

# Guia de tractament de l'asma greu amb fàrmacs biològics

---

**Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català de la Salut**

GRUP DE TREBALL DE L'ASMA GREU

---

Gener de 2021

Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent:

Grup de Treball de l'Asma Greu de la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català de la Salut. *Guia de tractament de l'asma greu amb fàrmacs biològics*. [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut; 2021.

Disponible a: [http://ics.gencat.cat/web/.content/Assistencia/farmacia/Protocols\\_doc\\_consens/Enllacos-PNT/Guia\\_tractament\\_asma\\_greu\\_farmacs\\_biologics.pdf](http://ics.gencat.cat/web/.content/Assistencia/farmacia/Protocols_doc_consens/Enllacos-PNT/Guia_tractament_asma_greu_farmacs_biologics.pdf)

[ics.gencat.cat](http://ics.gencat.cat)

Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut  
© Institut Català de la Salut, 2021

Edició: Institut Català de la Salut  
1a edició: gener 2021

Coordinació editorial:  
Gabinet de Comunicació  
Direcció de Comunicació i Responsabilitat Social Corporativa



#### **Avís legal**

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a la pàgina web de [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

# Grup de Treball de l'Asma Greu de la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català de la Salut

## Autoria

**Aguilar Bargalló, Xavier**

Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

**Basagaña Torrentó, M<sup>a</sup> Victoria**

Servei d'Al·lèrgia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

**Cañete Ramírez, Carme**

Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Dalmau Duch, Gaspar**

Secció d'Al·lèrgia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

**De la Paz Cañizares, Isabel**

Farmacèutica de la UCEM - Direcció de Suport a l'Assistència.

**Gratacós Santanach, Laura**

Servei de Farmàcia Hospital Dr. Josep Trueta de Girona.

**Jornet Montaña, Sònia**

Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

**Luengo Sánchez, Olga**

Secció d'Al·lèrgia, Servei de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron.

**Martínez Rivera, Carlos**

Direcció Clínica de l'Àrea del Tòrax. Servei de Pneumologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

**Muñoz Esquerre, Mariana**

Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge.

**Muñoz Gall, Xavier**

Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Palau Benavent, Mercè**

Cap de la Secció de Pneumologia de l'Hospital de Viladecans.

**Sabater Talaverano, Gladis**

Pneumòloga experta en asma de l'Hospital Dr. Josep Trueta, de Girona.

**Sala Piñol, Ferran**

Farmacèutic de la UCEM - Direcció de Suport a l'Assistència.

**Urrelo Cerrón, Luis Adolfo**

Pneumòleg de l'Hospital Verge de la Cinta de Tortosa.

**Vengoechea Arangoncillo, José Javier**

Pneumòleg de l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida.

Tots els autors i col·laboradors han fet una declaració de conflicte d'interessos.

# CONTINGUT

<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	<b>6</b>
<b>2. OBJECTIUS TERAPÈUTICS</b> .....	<b>8</b>
2.1. Objectius terapèutics inherents a la malaltia .....	8
2.2. Objectius terapèutics associats a comorbiditats.....	10
2.3. Gestació.....	13
2.4. Edat.....	13
2.5. Facilitat d'administració i preferències dels pacients.....	13
<b>3. POSICIONAMENT DELS FÀRMACS BIOLÒGICS DE L'ASMA</b> .....	<b>14</b>
3.1. Posicionament per objectius terapèutics.....	14
3.1.1. Reducció de les exacerbacions.....	14
3.1.2. Control de l'asma.....	15
3.1.3. Requeriments de corticoteràpia basal.....	16
3.1.4. Millora de l'obstrucció bronquial.....	17
3.1.5. Sinèrgia per tractament de les comorbiditats .....	19
3.1.6. Taula de posicionament per objectius principals.....	22
3.1.7. Taula de posicionament per comorbiditats .....	23
3.2. Posicionament en funció de les característiques tècniques .....	24
3.3. Abreviatures.....	27
3.4. Bibliografia.....	27
<b>ANNEX 1. REGISTRE DE VARIABLES PER A L'ESTUDI DE RESULTATS EN SALUT ...</b>	<b>31</b>

# 1. INTRODUCCIÓ

Aquest document té com a objectiu facilitar la presa de decisions sobre la indicació i seguiment dels fàrmacs biològics per al tractament de l'asma greu: benralizumab, mepolizumab, omalizumab i reslizumab. S'hi inclou també el dupilumab, fàrmac no finançat per a aquesta indicació pel Sistema Nacional de Salut amb data de publicació d'aquesta guia, per la qual cosa no podrà ser indicat a l'ICS fins que no es resolgui l'acord de preu i finançament per a aquest fàrmac.

Els criteris clínics per a la indicació d'aquests tractaments es recull en l'acord del Programa d'harmonització del CatSalut: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacologia/harmonitzacio/informes/\\_compartits/Asma/acord\\_CFT\\_SISCAT\\_omalizumab\\_mepolizumab\\_reslizumab\\_AGNC.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/harmonitzacio/informes/_compartits/Asma/acord_CFT_SISCAT_omalizumab_mepolizumab_reslizumab_AGNC.pdf)

La proposta que es fa en aquest document es basa en el procediment següent:

## 1. Selecció d'un objectiu terapèutic principal

Procés de decisió compartida entre el responsable clínic i pacient. Els objectius terapèutics proposats són:

- Reducció de les exacerbacions.
- Control de la simptomatologia.
- Reducció de la corticoteràpia basal.
- Millora de l'obstrucció bronquial.
- Tractament sinèrgic de l'asma i altres comorbiditats.

## 2. Selecció del fàrmac d'inici

Es proposa una taula de posicionament dels diferents fàrmacs disponibles ordenats segons els resultats obtinguts en els diferents assajos clínics, sobre els diferents objectius terapèutics. En cas de tenir diferents opcions terapèutiques posicionades, es proposa consultar la taula de posicionament dels fàrmacs en funció de les característiques tècniques dels diferents fàrmacs per seleccionar el que sigui més convenient segons aquestes característiques.

## 3. Seguiment dels tractaments

L'efectivitat es valorarà cada 4-6 mesos des de l'inici del tractament, llevat de les exacerbacions, que es valoraran als 12 mesos.

La resposta es valorarà segons els criteris consensuats en aquest document per a cadascun dels objectius. En conseqüència i de forma general, es recomanen les accions següents:

- En el cas de **bona resposta** sobre l'objectiu principal, es recomana mantenir el tractament.
- En cas que se n'obtingui una **resposta parcial**, cal valorar la resta d'objectius per decidir si es manté o es canvia el tractament.
- En el cas d'una **mala resposta**, s'ha de valorar la interrupció del tractament en curs i el possible *switch*, en cas que sigui possible, a un altre anticòs monoclonal.

## 2. OBJECTIUS TERAPÈUTICS

A l'hora de triar un fàrmac biològic per tractar pacients amb asma greu de difícil control i poder valorar si realment existeix una resposta al fàrmac en qüestió, és essencial definir què es pretén assolir amb aquest tractament. És a dir, establir objectius terapèutics.

Aquests objectius terapèutics poden ser inherents a la mateixa malaltia o estar relacionats amb comorbiditats que els pacients també puguin presentar.

El recompte d'eosinòfils en sang, com a biomarcador de resposta T2, s'ha demostrat útil per establir la probabilitat de resposta davant dels fàrmacs anti-IL-5, antireceptor d'IL-5 i anti-IL-13 / IL-4. La determinació de la fracció exhalada d'òxid nítric (FeNO), com a marcador de l'expressió d'IL-13 / IL-4, s'ha demostrat útil per establir la resposta davant dels fàrmacs anti-IL13 / IL-4. La constatació d'atòpia (definida per la presència de prick test positius o IgE específica positiva a pneumoal·lèrgens habituals) és criteri obligatori per prescriure el tractament amb fàrmacs anti-IgE.

L'elecció d'un determinat tractament pot estar condicionada per l'existència o no d'atòpia o els nivells d'eosinòfils en sang o els nivells de FeNO.

