH)	Sense dades en pacients No s'espera que la funció hepàtica tingui impacte en l'eliminació	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica
Insuficiència renal (IR)	Sense dades en pacients No s'espera que la funció renal tingui impacte en l'eliminació	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal
Pediatria	Indicat en asma al·lèrgica greu persistent (≥ 6 anys) i urticària crònica espontània (≥ 12 anys)	FT: no s'ha establert l'eficàcia i seguretat en pacients < 18 anys FDA ¹⁵ : indicat en asma greu de fenotip eosinofílic (≥ 12 anys)	No s'ha establert l'eficàcia i seguretat en pacients < 18 anys
Teratogènesi	FT: No es recomana durant l'embaràs Categoria de l'Australian Prescriber ¹⁸ : B1	FT: No es recomana durant l'embaràs Categoria de l'Australian Prescriber ¹⁸ : B1	FT: No es recomana durant l'embaràs Categoria de l'Australian Prescriber ¹⁸ : -
Lactància	Sense dades. No s'ha d'administrar	Sense dades. S'ha de suspendre la lactància o el tractament	Sense dades. Es pot fer servir durant la lactància després dels primers dies posteriors al part

FT: fitxa tècnica

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

5.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Es disposa dels informes d'avaluació EPAR^{16,9,19} de l'EMA de tots els fàrmacs avaluats.

Estudis d'agents biològics controlats respecte a placebo:

- Omalizumab:
 - Asma moderada-greu
 - SOLAR (2304)²⁰
 - 008 (nucli²¹ i extensió²²)
 - 009 (nucli²³ i extensió²⁴)
 - 011²⁵
 - Asma greu
 - INNOVATE (2306)²⁶
- Mepolizumab:
 - DREAM (MEA112997; NCT01000506)²⁷
 - MENSA (MEA115588; NCT01691521)²⁸
 - SIRIUS (MEA115575; NCT01691508)²⁹
 - COSMOS, estudi d'extensió del MENSA i del SIRIUS (MEA 115661; NCT01842607)³⁰
 - COLUMBA, estudi d'extensió del DREAM (MEA115666, NCT01691859)⁹
- Reslizumab:
 - 3082 (NCT01287039)³¹
 - 3083 (NCT01285323)³⁰
 - 3085, estudi d'extensió del 3082 i del 3083 (NCT01290887)¹⁹

No es disposa d'estudis de fase III *head to head* entre els agents biològics avaluats.

5.2. Variables utilitzades als assaigs

A continuació es mostren les principals variables utilitzades en els assaigs clínics:

Variables	Comentaris		
Principals			
Exacerbacions			
<i>Taxa anualⁱ d'exacerbacions</i>	Incidència d'exacerbacions asmàtiques per pacient-any Una exacerbació asmàtica es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix:		
	Omali zumab	<u>SOLAR, 008, 009, 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 MENSA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> - Descens en el pic de flux matinal - Increment en l'ús de medicació de rescat - Increment en la freqüència de despertars nocturns per símptomes d'asma que requereixen medicació de rescat - Increment en la puntuació dels símptomes de l'asma.
		<u>SIRIUS</u>	<ul style="list-style-type: none"> • doblar la dosi de CO durant ≥ 3 dies o • hospitalització i/o visita a urgències
Reslizumab <u>3082 i 3083</u>		<ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> - Descens del $FEV_1 \geq 20\%$ - Disminució en la taxa de $PEF \geq 30\%$ en dos dies consecutius. - Empitjorament dels símptomes i signes segons criteri mèdic 	
<i>Taxa anualⁱ d'exacerbacions greus</i>	Incidència d'exacerbacions greus asmàtiques per pacient-any Una exacerbació greu es defineix com una exacerbació asmàtica que cursa amb:		
Omali zumab	<u>SOLAR, 008, 009, 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.	
Reducció en la dosi de corticoides			
<i>% reducció dosi CIⁱⁱ</i>	Omali zumab <u>011</u>	Percentatge de reducció de la dosi de CI respecte a la basal	
<i>% reducció dosi COⁱⁱⁱ</i>	Mepolizumab <u>SIRIUS</u>	Percentatge de reducció de la dosi de CO respecte a la basal, mantenint el control de l'asma. Categories: 90 a 100%, 75 a < 90%, 50 a < 75% i > 0 a < 50%; no reducció de la dosi, falta de control o retirada.	

ⁱEls estudis amb una durada < 52 setmanes aporten dades de la taxa **anualitzada** d'exacerbacions.

ⁱⁱEls resultats d'aquesta variable no es reflectiran en l'informe perquè es considera que l'objectiu dels fàrmacs avaluats no és reduir la dosi dels CI.

ⁱⁱⁱEn línia amb aquesta variable es van analitzar la proporció de pacients amb reducció total dels CO, amb reducció de $\geq 50\%$ de la dosi de CO i amb reducció a ≤ 5 mg prednisona/dia o equivalent.

Secundàries ^{iv}		
Funció respiratòria		
FEV ₁	Omalizumab <u>SOLAR, 008 i 009</u> Mepolizumab <u>DREAM, MENSA i SIRIUS</u> Reslizumab <u>3082 i 3083</u>	Canvi en el volum expiratori forçat en el primer segon (FEV ₁) pre-broncodilatador expressat en ml respecte al basal.
Control de l'asma		
ACQ	Mepolizumab <u>DREAM, MENSA i SIRIUS</u> Reslizumab <u>3082 i 3083</u>	Canvi en la puntuació de l' <i>Asthma Control Questionnaire</i> (ACQ) respecte a la basal. Mesura el grau de control de l'asma. Puntuacions: 0 (totalment controlat) a 7 (greument descontrolat). Puntuació < 1: bon control; > 1: mal control MCID: 0,5 punts ³²
Qualitat de vida		
AQLQ	Omalizumab <u>SOLAR, 008, 009, 011 i INNOVATE</u> Mepolizumab <u>DREAM</u> Reslizumab <u>3082 i 3083</u>	Canvi en la puntuació de l' <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (AQLQ) 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 ³⁵
SGRQ	Mepolizumab <u>MENSA i SIRIUS</u>	Canvi en la puntuació del <i>Sant George Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) 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 ³⁴

CI: corticoides inhalats; CO: corticoides orals; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; MCID: mínima diferència clínicament rellevant; PEF: flux expiratori màxim

^{iv}Els estudis de reslizumab (3082 i 3083) també van avaluar les variables secundàries:

- Ús de medicació de rescat: no es reflecteix a l'informe perquè es considera que l'objectiu principal dels fàrmacs avaluats no és reduir la dosi de la medicació de rescat.
- Recompte d'eosinòfils: no es reflecteix a l'informe perquè es considera una variable exploratòria.

5.3. Resultats dels assaigs clínics

5.3.a. Disseny dels estudis

Estudi (any)	Grup experimental	Grup control	Disseny de l'estudi	Variable principal ^v	Criteris d'inclusió
				Altres variables	
SOLAR (2004)	Omalizumab 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml)/4 set sc (n ITT=209)	Placebo sc (n ITT=196)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, de grups paral·lels i controlat amb placebo <u>Temps de seguiment:</u> 28 set Es va permetre el tractament concomitant amb LABA, però no amb corticoides sistèmics .	Taxa anualitzada d'exacerbacions FEV ₁ AQLQ	- 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 al menys un al·lèrgen 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.)
008 (2001) i extensió (2003)	Omalizumab 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml)/4 set sc (n ITT 008=268) (n ITT extensió 008=245)	Placebo sc (n ITT 008=257) (n ITT extensió 008=215)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, de grups paral·lels i controlat amb placebo <u>Temps de seguiment:</u> 52 set (28 set + extensió 24 set) Es va permetre el tractament concomitant amb CI (criteri d'inclusió) i amb SABA durant tot l'estudi, però amb altres teràpies de manteniment només durant l'extensió.	Taxa anual d'exacerbacions FEV ₁ AQLQ	- Edat 12-75 anys - Diagnòstic d'asma greu al·lèrgica - Augment del FEV ₁ ≥ 12% post-broncodilatador - Test cutani positiu a al menys un al·lèrgen 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.)
009 (2001) i extensió (2002)	Omalizumab 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml)/4 set sc (n ITT 009=274) (n ITT extensió 009=255)	Placebo sc (n ITT 009=272) (n ITT extensió 009=232)	La dosi de CI es va anar variant durant l'estudi seguint 4 fases: - Estable: 1-16 set. Manteniment de la dosi basal de CI. - Reducció: 17-28 set. Disminució progressiva de la dosi de CI fins a discontinuació o empitjorament dels símptomes. - Extensió: 29-52 set. Augment o disminució de la dosi de CI a criteri de l'investigador.		
011 (2004)	Omalizumab 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml)/4 set sc (n ITT=176)	Placebo sc (n ITT=165)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, de grups paral·lels i controlat amb placebo <u>Temps de seguiment:</u> 32 set Es va permetre el tractament concomitant amb altres teràpies de manteniment i amb CO . Fases: - Estable: 1-16 set. Manteniment de la dosi basal de CI. - Reducció: 17-28 set. Disminució progressiva de la dosi de CI fins a discontinuació o empitjorament dels símptomes. - Manteniment: 29-32 set. Manteniment de la dosi de CI reduïda	% reducció dosi CI Taxa anualitzada d'exacerbacions AQLQ	- Edat 12-75 anys - Diagnòstic d'asma greu al·lèrgica - Augment del FEV ₁ ≥ 12% post-broncodilatador - Test cutani positiu a al menys un al·lèrgen perenne - IgE ≥ 30 i ≤ 700 UI/ml - FEV ₁ ≥ 40% - Tractament amb CI dosi alta (1000-2000 µg/dia de fluticasona propionat o eq.)