### 2.1. Objectius terapèutics inherents a la malaltia

#### a) Exacerbacions

Les exacerbacions són episodis d'empitjorament de la situació basal dels malalts que requereixen modificacions en el tractament. Poden ser d'instauració lenta (en dies o setmanes) o exacerbacions ràpides (en hores). És important identificar-les, ja que les d'instauració lenta (> 80 % de les que acudeixen a urgències) es deuen freqüentment a infeccions respiratòries o a un mal control de la malaltia. Les d'instauració ràpida es deuen a la inhalació d'al·lèrgens o agents tòxics, fàrmacs, aliments o estrès emocional.

La intensitat de les exacerbacions és variable. De vegades cursen amb símptomes greus que poden posar en perill la vida de la persona. En general i de manera simplificada, es considera que una agudització és moderada quan els pacients han requerit l'ús d'esteroides sistèmics per tractar l'exacerbació almenys durant 3 dies a dosis  $\geq 30$  mg/dia. Es considera una exacerbació greu quan s'ha necessitat l'ingrés hospitalari o estada de més d'una nit a urgències, a més del criteri d'ús de corticosteroides sistèmics (CS).

Tenir  $\geq 1$  exacerbació greu anual o tantes de CS per tractar exacerbacions suposa un risc independent de futures exacerbacions. Per tant, la reducció de les exacerbacions disminueix el risc en cada individu. Resulta, doncs, prioritari aconseguir  $< 1$  exacerbació greu i/o una reducció significativa de la taxa d'exacerbacions moderades.

Les exacerbacions són l'objectiu principal en tots els assajos clínics pivotals dels fàrmacs biològics. En aquest sentit, tots ells (omalizumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab i dupilumab) han demostrat reduir les exacerbacions de manera significativa enfront del placebo.



Tenint en compte el risc que representen, l'objectiu terapèutic idoni en aquest sentit hauria de ser l'absència d'exacerbacions (vegeu l'apartat 3.1.1).

### **b) Control de símptomes**

L'asma es considera una malaltia que no té cura i, per tant, l'objectiu essencial és controlar-la. El control de l'asma implica control actual i control futur. El control actual fa referència al fet que els pacients estiguin asimptomàtics, no necessitin medicació de rescat i no tinguin cap limitació en la vida diària. El control futur fa referència a evitar les exacerbacions, evitar la disminució de la funció pulmonar i prevenir possibles efectes adversos del tractament. El primer pas per garantir el control futur és aconseguir el control actual.

Aquí també, tots els fàrmacs biològics de què actualment disposem han demostrat que milloren el control actual de l'asma en relació amb el placebo. L'objectiu terapèutic en aquest sentit hauria de ser tenir un ACT  $\geq 20$  o un ACQ  $\leq 0,75$ , tot i que l'augment de  $\geq 3$  punts en la puntuació de l'ACT respecte al valor inicial hauria de ser també valorat com a rellevant.

### **c) Evitar l'ús de corticoides orals**

Si bé els corticoides orals són un tractament efectiu per a bona part dels pacients amb asma bronquial, els importants efectes adversos que provoquen que la relació benefici/risc sigui clarament desfavorable i que calgui evitar al màxim usar-los en aquests pacients. Així, per exemple, dades recents demostren que un 68 % dels pacients tractats amb corticoides orals poden presentar trastorns digestius, un 42 % obesitat, un 38 % trastorns psiquiàtrics, un 34 % hipertensió arterial, un 16 % osteoporosi, un 15 % hipercolesterolèmia, un 10 % diabetis, un 9 % malalties cardiovasculars, un 9 % cataractes, i més d'un 50 % insuficiència suprarenal, que pot ser greu quan s'intenta retirar-los. Aquests efectes es produeixen tant si s'administren a dosis fixes diàries com si s'administren de forma cíclica en un context d'exacerbacions. Recentment s'ha evidenciat que el risc de patir qualsevol d'aquests efectes, comparant aquells asmàtics que prenen corticoides a una dosi diària inferior a 2,5 mg amb aquells que no en prenen, és de 3 vegades més. Si es compara aquells que prenen més de 2,5 mg amb aquells que en prenen menys de 2,5 mg, el risc és 4,56 vegades superior, però si es comparen els que en prenen més de 2,5 mg/dia amb els qui no en prenen, el risc augmenta a 13,69. El mateix passa, i amb dades potser encara més alarmants, quan s'administren de forma cíclica. Així, aquells asmàtics que fan d'1-3 cicles/any tenen 4,47 vegades més risc de presentar efectes adversos en relació amb aquells que no fan cap cicle. Els que en fan més de 4, comparats amb els que en fan d'1-3, tenen un risc de 5,15 i en els qui en fan més de 4, comparats amb els que no en fan cap, el risc augmenta fins a 23,05.

De nou, l'objectiu terapèutic seria que el malalt no prengués corticoides de forma fixa i evitar fer-ne ús cíclic amb el control de les exacerbacions. La reducció de l'ús de corticoides orals tant fixes com cíclics a  $\leq 50$  % de la taxa anual prèvia també podria ser contemplada com a resposta parcial.

### **d) Millorar l'obstrucció bronquial**

La millora de l'obstrucció bronquial, a partir de valorar la millora en el FEV1, també és un fet transcendent. El FEV1, per si mateix i independentment de la malaltia de base, és un marcador de supervivència. Per tant, evitar que disminueixi i intentar que estigui sempre tan

elevat com sigui possible és un objectiu terapèutic en el tractament de qualsevol malaltia respiratòria. En el cas concret de l'asma, independentment de temes de supervivència en relació amb valors de FEV1, s'ha comprovat que hi ha una estreta relació entre disminució de FEV1 i més exacerbacions i disminució de FEV1 i més símptomes. Aquestes interrelacions condicionen la possibilitat d'entrar en un cercle viciós on cada vegada pot ser més difícil el control simptomàtic, es poden presentar més exacerbacions, pot disminuir cada cop més el FEV1 i, per tant, limitar no sols la qualitat de vida dels pacients, sinó també la seva supervivència.

Si bé tots els fàrmacs objecte d'aquest posicionament sembla que poden millorar en major o menor mesura el FEV1, els que clarament han demostrat aquesta propietat són el benralizumab i el reslizumab. El dupilumab també ha demostrat una clara eficàcia en la millora del FEV1.

L'objectiu terapèutic, en aquest sentit, seria assolir un FEV1 amb valors dins de la normalitat (80 %) i evitar que baixi.

## 2.2. Objectius terapèutics associats a comorbiditats

L'objectiu terapèutic en aquest sentit seria el control de totes aquelles comorbiditats que poden empitjorar l'evolució de l'asma. Així, seria recomanable fer servir en cada situació un mateix fàrmac biològic que permetés el control de l'asma i de la comorbiditat.

### a) Rinitis al·lèrgica (RA)

Múltiples estudis han demostrat l'associació entre rinitis i asma. La prevalença de rinitis al·lèrgica en pacients amb asma és més alta que en la població general. També s'ha objectivat un increment paral·lel en la prevalença d'asma i rinitis a Espanya.

S'ha demostrat que la rinitis pot ser un factor de risc per a les aguditzacions de l'asma i que està relacionada amb un empitjorament del control de la malaltia i dels seus símptomes, i amb un augment del consum dels recursos sanitaris.

### b) Rinosinusitis crònica amb poliposi nasal

S'ha descrit una forta associació entre la rinosinusitis crònica (RSC) i l'asma, amb una prevalença més alta de RSC i poliposi nasal (RSCPN+) en pacients amb asma en comparació amb la població general (7 % vs 4 %) i la presència d'asma en fins a un 45 % de pacients amb RSCPN+.

En pacients amb RSC s'ha demostrat un risc 3,48 vegades superior de patir asma. El fenotip clínic dels pacients amb asma i RSCPN+ es caracteritza per un inici a l'edat adulta, un augment del risc d'exacerbacions, major gravetat i pitjor control, major nombre de cirurgies sinonasals i una qualitat de vida més pobre.

### c) Idiosincràsia en AINEs

La malaltia respiratòria exacerbada per aspirina (EREA) és un fenotip clínic que es presenta com una tríada que inclou l'asma greu, la poliposi nasal i la intolerància als antiinflamatoris no esteroidals (AINEs), i condiciona una major gravetat i un pitjor pronòstic de la malaltia.

Les reaccions per AINEs es produeixen entre 30 minuts i 3 hores després de la seva ingesta i es presenten com un empitjorament sobtat de l'asma i la congestió nasal en un 20-40 % dels adults que pateixen asma o RSC amb poliposi nasal.

Una revisió sistemàtica de la literatura estima que la prevalença d'EREA és del 7 % en l'asma de l'adult.

Són necessaris estudis controlats doble cec per avaluar específicament l'efecte dels fàrmacs biològics aprovats per l'asma en el fenotip específic d'EREA.

#### **d) Dermatitis atòpica (DA)**

L'asma al·lèrgic sovint conviu amb d'altres afeccions al·lèrgiques que comparteixen un mateix mecanisme fisiopatològic inflamatori subjacent i que poden influir en el control i la gravetat de l'asma.

Es considera que la dermatitis atòpica, la rinitis al·lèrgica i l'asma formen la tríada de les malalties atòpiques.

La dermatitis atòpica és un dels trastorns al·lèrgics de la pell en nens més freqüents, amb una prevalença de fins a un 24 % en països desenvolupats.

S'ha estimat que aproximadament un terç dels pacients joves amb DA desenvolupa asma, i s'ha demostrat una relació significativa entre la gravetat de la DA i l'asma bronquial.

Actualment, dupilumab és l'únic tractament biològic amb una evidència robusta d'eficàcia en la dermatitis atòpica.

#### **e) Al·lèrgies alimentàries**

L'al·lèrgia alimentària afecta un 1-3 % població general i, en nens menors de 3 anys, la prevalença pot arribar fins al 8 %. Els aliments que hi estan implicats més freqüentment inclouen la llet de vaca, els ous, la fruita seca, la soja, el blat, el peix i el marisc.

Els nens amb asma i al·lèrgia a aliments tenen més risc de tenir reaccions anafilàctiques, que poden arribar a ser fatals, particularment si el seu asma no està controlat.

L'eficàcia de l'omalizumab en el tractament de l'al·lèrgia a aliments s'ha avaluat com a monoteràpia en assajos fase 2 en al·lèrgia al cacauet i com a teràpia adjuvant en induccions de tolerància oral amb aliments (principalment llet, ou i cacauet) amb millores clíniques significatives.

#### **f) Urticària**

La urticària crònica és una malaltia amb una prevalença estimada del 0,6 % en la població espanyola. Cursa amb l'aparició de lesions urticariformes més de dos dies a la setmana durant més de 6 setmanes consecutives, circumstància que condiciona una afectació molt important de la qualitat de vida.

Omalizumab és l'únic tractament biològic aprovat fins avui dia en la urticària crònica que no respon al tractament amb antihistamínics en pacients de més de 12 anys.

#### **g) Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)**

L'asma bronquial i la MPOC són dues de les malalties respiratòries cròniques més freqüents en el nostre entorn. Poden arribar a afectar entre un 6 % i un 9 % de la població

adulta, respectivament. En aquest context, no és infreqüent que puguin afectar simultàniament un mateix individu: és el que alguns autors anomenen ACO/ACOS. L'associació d'aquestes dues malalties confereix especial gravetat en aquests pacients, més dificultat de control de símptomes, més possibilitats d'exacerbacions, més disminució del FEV1 i més possibilitats de necessitar corticoides orals.

L'únic fàrmac que s'ha mostrat eficaç en el tractament d'aquests pacients és el mepolizumab. Dos estudis amb benralizumab no han demostrat eficàcia, tot i que han suggerit que en el subgrup de pacients amb FEV1 més baix, més de tres exacerbacions/any i prova broncodilatadora positiva, podria ser útil.

## **h) Bronquièctasis**

Les bronquièctasis són una altra de les patologies cròniques més freqüents en pneumologia. Per tant, l'associació entre les dues entitats també pot ser freqüent. De totes maneres, la situació en aquest cas és més complexa, en el sentit que la mateixa asma pot causar bronquièctasis. Si bé els estudis que hi ha en aquest sentit són molt limitats, sí que sembla que fins a un 50 % dels pacients que tenen asma greu poden desenvolupar bronquièctasis. L'aparició d'aquestes, com també passa amb la disminució del FEV1, s'associa a empitjorament simptomàtic, més dificultat per controlar símptomes, més exacerbacions i més ús de corticoides orals.

No hi ha estudis que determinin si aquests fàrmacs poden influir o no en l'aparició de bronquièctasis, ni si un cop instaurats poden millorar el pronòstic d'aquests pacients. Tan sols el mepolizumab, en 4 pacients amb aquestes característiques, va demostrar certa eficàcia.

## **i) Aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica**

Aquesta és una situació greu que combina, entre altres, l'associació d'asma greu, bronquièctasis, infiltrats pulmonars, alts nivells d'IgE i eosinòfils i sensibilització a *Aspergillus*. En casos greus, l'únic tractament que s'ha demostrat eficaç són els corticoides orals a altes dosis. Hi ha alguns casos documentats, i fins i tot una revisió sistemàtica, que recomanaria que omalizumab podria ser útil en aquests pacients.

## **j) Granulomatosi eosinofílica amb poliangiïtis (Churg-Strauss)**

Es tracta d'una vasculitis que també combina asma, infiltrats pulmonars i alts nivells d'eosinòfils, entre altres manifestacions.

Un estudi recent demostra que dosis de mepolizumab de 300 mg/mes poden ser útils per controlar aquesta entitat. Un assaig clínic pivotal de 10 pacients apunta que el benralizumab també podria ser útil.

## **k) Esofagitis eosinofílica**

Es tracta d'una malaltia inflamatòria esofàgica de causa desconeguda que cursa sobretot amb disfàgia i piroisi. L'objectiu dels diferents tractaments és reduir els símptomes i els eosinòfils en la biòpsia esofàgica, fet que moltes vegades només poden aconseguir amb l'administració de corticoides orals.

No hi ha, de moment, cap fàrmac biològic que tingui la indicació però s'estan iniciant estudis pivotals fase 3 amb benralizumab i dupilumab.

### 2.3. Gestació

Fins a un 20 % de les asmàtiques embarassades pateixen exacerbacions de la malaltia i un 6 % necessita ingrés hospitalari per agudització greu. Aquestes xifres empitjoren en les pacients amb asma persistent greu, en què fins a un 50 % pot patir una exacerbació.

L'objectiu durant l'embaràs ha de ser mantenir un bon control de la malaltia, atès que el mal control de l'asma està associat a prematuritat, baix pes en el moment de néixer, increment de la mortalitat perinatal i més risc de preeclàmpsia en la mare.

Pràcticament tots els medicaments emprats en el tractament de l'asma travessen la placenta, però els avantatges de tractar l'asma durant l'embaràs supera els inconvenients potencials de l'ús de la medicació.

Un estudi prospectiu de registre d'embaràs (estudi EXPECT) en 250 dones embarassades amb asma exposades a omalizumab va mostrar que la prevalença d'anomalies congènites majors va ser similar a la de la població control. Així, i com consta a la fitxa tècnica, «si és clínicament necessari, l'ús d'omalizumab podria ser considerat durant l'embaràs».

### 2.4. Edat

De cara a la prescripció dels tractaments biològics, s'haurà de tenir present l'edat de cada pacient. Així:

- Omalizumab i mepolizumab:  $\geq 6$  anys
- Dupilumab:  $\geq 12$  anys
- Benralizumab i reslizumab:  $\geq 18$  anys

### 2.5. Facilitat d'administració i preferències dels pacients

Omalizumab, mepolizumab, benralizumab i dupilumab s'administren per via subcutània, i reslizumab per via intravenosa.