^vEl temps de mesura de la variable no queda explicat sempre que aquest coincideixi amb el temps de seguiment de l'estudi.

Estudi (any)	Grup experimental	Grup control	Disseny de l'estudi	Variable principal ^v Altres variables	Criteris d'inclusió
INNOVATE (2005)	Omalizumab 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml)/4 set sc (n PITT=209)	Placebo sc (n PITT=210)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, de grups paral·lels i controlat amb placebo <u>Temps de seguiment:</u> 28 set Es va permetre el tractament concomitant amb altres teràpies de manteniment i CO (≤ 20 mg/24 h prednisona o equivalent)	Taxa d'exacerbacions FEV ₁ AQLQ	- Edat 12-75 anys - Diagnòstic d'asma greu al·lèrgica - Augment del FEV ₁ $\geq 12\%$ post-broncodilatador - Test cutani positiu a al menys un al·lergen perenne - IgE ≥ 30 i ≤ 700 UI/ml - FEV ₁ $\geq 40\%$ i $\leq 80\%$ - ≥ 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 .
DREAM (2012)^{vi}	Mepolizumab 75 mg/4 set iv (n ITT=153) Mepolizumab 250 mg/4 set iv (n ITT=152) Mepolizumab 750 mg/4 set iv (n ITT=156)	Placebo iv (n ITT=155)	Fase II-III, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, de grups paral·lels i controlat amb placebo <u>Temps de seguiment:</u> 52 setmanes Es va permetre el tractament concomitant amb altres teràpies de manteniment i amb CO	Taxa anual d'exacerbacions FEV ₁ ACQ AQLQ	- Edat ≥ 12 anys i pes corporal ≥ 45 kg - Diagnòstic d'asma greu refractària ³⁵ - Criteris d'inflamació eosinofílica en la visita de cribratge o en els 12 mesos anteriors: recompte d'eosinòfils en sang $\geq 300/\mu\text{L}$ o en esput $> 3\%$ o FE _{NO} ≥ 50 ppb o ràpid deteriorament del control de l'asma després d'una disminució de la dosi de manteniment $\geq 25\%$ dels CI o dels CO. - FEV ₁ pre-broncodilatador $< 80\%$ - ≥ 2 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors que requerissin tractament amb corticoides sistèmics - Tractament amb CI dosi alta (≥ 880 µg/dia de fluticasona propionat o eq.) i un altre medicament de control.
MENSA (2014)	Mepolizumab 75 mg/4 set iv (n ITT=191) Mepolizumab 100 mg/4 set sc (n ITT=194)	Placebo iv/sc (n ITT=191)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, doble simulació, de grups paral·lels i controlat amb placebo <u>Temps de seguiment:</u> 32 setmanes Es va permetre el tractament concomitant amb altres teràpies de manteniment i amb CO	Taxa anualitzada d'exacerbacions FEV ₁ ACQ SGRQ	- Edat ≥ 12 anys i pes corporal ≥ 45 kg - Diagnòstic d'asma greu refractària ³⁶ - Criteris d'inflamació eosinofílica: recompte d'eosinòfils en sang $\geq 300/\mu\text{L}$ en els 12 mesos anteriors o $\geq 150/\mu\text{L}$ en la visita de cribratge - FEV ₁ pre-broncodilatador $< 80\%$ - ≥ 2 exacerbacions asmàtiques durant els 12 mesos anteriors que requerissin tractament amb corticoides sistèmics - Tractament amb CI dosi alta (≥ 880 µg/dia de fluticasona propionat o eq.) i un altre medicament de control
SIRIUS (2014)	Mepolizumab 100 mg/4 set sc (n ITT=69)	Placebo sc (n ITT=66)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, de grups paral·lels i controlat amb placebo <u>Temps de seguiment:</u> 24 set Es va permetre el tractament concomitant amb altres teràpies de manteniment.	% reducció dosi CO a les 20-24 set <u>A les 20-24 set:</u> % pacients amb reducció dosi CO $\geq 50\%$	- Edat ≥ 12 anys i pes corporal ≥ 45 kg - Diagnòstic d'asma greu refractària ³⁵ - Tractament de manteniment amb corticoides sistèmics (5-35 mg/dia prednisona o eq.) - Criteris d'inflamació eosinofílica: recompte d'eosinòfils en sang $\geq 300/\mu\text{L}$ en els 12 mesos anteriors o $\geq 150/\mu\text{L}$ en la visita de cribratge - FEV ₁ pre-broncodilatador 12-17 anys: $< 90\%$ i ≥ 18 anys: $< 80\%$ - Tractament amb CI dosi alta (≥ 18 anys: ≥ 880 µg/dia de fluticasona propionat o eq.) i un altre medicament de control.

^{vi} A l'estudi DREAM no es fa servir la posologia ni la via d'administració autoritzades de mepolizumab. L'assaig es considera a l'avaluació perquè es va demostrar que una de les dosis emprades (75 mg/4 set iv) té la mateixa resposta farmacològica que l'autoritzada (100 mg/4 set sc) ([apartat 5.3.d.](#)) i perquè és l'estudi pivot amb el temps de seguiment més llarg (52 set).

Estudi (any)	Grup experimental	Grup control	Disseny de l'estudi	Variable principal ^v Altres variables	Criteris d'inclusió
SIRIUS (2014) (cont.)			Disseny en 4 fases: - Optimització dosi CO (durada 4 setmanes): 3-10 set abans de l'aleatorització. Establiment de la dosi més petita de CO necessària per mantenir el control. - Inducció (durada 16 setmanes): Inici del tractament actiu o placebo. Manteniment de la dosi de CO optimitzada. - Reducció (durada 4 setmanes): Disminució de la dosi de CO segons un algorisme predefinit. - Manteniment (durada 4 setmanes): Manteniment de la dosi de CO reduïda. Mesura de les variables.	% pacients amb reducció dosi CO \leq 5 mg/dia de prednisona % pacients amb reducció total dosi CO Taxa anualitzada d'exacerbacions FEV ₁ ACQ SGRQ	
3082 (2015)	Reslizumab 3 mg/kg/4 set iv (n ITT =245)	Placebo iv (n ITT =244)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, de grups paral·lels i controlat amb placebo. <u>Temps de seguiment:</u> 52 setmanes N= 489 Es va permetre el tractament concomitant amb altres teràpies de manteniment i amb CO (\leq 10 mg/24 h prednisona o equivalent) .	Taxa anual d'exacerbacions <u>A les 16 i 52 set:</u> FEV ₁ ACQ AQLQ	- Edat 12-75 anys - Diagnòstic d'asma - Augment del FEV ₁ \geq 12% post-broncodilatador - Recompte d'eosinòfils en sang \geq 400/ μ L - \geq 1 exacerbació asmàtica durant els 12 mesos anteriors al cribratge que requerís tractament amb corticoides sistèmics durant \geq 3 dies - Tractament amb CI dosi mitja (\geq 400 μ g/dia de fluticasona propionat o eq. - Puntuació ACQ \geq 1,5
3083 (2015)	Reslizumab 3 mg/kg/4 set iv (n ITT=232)	Placebo iv (n ITT=232)			

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CI: corticoides inhalats; CO: corticoides orals; cont.: continuació; eq.: equivalent; FE_{NO}: òxid nítric exhalat; ITT: intenció de tractar; iv: intravenós; LABA: agonista beta 2 de llarga durada; PITT: intenció de tractar després de modificació del protocol; SABA: agonista beta 2 de curta durada; set: setmanes; sc: subcutani; SGRQ: Sant George Respiratory Questionnaire.