La freqüència d'administració és de cada 2-4 setmanes per a omalizumab, cada 4 setmanes per a mepolizumab i reslizumab, cada 8 setmanes per a benralizumab a partir de la tercera dosi (les tres primeres dosis s'administren cada 4 setmanes) i cada 2 setmanes per a dupilumab.

L'administració d'omalizumab, mepolizumab, benralizumab i dupilumab pot fer-se de forma domiciliària, pels pacients mateixos. A partir de la quarta dosi en pacients sense antecedents d'anafilaxi en el cas de l'omalizumab i des del primer moment en la resta dels fàrmacs, encara que s'acorda que —per tal d'unificar criteris, evitar aparició d'anafilaxis tardana i garantir la correcta administració per part dels pacients— tots ells s'administraran de forma domiciliària després de la tercera dosi.

## 3. POSICIONAMENT DELS FÀRMACS BIOLÒGICS DE L'ASMA

### 3.1. Posicionament per objectius terapèutics

#### 3.1.1. Reducció de les exacerbacions<sup>1,2,3,4,5,6,18</sup>

En els assajos pivotals dels fàrmacs biològics (utilitzant la dosi comercialitzada) s'ha descrit una reducció d'exacerbacions moderades-greus de la manera següent:

- **Omalizumab:** En l'assaig clínic INNOVATE, la variable de valoració principal va ser la taxa d'exacerbacions moderades-greus a les 28 setmanes de tractament. Es va observar una disminució del 50 % d'exacerbacions moderades-greus. En l'assaig clínic fase III comparat amb placebo, omalizumab va demostrar una reducció del 58 % d'exacerbacions rellevants a les 28 setmanes.
- **Mepolizumab:** En l'assaig clínic fase III MENSA (NCT01691521), la variable de valoració principal va ser la freqüència d'exacerbacions en la setmana 32. Com a resultat, s'observa una reducció global d'exacerbacions del 53 % enfront de placebo, amb un 61 % de reducció de les exacerbacions greus. La reducció d'exacerbacions arriba fins al 61 % i al 73 % en pacients amb eosinofília de  $\geq 300$  i  $\geq 500$  cel/uL, respectivament.
- **Benralizumab:** En els assajos clínics fase III CALIMA i SIROCCO, la variable principal va ser la taxa anual d'exacerbacions asmàtiques clínicament significatives. En els estudis es descriu una reducció entre el 28 % i el 51 % en el percentatge d'exacerbacions moderades-greus davant placebo a las 56 setmanes de tractament en pacients amb eosinofília  $\geq 300$  cel/uL.
- **Reslizumab:** Es van realitzar dos assajos clínics aleatoritzats, doble-cec i controlats amb placebo (NCT01287039 (Estudi 1) i NCT01285323 (Estudi 2) en els quals la variable principal era la freqüència d'exacerbacions moderades-greus a las 52 setmanes d'ús. La reducció observada va ser del 50 % i del 59 %, respectivament, enfront de placebo en pacients amb nivells d'eosinofília  $\geq 400$  cel/uL.
- **Dupilumab:** En l'assaig clínic fase III QUEST (NCT02414854) es va analitzar la taxa per anys de les exacerbacions moderades-greus amb les 2 dosis de dupilumab (200 mg i 300 mg cada 2 setmanes). La reducció de la taxa d'exacerbacions va ser de 47,7 % i 46 % enfront del placebo. En els pacients amb eosinofília  $\geq 300$  cel/uL, la reducció va ser del 65,8 %, i del 67,4 % davant de placebo per a la dosi de 200 g i 300 mg cada dues setmanes, respectivament.

En general, la resposta al tractament biològic en el control d'exacerbacions es podria considerar de la manera següent:

- **Bona resposta:** 75-100 % de reducció d'exacerbacions moderades-greus.
- **Resposta parcial:** 50-74 % de reducció d'exacerbacions moderades-greus.
- **Mala resposta:** < 50 % de reducció d'exacerbacions moderades-greus.

En concret, i a partir del nombre d'exacerbacions/any, la valoració es podria fer mitjançant els criteris apuntats a la taula 1.

**Taula 1: Valoració de la resposta al tractament en funció del nombre d'exacerbacions prèvies.**

Nombre d'exacerbacions prèvies	75 % Bona resposta	50-74 % Resposta parcial	<50 % Mala resposta
8	≤ 2	3-4	≥ 5
7	≤ 2	3	≥ 4
6	≤ 1	2-3	≥ 4
5	≤ 1	2	≥ 3
4	≤ 1	2	≥ 3
3	0	1	≥ 2
2	0	1	≥ 2

### 3.1.2. Control de l'asma<sup>7,8,9,10</sup>

En general tots els Ac monoclonals disponibles han demostrat en els respectius estudis una millora significativa equiparable, tant en el control de l'asma com en la qualitat de vida dels pacients. Per avaluar aquest aspecte clínic, els qüestionaris validats més emprats són el test de control de l'asma (ACT) i el qüestionari de control de l'asma (ACQ). El primer fa referència al control en les darreres 4 setmanes, i el segon en l'última setmana, a banda d'incloure paràmetres espiromètrics.

L'ACT té més acceptació en la pràctica clínica diària, amb uns punts de tall que determinen un nivell de puntuació que mostra una acceptable correlació amb el grau de control de l'asma (vegeu taula 2). No obstant això, l'esmentada correlació perd valor en les puntuacions que indiquen un mal control de l'asma. En aquest cas, és important reforçar l'avaluació amb altres paràmetres de control coneguts (exacerbacions, FEV1, FENO, etc.).

**Taula 2: Test de control de l'asma (ACT).**

Puntuació del qüestionari ACT	Nivell de control
20 - 25	Bon control
16 - 19	Control parcial
≤ 15	Mal control

Per avaluar la resposta clínica als Ac monoclonals en general, mitjançant el qüestionari ACT i en relació amb un nivell d'evidència basat principalment en l'opinió d'experts, es proposa la taula de valoració següent (vegeu taula 3).

**Taula 3: Avaluació de la resposta als Ac monoclonals per al control de l'asma.**

Avaluació del qüestionari ACT després de l'inici del biològic	Variació de la puntuació ACT respecte a l'inici del biològic	Canvia el nivell de control de l'asma?	Valoració de la resposta*
ACT ≥ 20	ACT ≥ 3 punts	No aplica	Bona resposta
	ACT < 3 punts	No aplica	Bona resposta
16 < ACT < 20	ACT ≥ 3 punts	Sí	Bona resposta
		No	Resposta parcial
	ACT < 3 punts	Sí	Resposta parcial
		No	Mala resposta
ACT ≤ 15	ACT ≥ 3 punts	No aplica	Resposta parcial
	ACT < 3 punts	No aplica	Mala resposta

\*Valorar la resposta al cap de 4-6 mesos de l'inici del tractament.

### 3.1.3. Requeriments de corticoteràpia basal<sup>11,12,13,14,15,16</sup>

La *Guia espanyola per al maneig de l'asma* (GEMA) recomana reservar els CSO com a tractament de manteniment, com a últim recurs, en aquells pacients en els quals l'asma contínui no controlada, malgrat que s'utilitzin dosis altes de corticosteroides inhalats (CIh) i un agonista beta de llarga durada (LABA), associats a altres fàrmacs de manteniment (antagonistes del receptor dels leucotriens (ARLT), tiotropi, teofil·lina, anticossos monoclonals) (esglaió 6 de tractament).

El seu ús hauria de ser sempre a la dosi més baixa eficaç i durant el mínim temps possible, ja que poden associar-se a efectes adversos, que en ocasions poden ser greus. Aquests efectes es poden produir tant si s'administren a dosis fixes diàries, com si s'administren de forma cíclica en el context d'exacerbacions.

S'ha demostrat que el fet de rebre CSO > 4 cicles/any o bé > 30 dies/any augmenta el risc de patir aquests efectes adversos.