5.3.b. Característiques dels pacients inclosos als estudis

Estudi	Mitjana d'EA per pacient durant els 12 mesos anteriors (SD)		Pacients en tractament de manteniment amb LABA (%)		Pacients en tractament amb CO (%)		Dosi mitjana de CO al cribratge	
	Biològic	PBO	Biològic	PBO	Biològic	PBO	Biològic	PBO
Omalizumab								
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 [¶]

CO: corticoides orals; EA: exacerbacions asmàtiques; LABA: agonista beta 2 de llarga durada; 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 d'acció curta (SABA) durant l'extensió.

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

[§] La dosi màxima de CO permesa a l'estudi INNOVATE va ser prednisona 20 mg/dia o equivalent

[¶] La dosi màxima de CO permesa als estudis 3082 i 3083 va ser prednisona 10 mg/dia o equivalent

5.3.c. Taules resum comparatives d'eficàcia

Exacerbacions

Estudi	Taxa anual/annualitzada d'exacerbacions			Taxa anual/annualitzada d'exacerbacions que van requerir tractament amb corticoides sistèmics			Taxa anual/annualitzada d'exacerbacions que van requerir hospitalització o visita a urgències			Taxa anual/annualitzada d'exacerbacions de van requerir hospitalització			Taxa anual/annualitzada d'exacerbacions greus		
	PBO	Biològic	Raó de taxes Biològic/PBO (IC95%) p	PBO	Biològic	Raó de taxes Biològic/PBO (IC95%) p	PBO	Biològic	Raó de taxes Biològic/PBO (IC95%) p	PBO	Biològic	Raó de taxes Biològic/PBO (IC95%) p	PBO	Biològic	Raó de taxes Biològic/PBO (IC95%) p
		Omalizumab												Omalizumab	
SOLAR	0,785 [†]	0,491 [†]	0,625 (0,412 a 0,949) 0,027	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,028*	0,052*	1,849 (0,432 a 7,910) NS
008 i extensió	0,992 [†]	0,592 [†]	0,597 (0,453 a 0,786) < 0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,114	0,024	0,213 (0,085 a 0,533) 0,001
009 i extensió	1,212 [†]	0,514 [†]	0,424 (0,329 a 0,548) < 0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,108	0,021	0,192 (0,061 a 0,604) 0,005
011	1,600 [†]	1,176 [†]	0,736 (0,476 a 1,135) NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,114*	0,043*	0,378 (0,112 a 1,277) NS
INNOVATE	0,92 ^{§†}	0,74 ^{§†}	0,806 (0,600 a 1,083) NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,48 [§]	0,24 [§]	0,499 (0,312 a 0,777) 0,002
		Mepolizumab 75 mg iv						Mepolizumab 75 mg iv			Mepolizumab 75 mg iv				
DREAM	2,40	1,24	0,52 (0,39 a 0,69) < 0,001	-	-	-	0,43	0,17	0,40 (0,19 a 0,81) 0,011	0,18	0,11	0,61 (0,28 a 1,33) NS	-	-	-
		Mepolizumab 100 mg sc						Mepolizumab 100 mg sc			Mepolizumab 100 mg sc				
MENSA	1,74*	0,83*	0,47 (0,35 a 0,64) < 0,001	-	-	-	0,20*	0,08*	0,39 (0,18 a 0,83) 0,015	0,10*	0,03*	0,31 (0,11 a 0,91) 0,034	-	-	-
SIRIUS	2,12*	1,44*	0,68 (0,47 a 0,99) 0,042	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Reslizumab						Reslizumab			Reslizumab				
3082	1,80	0,90	0,50 (0,37 a 0,67) < 0,0001	1,12	0,55	0,44 (0,63 a 0,62) < 0,0001	0,17	0,10	0,66 (0,32 a 1,36) NS	-	-	-	-	-	-
3083	2,11	0,86	0,41 (0,28 a 0,59) < 0,0001	0,80	0,35	0,39 (0,26 a 0,58) < 0,0001	0,06	0,04	0,69 (0,29 a 1,65) NS	-	-	-	-	-	-

IC: interval de confiança; iv: intravenós; NS: no significatiu; PBO: placebo; sc: subcutani.

*Taxa anualitzada d'exacerbacions

[†] Imputació de valors perduts: Es va afegir una exacerbació als pacients que van discontínuar l'estudi prematurament.

[§] Taxes d'exacerbacions a les 28 set

Reducció en la dosi de corticoides

Corticoides orals	SIRIUS Setmana 20-24	PBO (n = 66)	Mepolizumab sc (n = 69)	p
	% pacients amb reducció total (n)	8% (5)	14% (10)	NS
	% pacients amb reducció ≥ 50% (n)	33% (22)	54% (37)	0,03
	% pacients amb reducció ≤ 5 mg/d de prednisona (n)	32% (21)	54% (37)	0,02
	Mediana del % reducció de dosi (rang)	0 (-20,0 a 33,3)	50 (20 a 75)	0,007

PBO: placebo; sc: subcutani

Funció pulmonar, control de l'asma i qualitat de vida

Estudi (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 -		-		0,25 0,014	
008 i extensió 52 set	52 NS		-		0,28 < 0,01	
009 i extensió 52 set	-		-		0,32 < 0,001	
011 32 set	-		-		0,28 0,008	
INNOVATE 28 set	-		-		0,45 < 0,001	
Mepolizumab						
DREAM 52 set	61 (-39 a 161) NS		-0,16 (-0,39 a 0,07) NS		Test AQLQ 0,08 (-0,16 a 0,32) NS	
MENSA 32 set	98 (11 a 184) 0,028		-0,44 (-0,63 a -0,25) < 0,001		Test SGRQ -7,0 (-10,2 a -3,8) < 0,001	
SIRIUS 20-24 set	114 (-42 a 271) NS		-0,52 (-0,87 a -0,17) 0,004		Test SGRQ -5,8 (-10,6 a -1,0) 0,019	
Reslizumab	16 set	52 set	16 set	52 set	16 set Test AQLQ	52 set Test 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

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; IC: interval de confiança; 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

5.3.d. Comentaris dels estudis

OMALIZUMAB¹⁷

L'anàlisi del subgrup de pacients de l'estudi INNOVATE amb IgE basal > 76 UI/ml va mostrar una diferència estadísticament significativa en la taxa d'exacerbacions i d'exacerbacions greus, amb unes reduccions relatives del 40% i del 50%, respectivament, a favor d'omalizumab.

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.

MEPOLIZUMAB

L'estudi MEA114092 va demostrar que la dosi de 100 mg subcutània tenia la mateixa resposta farmacològica que la de 75 mg intravenosa.⁹

L'estudi COSMOS (extensió dels estudis MENSA i SIRIUS sense interrupció de tractament) mostra que mepolizumab presenta un efecte mantingut en la reducció de la taxa d'exacerbacions (0,93 exacerbacions per pacient-any).³⁰ El COLUMBA (extensió del DREAM després d'una mitjana de 18 mesos sense tractament biològic) encara està en marxa, però a l'EPAR es comenten els primers resultats. S'observa que el reinici del tractament amb mepolizumab redueix de nou la taxa d'exacerbacions (de 1,74 per pacient-any a 0,67).⁹

L'anàlisi per subgrups de les dades agregades del DREAM i del MENSA va mostrar un efecte mantingut en la taxa anual d'exacerbacions (edat, sexe, regió geogràfica, recompte basal d'eosinòfils, índex de massa corporal).⁹ 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. 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%, respectivament.³⁷

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).³⁸ Es va concloure que la resposta a mepolizumab era independent de l'ús previ d'omalizumab ([ANNEX 3](#)). Actualment hi ha un assaig en marxa que avalua l'efecte del canvi d'omalizumab per mepolizumab en pacients amb asma de fenotip eosinofílic no controlats.³⁹

RESLIZUMAB

El 32% dels pacients inclosos als estudis pivots presentaven asma eosinofílica greu refractària³⁵, i per tant es corresponien amb la població en la qual està indicat reslizumab.