Fins a un 93 % dels pacients amb asma greu poden presentar algun efecte secundari degut als CSO. Aquests efectes secundaris poden ser: dispèpsia, obesitat, insuficiència suprarenal, trastorns psiquiàtrics, hipertensió arterial, osteoporosi, hipercolesterolèmia, diabetis, malalties cardiovasculars i/o cataractes. En els pacients amb ús de CSO fixos o cíclics freqüents, caldria aplicar mesures de prevenció o de tractament dels possibles efectes adversos.



Alguns dels fàrmacs biològics dels quals disposem actualment tenen estudis dirigits a valorar la seva eficàcia en la reducció i/o retirada de CSO:

- **Omalizumab (INNOVATE).** Ha demostrat la seva efectivitat principalment en la reducció de CSO durant les exacerbacions (cíclics), però també dels CSO fixos en estudis en vida real (retirada en el 20 % i reducció en el 30 %).
- **Mepolizumab (estudi SIRIUS).** Demuestra que pot reduir la dosi de CSO més d'un 50 % en el 54 % dels pacients, i la seva retirada en un 14 %.
- **Benralizumab (estudi ZONDA).** Demuestra que pot reduir la dosi de CSO més d'un 50 % en el 66 % dels pacients, i la seva retirada en un 53 %.
- **Dupilumab (estudi VENTURE).** Demuestra que pot reduir la dosi de CSO més d'un 50 % en més del 80 % dels pacients, i la seva retirada en més del 50 %.

Per tant, en el cas de l'ús dels CSO fixos, es podria considerar la valoració en funció de les reduccions de dosi tal com es mostra a la taula 4.

**Taula 4: Valoració de la resposta al tractament en funció del percentatge de reducció de la dosi de corticosteroides orals de manteniment.**

Variació de la dosi CE orals fixos respecte a la dosi inicial	Valoració de la resposta
Supressió completa (reducció 100 %)	Bona resposta
Reducció ≥ 50 %	Resposta parcial
Reducció ≤ 50 %	Mala resposta

El temps necessari per valorar si hi ha resposta, en el cas de l'ús de GC orals fixos, podria ser als 4-6 mesos des de l'inici del tractament, mentre que en el cas de l'ús de GC orals cíclics (durant exacerbacions), hauria de ser de 12 mesos.

### 3.1.4. Millora de l'obstrucció bronquial<sup>17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28</sup>

En els assajos pivotals dels fàrmacs biològics, s'ha descrit la millora del funcionalisme pulmonar de la manera següent:

- **Omalizumab:** L'efecte de l'omalizumab en el FEV1 no és constant entre els assajos clínics publicats, i en molts casos no s'observen diferències importants en aquest criteri de valoració en comparació amb el placebo. 7 assajos clínics doble cec, aleatoritzats i controlats amb placebo, fase III en més grans de 12 anys: INNOVATE, ETOPA, SOLAR, Estudi 008, Estudi 009 (variable principal: reducció d'exacerbacions), Estudi 011 (reducció de la dosi de CIh) i un estudi IA-05 en població pediàtrica de 6 a 12 anys (variable principal: reducció d'exacerbacions). Un metanàlisi de 25 assajos clínics en què es valorava l'omalizumab enfront de placebo en pacients amb asma no es varen observar diferències estadísticament significatives en el FEV1.
- **Mepolizumab:** En l'assaig clínic MENSA fase III (NCT01691521), en la setmana 32 s'observa un augment del valor mitjà des del valor inicial de FEV1 de 100 ml davant de place-

bo en la dosi de 100 mg SC ( $P = 0,03$ ). S'avalua com a variable secundària. Aquesta millora del FEV1 es manté en els estudis d'extensió COSMO i fins i tot en el COSMEX en pacients amb asma eosinofílica més greu.

- **Reslizumab:** Es van realitzar tres assajos clínics aleatoritzats, doble-cec i controlats amb placebo (estudi I, II, III). En els dos primers la variable principal era la freqüència d'exacerbacions durant el període d'estudi (tot i que de manera secundària s'avaluava també la millora de FEV1), i en el tercer la millora del FEV1 des de l'inici fins a la setmana 16. En els dos primers s'observa una millora de FEV1 de 117 ml en la setmana 16 i 110 ml en la setmana 52 ( $P > 0,0001$ ). En l'estudi III s'observa un increment de 160 ml en el grup tractat en la setmana 16 enfront del placebo ( $p = 0,0018$ ). Les millores en el FEV1 s'observen ja a partir de la setmana 4 des de l'inici del tractament.
- **Benralizumab:** En els assajos clínics SIROCCO (estudi I) i CALIMA (estudi II) la variable principal era la taxa anual d'exacerbacions asmàtiques clínicament significatives però també s'avaluava com a variable secundària el canvi en la mitjana de FEV1. S'observa una millora de FEV1 respecte a l'inici de 159 ml ( $p 0.001$ ) en l'assaig clínic I, i de 116 ml ( $p 0,010$ ) en l'assaig clínic II ja observables a la setmana 4 i que es mantenen durant tot el període de seguiment. La millora de FEV1 era més marcada en els pacients que presentaven 3 o més exacerbacions l'any previ. Aquestes millores de FEV1 es mantenen en l'estudi d'extensió BORA de 2 anys de seguiment.
- **Dupilumab:** En una fase 2b dosi/resposta de dupilumab (DRI12544) es valora com a variable principal del valor absolut de FEV1 des de l'inici fins a la setmana 12. S'observa una mitjana de millora de 200 ml a la setmana 12 i ja observable a la setmana 2 i que es manté durant el període de seguiment. En el QUEST estudi d'eficàcia i seguretat fase III s'analitzen com a variables principals la taxa anual d'exacerbacions i el canvi del valor de FEV1 des de l'inici a la setmana 12 i s'observa una millora de 140 ml ( $p < 0,0001$ ) ja observable en la setmana 2. En l'estudi VENTURE d'efecte estalviador de corticoides també es veu que tot i la reducció de la dosi d'OCS s'observa una millora del FEV1 (mitjana de 220 ml) en la setmana 24 i ja observable a l'inici del tractament. Els resultats de l'estudi TRAVERSE d'extensió dona suport a un efecte a llarg termini de la millora de la funció pulmonar.

L'objectiu terapèutic que s'ha d'assolir sobre la FEV1 és aconseguir una funció respiratòria normal ( $FEV1 > 80\%$ ).

Una millora  $>$  de 100 ml de FEV1 respecte al valor basal, generalment, es considera una millora significativa.

La resposta al tractament biològic en la millora de la funció pulmonar es podria considerar de la manera següent:

- Bona resposta: FEV1 normal ( $> 80\%$  del valor teòric).
- Resposta parcial: millora  $\geq 100$  ml.
- Mala resposta:  $< 100$  ml.

### 3.1.5. Sinèrgia per tractament de les comorbiditats<sup>29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48</sup>

#### a) Rinosinusitis crònica amb poliposi nasal

Fins avui, dupilumab i omalizumab són els únics tractaments biològics aprovats per a la RSCP amb poliposi nasal.

- **Dupilumab**

Està indicat com a tractament addicional als corticosteroides intranasals per al tractament d'adults amb RSCP greu per als quals la teràpia amb corticosteroides sistèmics i/o cirurgia no proporciona un control adequat de la malaltia.

Aquesta indicació està basada en els resultats de dos assajos clínics fase 3: LIBERTY NP SINUS-24 i LIBERTY NP SINUS-52, que van incloure 724 pacients amb RSCP refractària i avaluaren l'eficàcia de dupilumab 300 mg sc cada 2 o 4 setmanes durant 24 o 52 setmanes, respectivament. Ambdós estudis van observar una millora significativa respecte al placebo en les variables principals d'eficàcia: *polyp nasal score* 2.06; 95 % CI: -2.43 per a -1.69 a LIBERTY-24; -1,80; 95 % CI: -2.10 per a -1.51 a LIBERTY-52) i *nasal congestion score* -0,89; 95 % CI: -1,07 per a -0,71 a LIBERTY-24; -0,87; 95 % CI: -1,03 per a -0,71 a LIBERTY-52). L'anàlisi agrupada dels resultats va mostrar una reducció del 76 % en l'ús de corticoides sistèmics i en la cirurgia nasal en el grup tractat amb dupilumab.