A petició del CHMP es van realitzar duess anàlisis de subgrups *post-hoc* a partir de les dades agregades del 3082 i del 3083: un en pacients amb asma eosinofílica greu (esglaons 4 o 5 de la GINA, [ANNEX 2](#)) i un altre en pacients amb asma eosinofílica greu refractària³⁵. 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 a més eren refractaris al tractament.¹⁹

En analitzar per subgrups (edat, sexe, raça, regió geogràfica, presència d'anticossos anti-fàrmac, tractament concomitant amb LABA, CO o ARLT), l'efecte en les exacerbacions es va mantenir excepte en els pacients de 12 a 17 anys, de raça negra, de races catalogades com a "altres" i reclutats als Estats Units.¹⁹

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.¹⁹

5.4. Comentaris crítics dels estudis i rellevància clínica dels resultats.

En la revisió de la validesa dels estudis s'ha tingut en compte la *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma* publicada per l'EMA l'any 2015.⁴⁰

L'eficàcia dels fàrmacs biològics en l'AGNC s'ha avaluat en múltiples assaigs clínics comparats respecte a placebo. No es disposa de cap estudi *head-to-head* entre els agents biològics avaluats.

Els pacients candidats a tractament són els pacients amb AGNC. Per a omalizumab, només un estudi (INNOVATE) va avaluar l'eficàcia del fàrmac en pacients amb asma al·lèrgica greu. Els pacients inclosos als estudis pivots de mepolizumab i reslizumab incloïen població amb asma eosinofílica, però hi ha diferències entre els assaigs en la gravetat de la malaltia així com en el lliandar d'eosinòfils i el consum basal de CO. En els estudis de reslizumab només el 32% dels participants presentava asma greu refractària³⁵.

Quant al tractament basal de manteniment amb CO, la proporció de pacients en tractament en els estudis de mepolizumab i reslizumab va ser aproximadament del 30-100% i del 10%, respectivament. Aquestes diferències són degudes a que els estudis de reslizumab van incloure pacients amb asma moderada.

Respecte al tractament immunosupressor i biològic previ, només els estudis pivot de mepolizumab van permetre incloure pacients prèviament tractats amb aquestes teràpies sempre que hagués transcorregut temps determinat (≥ 130 dies) abans del cribratge.³⁷ La proporció de pacients tractats prèviament amb omalizumab va ser d'un 13% en tots els grups de tractament de l'estudi MENSA y d'un 33% en el SIRIUS. Es desconeix aquesta dada dels pacients de l'estudi DREAM.

L'avaluació de l'impacte en la taxa anual d'exacerbacions es considera un objectiu primari adequat per valorar l'eficàcia d'un tractament de manteniment de l'asma, atès que són les situacions de més risc pel pacient. La definició d'exacerbació dels estudis pivots de mepolizumab i reslizumab és apropiada. En els d'omalizumab la definició és menys completa, si bé es cert que aquests assaigs són més antics i potser el concepte d'exacerbació no estava tan establert.

Altres variables utilitzades com la reducció de l'ús de CO, la millora del control de la malaltia i de la qualitat de vida també són adients. Els qüestionaris emprats per mesurar el control i la qualitat de vida estan validats en pacients amb asma. Tanmateix, l'SGRQ considera podria ser una eina més adequada que l'AQLQ per valorar la qualitat de vida en pacients amb asma greu.⁹

La mínima diferència clínicament rellevant (MCID) del FEV₁ no està establerta per a la malaltia asmàtica. D'altra banda, el FEV₁ té una pobre correlació amb els símptomes experimentats pels pacients; no obstant això, s'ha descrit la reducció del FEV₁ com un predictor independent de les exacerbacions d'asma.

Tots els estudis són aleatoritzats, amb doble cegament, de grups paral·lels i controlats amb placebo. Donat que els fàrmacs avaluats estan indicats en pacients amb AGNC refractària al tractament, les opcions d'intensificació del tractament dels quals són molt limitades, l'elecció de placebo com a comparador es troba adequada.

Una durada de 52 setmanes, corresponent a la majoria d'estudis, es considera suficient per mesurar l'impacte d'un fàrmac en les exacerbacions asmàtiques. L'estudi MENSA es va escurçar a 32 setmanes perquè en un anàlisi *post-hoc* de l'estudi DREAM es va veure que la resposta a mepolizumab no estava afectada per canvis estacionals.⁹ La durada de l'estudi SIRIUS no és suficient per valorar la durabilitat de l'eficàcia en la reducció de la dosi de manteniment de CO. Tanmateix, el benefici mostrat està recolzat pels resultats de l'estudi d'extensió COSMOS, en el qual l'efecte es va mantenir al llarg del temps.

En pacients amb asma al·lèrgica no controlada (estudi INNOVATE) omalizumab no assoleix la significació estadística en la reducció de la taxa d'exacerbacions, però sí en la reducció de la taxa d'exacerbacions greus. Això es podria explicar per diferències entre els grups en la taxa d'exacerbacions prèvies; per la baixa taxa d'exacerbacions durant el tractament, cosa que fa que la variable primària sigui insensible; o perquè és va fer una imputació conservadora en el cas de valors perduts¹⁷ Es va realitzar un ajustament *post-hoc* de la taxa d'exacerbacions segons la basal, i en aquest cas les diferències sí que van ser estadísticament significatives.¹⁷ També va ser estadísticament significativa la diferència en la taxa d'exacerbacions i d'exacerbacions greus dels pacients amb > 76 UI IgE/ml.¹⁷ D'acord amb això, la fitxa tècnica diu que omalizumab només s'ha d'iniciar en pacients amb nivells d'IgE inferiors si presenten reactivitat *in vitro* inequívoca a aeroal·lèrgens perennes.¹ D'altra banda, les diferències en les puntuacions del qüestionari de qualitat de vida no van ser rellevants des d'un punt de vista clínic.

En pacients amb asma eosinofílica no controlada, mepolizumab ha mostrar reduir la taxa relativa d'exacerbacions al voltant d'un 50% als estudis pivots en els quals aquesta va ser la variable principal, cosa que és clínicament rellevant segons el CHMP.

Tot i que els estudis incloïen pacients amb > 150 eosinòfils/ μ L, la reducció en la taxa anual d'exacerbacions va ser més alta en el subgrup de pacients amb un recompte basal de \geq 500 eosinòfils / μ L, comparat amb els pacients amb recomptes més baixos.

El percentatge de reducció de la dosi de CO respecte a la basal és significativament major amb mepolizumab comparat amb placebo en la població analitzada, fet que és considerat clínicament rellevant pel CHMP.

Mepolizumab ha mostrat diferències estadísticament significatives i clínicament rellevants enfront de placebo en la qualitat de vida mesurada amb l'SGRQ. Per contra, no ha demostrat de forma consistent millorar la funció pulmonar ni el control de la malaltia.

En pacients amb asma eosinofílica, reslizumab ha demostrat reduir les exacerbacions asmàtiques al voltant d'un 60% tant en la població global com en la població amb AGNC. El CHMP considera aquesta reducció clínicament rellevant. Aquest benefici no s'observa en les exacerbacions que van requerir hospitalització o visita a urgències, probablement perquè el nombre de pacients que van presentar aquest esdeveniment va ser molt baix.¹⁹ No es disposa de dades sobre l'efecte de reslizumab en el consum de CO.

Quant a les variables secundàries dels estudis 3082 i 3083, es van observar diferències estadísticament significatives a favor de reslizumab. Les diferències en les puntuacions dels qüestionaris de control de l'asma i de qualitat de vida no van ser significatives des d'un punt de vista clínic.

Rellevància clínica dels resultats

Els fàrmacs biològics avaluats en aquest informe estan indicats en el tractament addicional de l'asma greu no controlada (AGNC), és a dir, en pacients que no aconsegueixen controlar els símptomes malgrat tractament amb un CI a dosis altes i un LABA.