- **Omalizumab**

Omalizumab està indicat com a tractament addicional als corticosteroides intranasals per tractar pacients adults (més de 18 anys) amb RSCP greu per als quals la teràpia amb corticosteroides intranasals no proporciona un control adequat de la malaltia.

La seguretat i l'eficàcia de l'omalizumab en el tractament de la RSCP s'ha avaluat en dos assaigs clínics de fase 3: POLYP 1 (n = 138) i POLYP 2 (n = 127). En ambdós estudis, omalizumab va assolir els objectius principals d'eficàcia. Els canvis mitjans en la setmana 24 respecte al basal per omalizumab versus placebo van ser els següents: NPS (*polyp nasal score*), -1,08 versus 0,06 (P < 0,0001) i -0,90 enfront de -0,31 (P = 0,0140); puntuació de congestió nasal, -0,89 enfront de -0,35 (P = 0,0004) i -0,70 enfront de -0,20 (P = 0,0017); i puntuació SNOT-22, -24,7 enfront de -8,6 (P < 0,001) i -21,6 enfront de -6,6 (P < 0,001). Actualment hi ha en curs un estudi d'extensió obert amb participants que van completar els estudis de fase 3 (NCT03478930).

- **Mepolizumab**

El resultat inicials d'un assaig clínic fase 3 (SYNAPSE) que avalua l'eficàcia de mepolizumab com a tractament complementari dels corticoides intranasals i la cirurgia en la poliposi nasal bilateral han estat publicats recentment. El tractament amb mepolizumab 100 mg sc cada 4 setmanes durant 52 setmanes va produir una millora significativa respecte al placebo en la mida dels pòlips mesurats per endoscòpia (0,73 punts) i de l'obstrucció nasal (millora > 3 punts EVA obstrucció nasal). Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr 16:S2213-2600(21)00097-7.

- **Benralizumab**

En l'actualitat hi ha dos assajos clínics fase 3, OSTRO (NCT03401229) i ORCHID (NCT04157335) ja finalitzats i amb els resultats pendents de publicació, on s'avalua l'eficàcia del tractament de la RSCP amb benralizumab.

**b) Idisosincràsia en AINEs****• Omalizumab**

En sèries de casos de pacients amb malaltia respiratòria exacerbada per àcid acetilsalicilic (EREA) omalizumab ha demostrat ser eficaç en la millora del control de l'asma i de la poliposi nasal, per un mecanisme relacionat amb una inhibició de l'activitat de mastòcits i basòfils i la reducció en producció de leucotriens. A més, hi ha casos descrits en què omalizumab ha permès realitzar amb èxit dessensibilitzacions a àcid acetilsalicilic (AAS) en pacients amb EREA.

Recentment s'han publicat els resultats d'un assaig aleatoritzat i controlat amb placebo en una mostra petita d'adults (n 16) amb malaltia respiratòria exacerbada per aspirina. Després de tres mesos de tractament amb omalizumab, 10 dels pacients (62,5%) van desenvolupar tolerància a l'AAS a una dosi acumulada de 930 mg ( $p < 0,001$ ).

No hi ha estudis controlats per avaluar específicament l'efecte de la resta de fàrmacs biològics aprovats per a l'asma en el fenotip específic d'EREA. Hi ha evidència preliminar de l'eficàcia de dupilumab en la millora del control de l'asma, la funció pulmonar i la poliposi nasal en pacients amb EREA. Amb mepolizumab, un estudi retrospectiu que analitza els efectes del tractament en una cohort de 22 pacients amb EREA va mostrar millora de la congestió nasal, l'anòsmia i el control de l'asma. Tanmateix, s'ha descrit algun cas en què el tractament amb mepolizumab ha permès realitzar una dessensibilització a l'aspirina.

**c) Dermatitis atòpica**

Actualment, dupilumab es l'únic tractament biològic indicat per al tractament de la dermatitis atòpica moderada o greu en adults i adolescents a partir de 12 anys.

**d) Al·lèrgies alimentàries****• Omalizumab**

L'eficàcia de l'omalizumab en el tractament de l'al·lèrgia a aliments s'ha avaluat com a monoteràpia en assajos fase 2 en al·lèrgia al cacauet i com a teràpia adjuvant en induccions de tolerància oral amb aliments (principalment llet, ou i cacauet) amb millories clíniques significatives.

Actualment s'ha iniciat (fase de reclutament) un assaig multicèntric doble cec i controlat amb placebo amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia d'omalizumab com a monoteràpia i en combinació amb inducció de tolerància oral amb múltiples aliments (NCT03881696).

**• Dupilumab**

En el moment actual hi ha dos assajos fase 2 en marxa que avaluen l'eficàcia de dupilumab en al·lèrgia alimentària. Un estudi avalua el dupilumab com a monoteràpia (NCT03793608), mentre que l'altre ho fa com a teràpia complementària en la inducció de tolerància oral al cacauet (NCT03682770).

**e) Urticària**

Omalizumab es l'únic tractament biològic aprovat fins avui en la urticària crònica que no respon al tractament amb antihistamínics en pacients de més de 12 anys.

**f) Malaltia pulmonar obstructiva crònica**

- **Mepolizumab:** és el fàrmac biològic més estudiat en aquesta indicació. Dos assajos clínics (METRO i METREX) han demostrat la reducció d'exacerbacions, concretament un increment del temps fins a la propera exacerbació i milloria en el FEV1, qualitat de vida

(SGRQ i CAT). Els estudis inclouen pacients amb recompte d'eosinòfils a partir de 150 cels/mm<sup>3</sup>. Una revisió conjunta dels dos estudis arriba a la mateixa conclusió però amb més significació quan el nivell d'eosinòfils és superior a 300 cels/mm<sup>3</sup>.

- **Benralizumab:** dos assajos clínics (GALATHEA, TERRANOVA), no han demostrat eficàcia en MPOC. No obstant això, una subanàlisi conjunta dels dos, mostra que en aquells individus amb FEV1 més baix, amb més de 3 exacerbacions l'any i amb prova broncodilatadora positiva, podria ser beneficiós. En aquest sentit, hi ha actualment un assaig clínic en marxa per confirmar aquesta troballa (RESOLUTE- NCT04053634).
- **Omalizumab:** l'estudi de Prospero, estudi en vida real en població asmàtica, sembla posar de manifest que el tractament també és efectiu en aquells pacients que fumen i que podrien tenir un component de MPOC. És una dada indirecta.

No hi ha estudis amb reslizumab ni dupilumab.

#### g) Granulomatosi eosinofílica amb poliangiïtis (Churg Strauss)

- **Mepolizumab:** un assaig clínic i dues revisions sistemàtiques n'avalen l'ús a una dosi de 300 mg/mes en aquests pacients, sobretot si són corticodependents, i la primera finalitat és reduir la dosi de corticoides orals.
- **Benralizumab:** un assaig clínic pilot en 10 pacients ha demostrat que és eficaç per reduir exacerbacions i la dosi de corticoides orals. Hi ha cassos clínics individuals que recolzen el canvi de mepolizumab a benralizumab quan el primer no es demostra eficaç.
- **Reslizumab:** un estudi descriptiu retrospectiu amb 9 pacients demostra que també pot ser útil.
- **Dupilumab.** Només hi ha un estudi en dos casos pediàtrics.
- **Omalizumab.** Hi ha dos estudis amb 18 i 17 pacients retrospectius descriptius que recolzen la seva utilitat. No obstant això, hi ha diversos estudis de casos puntuals que plantegen el dubte de si, com passa amb el montelukast, l'omalizumab pot induir o posar de manifest una vasculitis de Churg–Strauss oculta. Aquest és un punt que en aquests moments està en discussió.

#### h) Aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica extrínseca (ABPA)

- **Omalizumab:** Hi ha suficient bibliografia que recolza l'ús d'omalizumab en l'ABPA.

Tant de benralizumab com de mepolizumab i de dupilumab hi ha cassos clínics aïllats que demostren que aquests fàrmacs també poden ser útils. En aquesta entitat s'han descrit casos en què la combinació de, bàsicament, omalizumab o mepolizumab/benralizumab pot ser de gran utilitat.

### 3.1.6. Taula de posicionament per objectius principals

Asma greu no controlat (adults)	Exacerbacions	Corticoides	Control de símptomes	FEV1
<b>T2 al·lèrgic</b>				
<i>Eosinofílic</i>	Omalizumab*	Igual que el tractament T2 eosinofílic	Omalizumab*	Igual que el tractament T2 eosinofílic
<i>No eosinofílic</i>				
FeNO** < 25	Omalizumab	Omalizumab	Omalizumab	Omalizumab
FeNO** > 25	Dupilumab+/ Omalizumab***	Dupilumab+ Omalizumab	Dupilumab+/ Omalizumab***	Dupilumab+ Omalizumab
<b>T2 eosinofílic</b>				
150-300	Mepolizumab Dupilumab+	Dupilumab+ Mepolizumab	Dupilumab+/ Mepolizumab***	Dupilumab+ Mepolizumab
> 300	Dupilumab+ Benralizumab Mepolizumab Reslizumab	Benralizumab Dupilumab+ Mepolizumab Reslizumab	Benralizumab/ Dupilumab+/ Mepolizumab / Reslizumab***	Benralizumab Dupilumab+ Reslizumab Mepolizumab
<b>No T2</b>				
Si FeNO** > 25	Dupilumab+	Dupilumab+	Dupilumab+	Dupilumab+

\*Si el tractament amb omalizumab no és efectiu, s'ha de valorar el tractament indicat per a l'asma T2 eosinofílic / \*\*Fracció exhalada d'òxid nítric / \*\*\* Ordre alfabètic.

No hi ha estudis comparatius directes entre els diferents fàrmacs. L'ordenació dels fàrmacs en la taula es fa a partir de resultats publicats en assajos clínics amb dissenys i poblacions diferents. Els fàrmacs s'han ordenat per consens dels autors segons els resultats d'eficàcia obtinguts sobre l'objectiu terapèutic que es valora. Els fàrmacs amb eficàcia similar s'han ordenat en la mateixa línia per ordre alfabètic.

FEV1: flux espiratori forçat al 1r segon.

+ Dupilumab fàrmac no està finançat per a aquesta indicació pel Sistema Nacional de Salut amb data de publicació d'aquesta guia, per la qual cosa no podrà ser indicat a l'ICS fins que no hi hagi acord de preu i finançament.

### 3.1.7. Taula de posicionament per comorbiditats

**Taula 6: Posicionament dels fàrmacs en funció d'altres comorbiditats**

Comorbiditat	Biològic per ordre
Rinosinusitis + poliposi	Dupilumab+
	Omalizumab
	Benralizumab/Mepolizumab***
Idiosincràsia en AINEs	Omalizumab
	Dupilumab+/Mepolizumab***
Dermatitis atòpica	Dupilumab+
Al·lèrgies alimentàries	Omalizumab
	Dupilumab+
Urticària	Omalizumab
MPOC	Mepolizumab
	Benralizumab
	Omalizumab
Churg-Strauss	Mepolizumab
	Benralizumab
	Reslizumab
	Omalizumab
ABPA	Omalizumab
	Benralizumab/Dupilumab+/Mepolizumab ***

\*\*\* Ordre alfabètic.

+Dupilumab fàrmac no està finançat per a aquesta indicació pel Sistema Nacional de Salut amb data de publicació d'aquesta guia, per la qual cosa no podrà ser indicat a l'ICS fins que no hi hagi acord de finançament i preu.

### 3.2. Posicionament en funció de les característiques tècniques

Pel que fa al tipus d'administració, els aspectes valorats han estat: la via, la freqüència, el requeriment d'administració en hospital de dia (HDD) i la utilització de més d'una unitat en cada dosi.

S'ha prioritzat amb un punt l'administració subcutània per davant de la intravenosa. Pel que fa a la freqüència d'administració, també s'ha atorgat més puntuació en els casos on aquesta és més espaiada, i s'ha establert en dos punts si és cada 8 setmanes, d'1 punt si és cada 4 setmanes i de zero punts si és quinzenal. També s'ha prioritzat el fet de no requerir que l'administració es faci a l'HDD, atorgant 2 punts si no és necessari, 1 punt si només cal en les primeres dosis i zero punts en el cas que sempre ho requereixi. Finalment, si es pot aconseguir la dosi necessària per a cada pacient només amb una punxada, també s'ha prioritzat amb un punt respecte d'aquells casos en què calgui més d'una punció el dia de l'administració.

Els aspectes relacionats pròpiament amb la presentació del fàrmac que s'han valorat han estat el tipus de dispositiu, l'estabilitat fora de la nevera i el contingut de citrat com a excipient.

S'atorguen 2 punts si el dispositiu és una ploma, 1 punt en el cas de xeringa precarregada i zero punts si són vials. Però si es tracta de pacients pediàtrics, aquestes consideracions podran variar en funció de les necessitats de dosificació. Es prioritza també l'estabilitat fora de la nevera, i s'atorguen 2 punts en el cas que el fàrmac sigui estable 14 dies, 1 punt si és estable 1 setmana i zero punts si només ho és durant unes hores. Pel que fa al contingut de citrat entre els excipients també es té en compte ja que es relaciona amb més dolor en el moment de l'administració. S'atorga 1 punt en les especialitats que no el contenen.



Característiques generals	Omalizumab (Xolair®)	Mepolizumab (Nucala®)	Benralizumab (Fasenra®)	Reslizumab* (Cinqaero®)	Dupilumab* (Dupixent®)
Presentacions	150 mg i 75 mg xeringa	100 mg ploma o vial	30 mg xeringa o ploma	10 mg/ml vials de 10 ml i 2,5 ml	300 mg xeringa o ploma
Preu finançat	293,79 €/xeringa 150 mg 163,22 €/xeringa 75 mg	820,11 €/ploma o vial	1.720,33 €/ploma	341,12 €/vial i 85,72 €/vial, respectivament	Pendent finançament
Posologia fitxa tècnica	0,016 mg/kg/IgE(Ul/ml)/4 set Des de 150 mg cada 4 setmanes fins a un màxim de 600 mg cada 2 setmanes	100 mg cada 4 setmanes	30 mg sc cada 4 setmanes les tres primeres dosis i després 30 mg cada 8 setmanes	3 mg/kg/4 set iv Per pes < 67 kg: 200 mg/4 set Per pes > 67 kg i < 75 kg: 225 mg/4 set Per pes > 75 kg: 250 mg/4 set	600 mg dosi inicial seguida de 300 mg cada 2 setmanes

\*Aquesta taula s'ha elaborat independentment dels acords comercials confidencials que hi pot haver a cada hospital.

Criteris contemplats per l'assignació de punts i metodologia emprada en la valoració tècnica.

S'ha tingut en compte tant aspectes relacionats amb l'administració com aspectes relacionats pròpiament amb la presentació del fàrmac.