Les reduccions en la taxa anual d'exacerbacions asmàtiques observades en els estudis pivots dels fàrmacs biològics avaluats es consideren clínicament rellevants. Tot i així, cap dels fàrmacs ha demostrat reduir de forma consistent les hospitalitzacions per exacerbació.

Les opcions d'intensificació del tractament dels pacients amb AGNC són molt limitades i es basen principalment en l'ús de corticoides sistèmics. Mepolizumab ha demostrat una

reducció significativa de l'ús de CO. Els altres dos fàrmacs no han avaluat aquesta variable.

Quant a la funció pulmonar, els estudis mostren un cert benefici de la teràpia biològica respecte a placebo, però la MCID del FEV₁ per l'asma no està establerta. Respecte al control de la malaltia, els resultats no són consistents entre els estudis per un mateix fàrmac o les diferències no assoleixen la rellevància clínica. Mepolizumab ha demostrat millorar la qualitat de vida mesurada amb l'SGRQ. En canvi, els resultats d'omalizumab i de reslizumab en aquesta variable, mesurada amb l'AQLQ, no són clínicament rellevants.

Omalizumab és l'únic fàrmac aprovat en pacients amb AGNC al·lèrgica mediada per IgE.

Mepolizumab i reslizumab estan aprovats en pacients amb AGNC eosinofílica. A la fitxa tècnica dels fàrmacs no s'estableix una limitació en quant al recompte d'eosinòfils en sang. No obstant això, cal remarcar que tots els pacients inclosos als estudis de reslizumab presentaven un recompte d'eosinòfils en sang superior a 400 cèl·lules/ μ L. Respecte a mepolizumab, l'informe de posicionament terapèutic (IPT) prioritza el seu ús en pacients amb un recompte per sobre de 500 eosinòfils/ μ L perquè el benefici observat en aquest grup és superior al de la resta.⁴¹

Cal tenir en compte que actualment les dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini de mepolizumab i reslizumab són limitades.

Es desconeix si l'efecte dels fàrmacs es manté després d'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.⁹ Per tant, aquest pacients podrien ser tractats amb els tres fàrmacs avaluats.

Independentment de la via d'administració del fàrmac (subcutània o intravenosa) els tres fàrmacs s'han d'administrar a Hospital de Dia.

5.5. Revisions sistemàtiques publicades

A data 9 de gener de 2017 es va realitzar una cerca bibliogràfica a PubMed amb les següents característiques:

- Article types: Systematic review, Meta-Analysis
- Publication dates: 5 years
- Paraules clau: omalizumab OR mepolizumab OR reslizumab

No es va trobar cap revisió sistemàtica o metanàlisi que inclogués els tres fàrmacs avaluats.

Es van localitzar dues publicacions d'alta qualitat metodològica que no es resumeixen perquè no aporten informació addicional a l'exposada anteriorment.^{42,43}

5.6. Avaluació de fonts secundàries

5.6.1. Agències avaluadores:

Internacionals

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab
CADTH (Canadà)	07/03/2006 <u>Recomanació</u> El CEDAC recomana que omalizumab no es financi. ⁴⁴	16/06/2016 <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/ μ L a l'inici del tractament o de ≥ 300 durant els últims 12 mesos, si es compleixen un dels criteris clínics i ambdues condicions: <u>Criteris clínics</u> - ≥ 2 exacerbacions durant els últims 12 mesos i reversibilitat en les proves de funció pulmonar - Tractament diari amb CO <u>Condicions</u> - Pacients portats per metges amb experiència en el tractament de l'asma - Reducció substancial del preu ⁴⁵	22/03/2017 <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/ μ L a l'inici del tractament, si es compleixen els criteris clínics i condicions següents: <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 <u>Condicions</u> - Pacients portats per metges amb experiència en el tractament de l'asma - 90% de reducció del preu ⁴⁶
IQWiG (Alemanya)	-	28/04/2016 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. ⁴⁷	-
NICE (Anglaterra)	24/04/2013 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: - Tractament freqüent o continu amb CO	25/01/2017 Mepolizumab, com a tractament addicional a la teràpia estàndard optimitzada, es recomana per tractar l'asma eosinofílic refractària greu en adults, només si: - Recompte d'eosinòfils > 300 cèl·lules/ μ L durant els últims 12 mesos i - El pacient accedeix a seguir el tractament estàndard optimitzat i	04/10/2017 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: - Recompte d'eosinòfils ≥ 400 cèl·lules/ μ L i - El pacient ha tingut ≥ 3 exacerbacions asmàtiques que requerissin

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab
NICE (Anglaterra) (cont.)	(≥ 4 cicles durant l'últim any), i - El laboratori proporciona el medicament amb el descompte acordat en el <i>Patient Acces Scheme</i> . ⁴⁸	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 <i>Patient Acces Scheme</i> . 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. Una resposta adequada es defineix com: - 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. ⁴⁹	tractament amb corticoides sistèmics durant els últims 12 mesos, i -El laboratori proporciona el medicament amb el descompte acordat en el <i>Patient Acces Scheme</i> . 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. Una resposta adequada es defineix com: - 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. ⁵⁰
SMC (Escòcia)	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. ⁵¹	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. ⁵²	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. ⁵³

ACQ: Asthma Control Questionnaire; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CDEC: CADTH Canadian Drug Expert Committee; CEDAC: Canadian Expert Drug Advisory Committee; cont.: continuació; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LABA: agonista beta 2 de llarga durada; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SMC: Scottish Medicines Consortium.

Nacionals

Informe de Posicionamiento Terapèutic (IPT) de l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

- Omalizumab. No disponible
- Mepolizumab. Data de publicació: 27 d'octubre de 2016. Data de correcció: 21 de novembre de 2016.⁴¹
 - Mepolizumab ha mostrar ser eficaç en la reducció de les exacerbacions i de la dosi diària de CO en pacients amb asma eosinofílica greu que no estiguin adequadament controlats tot i el tractament amb dosis elevades de CI + LABA i/o CO.
 - Els resultats van ser consistents en tots els subgrups, amb una reducció més gran de la taxa d'exacerbacions clínicament rellevants en els pacients amb nivells plasmàtics d'eosinòfils més elevats.
 - Actualment no existeix cap tractament específic per aquesta malaltia. Mepolizumab es podria considerar l'última línia de tractament en pacients amb asma greu de fenotip eosinofílic adequadament caracteritzat, no controlada tot i el tractament recomanat per les guies actuals.
 - Consideracions finals: Després d'un estudi farmacoeconòmic i tenint en compte l'elevat impacte pressupostari de la introducció de mepolizumab en l'arsenal terapèutic, es prioritza l'ús del fàrmac en pacients amb asma eosinofílica greu refractària que presentin recomptes d'eosinòfils elevats ($\geq 500/\mu\text{L}$), atès que l'eficàcia i l'eficiència són superior a les de la resta. Es podria valorar l'ús de mepolizumab en pacients amb < 500 eosinòfils/ μL que no estiguin controlats i siguin refractaris a altres opcions de tractament, sempre que hagin presentat més de dos exacerbacions greus l'últim any que requerissin l'ús de dos o més cicles de corticoides sistèmics o augment de la dosi de manteniment durant al menys 3 dies, o una exacerbació que requerís hospitalització, ingrés a la UCI o ventilació mecànica.
- Reslizumab. Data de publicació: 9 de gener de 2018.⁵⁴
 - En absència de comparacions indirectes, no es pot establir si existeixen o no diferències respecte a mepolizumab. Com a limitacions enfront d'aquest, reslizumab s'administra per via intravenosa i no disposa de dades de reducció de l'ús de CO.
 - No es recomana l'administració concomitant de mepolizumab i reslizumab perquè tenen el mateix mecanisme d'acció. Tampoc no existeixen dades del seu ús seqüencial.
 - Reslizumab, al igual que mepolizumab, es considera l'última línia de tractament en pacients greus de fenotip eosinofílic adequadament caracteritzat, no controlada tot i el tractament recomanat per les guies actuals.
 - En pacients amb asma greu no controlada que presentin alhora signes i símptomes compatibles amb el fenotip d'asma al·lèrgica persistent mediat per IgE i amb el fenotip eosinofílic, mepolizumab i reslizumab es podrien considerar com a una alternativa a omalizumab.
 - Consideracions finals: Després d'un estudi farmacoeconòmic i tenint en compte l'elevat impacte pressupostari de la seva introducció en l'arsenal

terapèutic, es prioritza l'ús dels inhibidors de l'IL-5 (mepolizumab i reslizumab) en pacients amb asma eosinofílica greu refractària que presentin recomptes d'eosinòfils elevats ($\geq 500/\mu\text{L}$), atès que l'eficàcia i l'eficiència són superior a les de la resta. Es podria valorar l'ús de reslizumab en pacients amb 400-500 eosinòfils/ μL que no estiguin controlats i siguin refractaris a altres opcions de tractament, sempre que hagin presentat més de dos exacerbacions greus l'últim any que requerissin l'ús de dos o més cicles de corticoides sistèmics o augment de la dosi de manteniment durant al menys 3 dies, o una exacerbació que requerís hospitalització, ingrés a la UCI o ventilació mecànica. En qualsevol cas, la selecció entre reslizumab i mepolizumab es basarà en criteris d'eficiència.

En pacients amb asma eosinofílica greu refractària amb <400 eosinòfils/ μL , reslizumab no ha mostrat ser superior a placebo en la millora de la funció pulmonar, cosa que recolza que reslizumab només es efectiu en pacients amb fenotip eosinofílic i nivells alts d'eosinòfils.

En pacients amb asma eosinofílica que a més estigui mediada per l'IgE, candidats a rebre inhibidors de l'IL-5 u omalizumab, la selecció tindrà en compte criteris d'eficiència.

5.7. Guies de pràctica clínica

GEMA^{4,1}. *Guía española para el manejo del asma*. 2016.⁵

Recomana l'ús de fàrmacs biològics com a tractament addicional de l'AGNC (esglaons 5 o 6, [ANNEX 2](#)). L'elecció del medicament dependrà de les característiques fenotípiques predominants: omalizumab està indicat en pacients amb fenotip al·lèrgic, i mepolizumab i reslizumab en fenotip eosinofílic.

***Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017.*¹¹**

Recomana l'ús de fàrmacs biològics com a tractament addicional de l'AGNC (esglaó 5, [ANNEX 2](#)). L'elecció del medicament dependrà de les característiques fenotípiques predominants: omalizumab està indicat en pacients amb fenotip al·lèrgic i nivells elevats d'IgE, i mepolizumab i reslizumab en fenotip eosinofílic.

6.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

Es recomana consultar les fitxes tècniques i bases de dades per obtenir informació més detallada i actualitzada dels esdeveniments adversos (EA).

6.1. Descripció dels EA més significatius

Reaccions adverses molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($1/100$ a $< 1/10$)

Omalizumab ¹	Mepolizumab ²	Reslizumab ³
Cefalea Dolor abdominal superior (de 6 a < 12 anys) Pirèxia (de 6 a < 12 anys) Reaccions en el lloc d'injecció	Infeccions del tracte respiratori inferior Infeccions 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 Pirèxia	Elevació de la creatina-fosfoquinasa en sang

La següent informació s'ha obtingut de la part de seguretat clínica de l'EPAR^{9,17,19} de cada medicament. En el cas que provingui d'una altra font s'explicitarà. El nombre de subjectes analitzats per seguretat va ser de 2342 (tractament actiu: 1192 i placebo: 1150) per omalizumab, de 1327 (tractament actiu: 915 i placebo: 412) per mepolizumab i de 1758 (tractament actiu: 1028 i placebo: 730) per reslizumab.

EA greus

Omalizumab¹⁷

Es van observar EA greus en el 4% dels pacients.

Mepolizumab⁹

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 isquèmics. S'han notificat casos d'anafilaxi post-comercialització amb una freqüència rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).²

Reslizumab¹⁹

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

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.

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 obert d'extensió. La relació amb el tractament es va considerar improbable, atesa la diversa naturalesa de les neoplàsies.

Morts

Omalizumab¹⁷

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

Mepolizumab⁹

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.

Reslizumab¹⁹

Va haver-hi tres morts durant l'estudi obert d'extensió (3085) no relacionades amb el tractament.

Discontinuacions

Omalizumab¹⁷

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

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%).

Mepolizumab⁹

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.

Reslizumab¹⁹

El 89% i el 86% dels pacients aleatoritzats van completar l'estudi 3082 i el 3083, respectivament. Un 5% dels pacients dels grups actiu i control van abandonar l'estudi per EA.

Pla de gestió de riscos

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, des del 2005 l'EMA sol·licita establir un pla de riscos per a tots els nous fàrmacs autoritzats.

Com a part del pla de gestió de riscos de mepolizumab es duran a terme tres estudis clínics post-autorització. Un avaluarà la seguretat del fàrmac en dones embarassades amb asma i els seus fills exposats a mepolizumab, que està previst que finalitzi al segon trimestre del 2022. Els altres dos són estudis d'extensió del DREAM i del COSMOS que valoraran la seguretat de mepolizumab a llarg termini, l'any previst de fi dels quals és el 2018.⁹

Quant a reslizumab, es realitzaran quatre estudis clínics post-autorització. Dos estan en marxa i avaluen l'eficàcia i seguretat de reslizumab administrat per via subcutània a dosis fixes (110 mg/4 setmanes), amb unes durades respectives de 52 i 24 setmanes. En el de 24 setmanes s'han inclòs pacients amb asma depenent de CO. Està previst que els resultats d'ambdós assaigs es publiquin durant el primer trimestre de 2018. Els altres dos estudis post-autorització previstos encara estan pendents de començar. Un valorarà el risc de malignitat i l'altre la seguretat de reslizumab durant l'embaràs.¹⁹

6.2. Contraindicacions/Precaucions¹⁻³

Els fàrmacs avaluats estan contraindicats en cas d'hipersensibilitat al principi actiu o als excipients

S'han de tenir en compte les següents precaucions:

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

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

- 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

Es recomana consultar les fitxes tècniques per obtenir informació més detallada i actualitzada de les contraindicacions i precaucions d'aquests fàrmacs.

6.3. Interaccions

Omalizumab ¹	Mepolizumab ²	Reslizumab ³
Antihelmíntics (interacció indirecta perquè les IgE estan relacionades amb la resposta immunològica a les infeccions parasitàries) Potencial baix d'interaccions farmacològiques a nivell metabòlic	Potencial baix d'interaccions farmacològiques a nivell metabòlic	Potencial baix d'interaccions farmacològiques a nivell metabòlic

Es recomana consultar les fitxes tècniques i bases de dades per obtenir informació més detallada i actualitzada de les interaccions.

7.- ÀREA ECONÒMICA

7.1. Cost tractament

No es tenen en compte els costos indirectes relacionats amb el tractament i la patologia. Només s'inclou el cost dels fàrmacs (sense aprofitament de vials).

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab
Presentació	75 i 150 mg xeringa	100 mg vial	10 mg/ml 10 ml vial
Preu envàs (PVL + IVA) ⁴	75 mg: 192,03 150 mg: 384,04	1.129,44	25 mg: 112,84 € 100 mg: 451,21 €
Posologia	0,016 mg/kg/IgE(UI/ml)/4 set (a) DDD = 16 mg ⁵⁵ (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
Nombre envasos/any	(a) 39 de 150 mg (b) 26 de 150 mg	13	26 de 100 mg
Preu tractament anual	(a) 14.977,56 € (b) 9.985,04 €	14.682,72 €	11.731,46 €

DDD: dosi diària definida segons l'OMS; sc: subcutani; set: setmanes

*DDD no definida. Pels càlculs es fa servir un pes corporal de 70 kg.

7.2. Estudis farmacoeconòmics

A data 16 de febrer de 2017 es va realitzar una cerca bibliogràfica a PubMed amb les següents paraules clau: cost-effectiveness AND spain AND (omalizumab OR mepolizumab OR reslizumab)

No es disposa d'estudis farmacoeconòmics que incloguin tots els fàrmacs avaluats. Es van localitzar dos estudis de cost-efectivitat d'omalizumab realitzats a Espanya.

Levy AN et al⁵⁶

L'objectiu d'aquest estudi va ser determinar la cost-efectivitat d'omalizumab comparat amb la pràctica clínica habitual en el tractament de l'asma al·lèrgica greu refractària, des de la perspectiva del Sistema Nacional de Salut (SNS) espanyol. Es van incloure 47 pacients i l'horitzó temporal va ser de deu mesos abans i després d'iniciar el tractament amb omalizumab. L'efectivitat es va valorar mitjançant la reducció en el nombre de visites a urgències per exacerbacions i els anys ajustats per qualitat de vida (QALY, *quality-adjusted life-year*) guanyats, calculats a partir del qüestionari miniAQLQ. Es van tenir en compte només els costos directes, derivats de les visites a urgències i del tractament amb omalizumab.

La **relació de cost-efectivitat incremental (ICER)** en termes de cost per any de vida guanyat entre els dos períodes va ser de **26.864,89 € per QALY**. La ICER de la reducció en el nombre de visites a urgències per exacerbacions va ser de 462,08 € per exacerbació evitada. Els autors conclouen que aquests ICER són acceptables des del punt de vista del SNS, considerant com a llindar 30.000 €/QALY.

Venera Mdel C et al⁵⁷

L'objectiu d'aquest estudi va ser determinar la cost-efectivitat d'omalizumab comparat amb el tractament estàndard de control de l'asma des de la perspectiva de la societat. Es van incloure 86 pacients amb asma al·lèrgica greu refractària i l'horitzó temporal va ser de 12 mesos abans i després de l'inici del tractament amb omalizumab. L'efectivitat es va valorar mitjançant la reducció en les exacerbacions asmàtiques i l'augment de 3 punts en el test de control de l'asma (ACT, *Asthma Control Test*)^{vii}. Es van tenir en compte els costos directes, derivats de la utilització de recursos i del tractament farmacològic, i els indirectes, provinents de l'impacte de la malaltia en la productivitat laboral.

Tenint en compte només els costos directes, l'ICER va ser de 1.487,46 € per exacerbació evitada i de 5.425,13 € per increment de 3 punts en l'ACT. Si s'inclouen els costos indirectes, la **ICER va ser de 1.130,63 € per exacerbació evitada i de 4.124,79 € per increment de 3 punts en l'ACT.**

7.3. Estimació del nombre de pacients candidats

		Població adulta de Catalunya ⁵⁸
		Total: 6.129.107
Prevalença de l'asma en adults a Espanya	4,9%	Amb asma: 300.326
Prevalença de l'AGNC en els pacients asmàtics a Espanya	3,9%	Amb AGNC: 11.713
Prevalença de l'asma al·lèrgica en els pacients amb AGNC	40-50%	Amb asma al·lèrgica: 4.685-5.857
Prevalença de l'asma eosinofílica en els pacients amb AGNC	> 25%	Amb asma eosinofílica: > 2.929

Tenint en compte les dades de la taula, s'estima que a Catalunya de 4.685 a 5857 pacients són candidats a rebre tractament amb omalizumab i 2.929 amb mepolizumab o reslizumab. Per estimar adequadament el nombre de pacients que es podrien beneficiar més del tractament amb biològics anti-IL5, s'hauria de conèixer la proporció de subjectes que presenten un recompte elevat d'eosinòfils en sang (mepolizumab: $\geq 500/\mu\text{L}$ i reslizumab: $\geq 400/\mu\text{L}$).

Cal tenir en compte que al voltant del 30% dels pacients diagnosticats d'asma eosinofílica presenten signes i símptomes compatibles amb el fenotip d'asma al·lèrgica. Per tant, a Catalunya uns 879 pacients serien candidats a rebre qualsevol dels tres fàrmacs avaluats.

^{vii} Mesura del grau de control de l'asma. Puntuacions: 5 (no controlat)-25 (completament controlat); > 19: ben controlat. Mínima diferència clínicament rellevant: 3 punts.⁵⁹

ANNEX 1: Definicions

Classificació del control de l'asma en adults

GEMA^{4.1}. *Guía española para el manejo del asma*. 2016.⁵

	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 FEV ₁ PEF	> 80% del valor teòric > 80% del millor valor personal	< 80% del valor teòric < 80% del millor valor personal	
Exacerbacions	Cap	≥ 1/any	

FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; PEF: flux expiratori màxim; SABA: agonista beta 2 de curta durada

*Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017.*¹¹

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"> • símptomes diürns més de 2 cops a la setmana? • algun despertar nocturn per l'asma? • necessitat de medicaments a demanda ≥ 2 cops/setmana? • alguna limitació de l'activitat per l'asma? 	Cap d'aquests	1-2 d'aquests	3-4 d'aquests

La valoració del control de l'asma es pot realitzar considerant ambdues classificacions.

Asma greu no controlada (AGNC)⁵

La manca de control s'objectiva mitjançant qualsevol de les següents característiques:

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

ANNEX 2: Algorismes de tractament

Algorisme de tractament de manteniment de l'asma i classificació de la gravetat de la *Guía española para el manejo del asma* (GEMA^{4,1})⁵

		(desescalat ←) Tractament de manteniment (→ intensificació)					
		Esglaó 1	Esglaó 2	Esglaó 3	Esglaó 4	Esglaó 5	Esglaó 6
Medicaments de control	<i>D'elecció</i>	-	CI a dosis baixes	CI a dosis baixes + LABA	CI a dosis mitges + LABA	CI a dosis altes + LABA	CI a dosis altes + LABA + tiotropi o ARLT o teofil·lina
	<i>Altres opcions</i>	-	ARLT	CI a dosis mitges	CI a dosis baixes + ARLT	CI a dosis mitges + ARLT	<p>Si mal control, afegir:</p> <ul style="list-style-type: none"> -tiotropi i/o -ARLT i/o -teofil·lina <p>Si persisteix mal control, considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> -termoplastia i/o -triamcinolona IM o CO <p>Si persisteix mal control, considerar tractament per fenotips:</p> <ul style="list-style-type: none"> -omalizumab: asma al·lèrgica - mepolizumab i reslizumab: asma eosinofílica -azitromicina: asma neutrofílica -reducció ponderal: obesitat
Medicaments a demanda		SABA		SABA o CI a dosis baixes + formoterol*			
Educació, control ambiental i tractament de comorbiditats							
Considerar immunoteràpia amb al·lèrgens							

*La combinació CI + formoterol es pot fer servir com a tractament de control i a demanda

ARLT: antagonista dels receptors dels leucotriens; CO: corticoide oral; CI: corticoide inhalat; IM: intramuscular; LABA: agonista beta 2 de llarga durada; SABA: agonista beta 2 de curta durada

	Dosis equipotents de corticoides inhalats		
	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

*El propionat de beclometasona de Formodual[®] i de Foster[®] (beclometasona/formoterol) presenta una distribució de mida de partícula extrafina i el seu efecte és més potent.⁵⁹

Si el pacient ha estat ben controlat durant tres mesos, el tractament s'ha de desescalar paulatinament fins a l'esglaió mínim necessari per mantenir el control. Per contra, si el pacient no està ben controlat, el tractament s'ha d'intensificar els esglaons que calguin per aconseguir controlar la malaltia, havent comprovat prèviament una correcta adherència i un bon ús dels inhaladors.

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

Algorisme de tractament de manteniment de l'asma i classificació de la gravetat de la *Global initiative for asthma (GINA) 2017*¹¹

		(desescalat ←) Tractament de manteniment (→ intensificació)				
		Esglaó 1	Esglaó 2	Esglaó 3	Esglaó 4	Esglaó 5
Medicaments de control	D'elecció	-	CI a dosis baixes	CI a dosis baixes + LABA	CI a dosis mitges/altas + LABA	Afegir tractament addicional Per ex.: Tiotropi Anti-IgE Anti-IL5
	Altres opcions	CI a dosis baixes	ARLT o Teofil·lina a dosis baixes	CI a dosis mitges/altas o CI a dosis baixes + ARLT o (CI a dosis baixes + teofil·lina)	Afegir tiotropi o CI a dosis mitges + ARLT o (CI a dosis mitges + 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						

*La combinació CI + formoterol es pot fer servir com a tractament de control i a demanda

ARLT: antagonista dels receptors dels leucotriens; CO: corticoide oral; CI: corticoide inhalat; IL: interleucina; LABA: agonista beta 2 de llarga durada; SABA: agonista beta 2 de curta durada.

	Dosis equipotents de corticoides inhalats en adolescents-adults		
	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

*El propionat de beclometasona de Formodual[®] i de Foster[®] (beclometasona/formoterol) presenta una distribució de mida de partícula extrafina i el seu efecte és més potent.⁵⁹

Si el pacient ha estat ben controlat durant tres mesos i el risc d'exacerbacions és baix, s'ha de considerar desescalar el tractament. No es recomana suspendre els CI. Per contra, si els símptomes, les exacerbacions i els riscos estan descontrolats, s'ha de considerar intensificar el tractament, havent comprovat prèviament el diagnòstic, la tècnica inhalatòria i l'adherència.

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 3: Resultats de l'anàlisi post-hoc del estudis MENSA i SIRIUS que avalua l'eficàcia de mepolizumab en pacients prèviament tractats amb omalizumab³⁸

Estudi	Taxa anualitzada d'exacerbacions			FEV ₁ (ml)	ACQ	SGRQ	% pacients amb reducció ≥ 50% (n)		
	PBO	Mepolizumab	Raó de taxes Mepolizumab/PBO (IC95%)	Mepolizumab vs PBO* (IC 95%)	Mepolizumab vs PBO* (IC 95%)	Mepolizumab vs PBO* (IC 95%)	PBO	Mepolizumab	OR (IC 95%)
MENSA (temps de seguiment: 32 set)									
Us previ d'omalizumab Placebo: n = 21 Mepolizumab: n = 54	2,33	1,00	0,43 (0,21 a 0,89)	-152 (-396 a 91)	-0,87 (-1,46 a -0,28)	-12,1 (-23,5 a -0,7)	-	-	-
No ús previ d'omalizumab Placebo: n = 170 Mepolizumab: n = 331	1,62	0,86	0,53 (0,41 a 0,70)	128 (48 a 208)	-0,38 (-0,56 a 0,21)	-6,2 (-9,1 a -3,3)	-	-	-
SIRIUS (temps de seguiment: 24 set)									
Us previ d'omalizumab Placebo: n = 22 Mepolizumab: n = 23	2,48	1,65	0,67 (0,36 a 1,23)	192 (-114 a 499)	-0,44 (-1,05 a 0,18)	-3,4 (-11,9 a 5,0)	23 (5)	43 (10)	2,53 (0,69 a 9,32)
No ús previ d'omalizumab Placebo: n = 44 Mepolizumab: n = 46	1,79	1,28	0,71 (0,45 a 1,14)	258 (16 a 499)	-0,55 (-0,98 a -0,13)	-7,2 (-12,9 a -1,4)	39 (17)	59 (27)	2,33 (0,93 a 5,80)

IC: interval de confiança; PBO: placebo

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

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Xolair, Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [citad gener 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
- ² Nucala 100 mg polvo para solución inyectable. Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [citad gener 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf
- ³ Cinquero 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [citad gener 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf
- ⁴ Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica. Barcelona: Servei Català de la Salut (CatSalut); [citad gener 2018].
- ⁵ GEMA^{4.1}. Guía española para el manejo del asma. Actualització; 2016.
- ⁶ Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008 Sep 20;372(9643):1107-19.
- ⁷ Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Med Clin*. 1996;106:761-7.
- ⁸ Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)*. 1999;112:171-5.
- ⁹ European public assessment report for Nucala. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [citad gener 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf
- ¹⁰ Asma. Organización Mundial de la Salud (OMS); [citad febrer 2017]. Disponible a: <http://www.who.int/respiratory/asthma/es/>
- ¹¹ Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Actualització; 2017.
- ¹² Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [citad gener 2017]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- ¹³ Drugs Databases: Drugs@FDA. Silver Spring, MD (United States of America): Food and Drug Administration (FDA); [citad gener 2017]. Disponible a: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- ¹⁴ Xolair. Label. Silver Spring, MD (United States of America): Food and Drug Administration (FDA); [citad gener 2017]. Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/omalgen062003LB.pdf
- ¹⁵ Nucala. Label. Silver Spring, MD (United States of America): Food and Drug Administration (FDA); [citad gener 2017]. Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000Lbl.pdf
- ¹⁶ Cinqair. Label. Silver Spring, MD (United States of America): Food and Drug Administration (FDA); [citad gener 2017]. Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf
- ¹⁷ European public assessment report for Xolair. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [citad gener 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000606/WC500057295.pdf
- ¹⁸ Prescribing medicines in pregnancy database. Australian Government, Department of Health; [citad gener 2017]. Disponible a: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname>
- ¹⁹ European public assessment report for Cinquero. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [citad gener 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003912/WC500212252.pdf
- ²⁰ Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock 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.

- ²¹ Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Aug;108(2):184-90.
- ²² 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 Aug;91(2):154-9.
- ²³ 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 Aug;18(2):254-61. Erratum in: *Eur Respir J* 2001 Oct;18(4):739-40.
- ²⁴ 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 Jul;20(1):73-8.
- ²⁵ Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall 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 Apr;34(4):632-8.
- ²⁶ 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*. 2005 Mar;60(3):309-16.
- ²⁷ 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: 651–59.
- ²⁸ 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; 371:1198-207.
- ²⁹ 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; 371:1189-97.
- ³⁰ 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 Sep;38(9):2058-2070.e1.
- ³¹ 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;3:355–66.
- ³² Juniper EF1, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005 May;99(5):553-8.
- ³³ Juniper EF1, 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51.
- ³⁶ American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51.
- ³⁷ 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; 4(7):549-56.
- ³⁸ Magnan A, Bourdin A, Prazman CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016; 71: 1335–1344.
- ³⁹ A Multi-centre, Open Label, Single Arm, 32-week Treatment Study in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma Not Optimally Controlled With Current Omalizumab Treatment Who Are Switched From Omalizumab to Mepolizumab 100mg Subcutaneous (Study Number 204471- the OSMO Study). NCT02654145. [Citat gener 2017]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654145>
- ⁴⁰ Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015; [citat gener 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500198877.pdf

- ⁴¹ 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); data de publicació: 27 de octubre de 2016, data de correcció: 21 de noviembre de 2016. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf
- ⁴² Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 13;(1):CD003559.
- ⁴³ Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 27;(7):CD010834
- ⁴⁴ CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation. Omalizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); març 2006 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Xolair_March7-06.pdf
- ⁴⁵ CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) final recommendation. Mepolizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); juny 2016 [citat febrer 2017]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0461_complete_Nucala_June-20-16_e.pdf
- ⁴⁶ CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) final recommendation. Reslizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); març 2017 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0495_complete_Cinqair-Mar-24-17.pdf
- ⁴⁷ 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 [citat desembre 2016]. Disponible a: https://www.iqwig.de/download/A16-03_Mepolizumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf
- ⁴⁸ TA278. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); abril 2013; [citat febrer 2017]. 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>
- ⁴⁹ TA431. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); gener 2017; [citat febrer 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431/resources/mepolizumab-for-treating-severe-refractory-eosinophilic-asthma-82604719119301>
- ⁵⁰ TA479. Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); octubre 2017; [citat gener 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479/resources/reslizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82604974420933>
- ⁵¹ 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; [citat febrer 2017]. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab_Xolair_ABBREVIATE_FINAL_May_2011_for_website.pdf
- ⁵² Mepolizumab 100mg powder for solution for injection (Nucala®). No: 1149/16. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); maig 2016; [citat febrer 2017]. 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
- ⁵³ Reslizumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Cinqaero®). No: 1233/17. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); desembre 2017; [citat desembre 2017]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3123/reslizumab_cinqaero_resubmission_final_august_2017_or_website.pdf
- ⁵⁴ 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); data de publicació: 9 de gener de 2018. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-reslizumab-Cinqaero-asma_EPOC.pdf
- ⁵⁵ ATC/DDD index: omalizumab. Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; desembre 2016; [citat febrer 2017]. Disponible a: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03DX05&showdescription=yes

⁵⁶ Levy AN, García A Ruiz AJ, García-Agua Soler N, Sanjuan MV. Cost-effectiveness of omalizumab in severe persistent asthma in Spain: a real-life perspective. *J Asthma*. 2015 Mar;52(2):205-10.

⁵⁷ Vennera Mdel C, Valero A, Uría E, Forné C, Picado C. Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Asthma in Real Clinical Practice in Spain. *Clin Drug Investig*. 2016 Jul;36(7):567-78.

⁵⁸ Instituto Nacional de Estadística (INE) [pàgina a Internet]. Madrid: INE. Datos del padrón contínuo a fecha de 1 enero 2014. Data de consulta 25 novembre 2015. Disponible a: <http://www.ine.es>

⁵⁹ 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.

⁵⁹ 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>