Característiques tècniques en funció de:

Tipus d'administració	Omalizumab (Xolair®)	Mepolizumab (Nucala®)	Benralizumab (Fasenra®)	Reslizumab* (Cinqaero®)	Dupilumab* (Dupixent®)	Puntuació	Tipus d'administració
Administració SC	SÍ* 1	SÍ 1	SÍ 1	NO 0	SÍ 1	SI = 1	No = 0
Freqüència d'administració	2-4 set 1	4 set 1	8 set 2	4 set 1	2 set 0	8 set = 2	4 set = 1 2 set = 0
Necessitat d'HDD	Primeres dosis 1	No cal 2	No cal 2	Sempre 0	No cal 2	Sempre = 0	Primeres dosis = 1 No cal = 2
Possibilitat de dues administracions juntes	SÍ* 0	NO 1	NO 1	NO 1	NO 1	SI = 0	No = 1
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	* Pauta més freqüent	

Presentació	Omalizumab (Xolair®)	Mepolizumab (Nucala®)	Benralizumab (Fasenra®)	Reslizumab* (Cinqaero®)	Dupilumab* (Dupixent®)	Puntuació	Presentació
Ploma/xeringa ADULTS*	Xeringa** 1	Ploma** 2	Ploma 2	Vial 0	Xeringa 1	Ploma = 2	Xeringa = 1 Vial = 0
Estabilitat fora de la nevera	4 hores 0	7 dies 1	14 dies 2	16 hores 0	14 dies 2	Hores = 0	7 dies = 1 14 dies = 2
Contingut CITRAT	NO 1	SÍ 0	NO 1	NO 1	NO 1	SÍ = 0	No = 1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>5</b>		

\*\* En el cas dels pacients pediàtrics, es valora més la presentació en xeringa o vial en els fàrmacs que tinguin la indicació per a aquesta població.

Total puntuació	Omalizumab (Xolair®)	Mepolizumab (Nucala®)	Benralizumab (Fasenra®)	Reslizumab* (Cinqaero®)	Dupilumab* (Dupixent®)
	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>9</b>

### 3.3. Abreviatures

**AAS:** Àcid acetilsalicílic

**ARLT:** Antagonistes del receptor de leucotriens

**CAT:** Test de valoració de la MPOC

**CIh:** Corticosteroides inhalats

**CSO:** Corticosteroides orals

**EREA:** Malaltia respiratòria exacerbada per àcid acetilsalicílic

**FEV1:** Flux espiratori forçat al 1r segon

**FeNO:** Fracció exhalada d'òxid nítric

**HDD:** Hospital de dia

**LABA:** Agonistes betaadrenèrgics de llarga durada

**NPS:** Polyp Nasal Score

**RSCPn:** Rinosinusitis crònica amb poliposi nasal

**SGRQ:** Qüestionari de qualitat de vida respiratori Sant George

### 3.4. Bibliografia

1. Humbert M, Beasley R, Ayres 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;60:309–16.
2. Soler JM, Matz, J, Townley R, Buhl, O'Brien J, Fox, H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics *European Respiratory Journal* 2001 18: 254-261.
3. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-41.
4. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-27.
5. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. 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; 3:355-366.
6. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496. DOI:10.1056/NEJMoa1804092.

7. Alvarez-Gutierrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. Open Respir Arch. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.03.005>.
8. Vega JM, Badia X, Badiola C, et al. Covalair investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). J Asthma. 2007; 44: 867-72.
9. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124: 719-23.
10. Jia CA, Zhang HP, Lv Y, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control. Systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 695-703.
11. Molimard M, Buhl R, Niven R, LeGros V, Thielen A, Thirlwell J, Maykut R, Peachey G, Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data, Respir.Med.104(9)(2010)1381–1385, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.06.001>.
12. Braunstahl GJ, Chlumsky J, Peachey G, Chen CW, Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting, Allergy Asthma Clin.Immunol. 9(1) (2013) 47, <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-47>.
13. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. N Engl J Med. 2014;371(13):1189–97.
14. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of Benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. Lancet Respir Med [Internet]. 2018 Nov 8 [cited 2018 Dec 21];7(1):46–59. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018304065>.
15. Nair S, Wenzel KF, Rabe A, Bourdin NL, Lugogo P, Kuna P, Barker S, Sproule S, Ponnarambil M, Goldman ZT, Investigators, Oralglucocorticoid – sparing effect of benralizumab in severe asthma, N. England J Med 376 (25) (2017) 2448–2458, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>.
16. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093. Epub 2018 May 21. PMID: 29782224.
17. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD003559.
18. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators.N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1198-207.
19. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Ortega HG. 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.
20. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, Kato M, Albers FC, Bradford ES, Gilson MJ, Price RG. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. Humbert M. Clin Ther. 2019 Oct;41(10):2041-2056.

21. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-366.
22. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-1132.
23. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127.
24. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141.
25. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M, on behalf of the BORA study investigators\*. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial *Lancet Respir Med* 2019; 7: 46–59.
26. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta(2)$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44.
27. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496.
28. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A.N. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485.
29. Bachert C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
30. Gevaert P, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595-605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
31. Bachert C, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1024–31.e14.
32. Hayashi H, et al. Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1488-1498. doi: 10.1164/rccm.201906-1215OC.
33. Blauvelt A, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.

34. Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44-56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
35. Fiocchi A, et al. Impact of omalizumab on food allergy in patients treated for asthma: a real-life study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(6):1901–9.e5.
36. Wood RA, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1103–10.e11.
37. Andorf S, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifoed allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2018;3:85–94.
38. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393–1414.
39. Mkorombindo T, Dransfield MT. Mepolizumab in the treatment of eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Aug 7;14:1779-1787. doi: 10.2147/COPD.S162781.
40. Pavord ID, Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613-29.
41. Criner GJ, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med* 2020;8: 158–70.
42. Wechsler ME, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Engl J Med.* 2017 May 18; 376(20): 1921–1932.
43. Steinfeld J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 June ; 143(6): 2170–2177.
44. Faverio P, et al. Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018;14 2385–2396.
45. Gunter VP, et al. Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 in press.
46. Wark P, et al. Omalizumab Is an Effective Intervention in Severe Asthma with Fungal Sensitization *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3428-33.
47. Li JX, et al. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respiratory Medicine* 122 (2017) 33e42.
48. Hopkins C, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee S, Sousa A, Smith S, Martin N, Mayer B, Chan R, Han J. Late Breaking Abstract - Add-on mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE study. *European Respiratory Journal* Sep 2020, 56 (suppl 64) 4616; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.4616.

# ANNEX 1. REGISTRE DE VARIABLES PER A L'ESTUDI DE RESULTATS EN SALUT

## Variables d'inici

Nom	Tipus de camp	Casella si és un desplegable	Valors si és un catàleg
<b>INICI</b>			
Dosi de glucocorticoide basal (prednisona o equivalent en prednisona)	Mg/dia		
Percentatge FEV1	%		
Volum FEV1	ml		
Comorbiditat - rinosinusitis_poliposi	Sí/no		
Comorbiditat - idiosincràsia AINES	Sí/no		
Comorbiditat - dermatitis atòpica	Sí/no		
Comorbiditat - al·lèrgies alimentàries	Sí/no		
Comorbiditat - urticària	Sí/no		
Comorbiditat - MPOC	Sí/no		
Comorbiditat – Churg-Strauss	Sí/no		
Comorbiditat - Aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica extrínseca	Sí/no		
Objectiu terapèutic principal	1	Exacerbacions	
	2	FEV1	
	3	Corticoteràpia	
	4	Control de la malaltia	

Nom	Tipus de camp	Casella si és un desplegable
<b>INICI</b>		
Les dades registrades són de tractament iniciat abans d'entrada en vigor del corresponent dictamen	Boolean_List	
Data de la visita corresponent als valors de les variables d'aquest inici	DATA	
Tractament amb un corticoide oral (CO) de manteniment durant l'últim any	Boolean_list	
Tractament amb un corticoide inhalat a dosis elevades durant l'últim any	Boolean_list	
Resultat de test cutani o de prova de reactivitat in vitro a aeroal·lèrgens perennes	1	Positiu
	2	Negatiu
	9	No disponible
Concentració plasmàtica d'IgE (UI/ml)	Number 7,2	
Data de determinació IgE	DATA	
Recompte d'eosinòfils en sang (cèl·lules/ $\mu$ L)	Number 6	
Puntuació en l'Asthma Control Test	Number 2	
Nombre d'exacerbacions asmàtiques durant l'any previ que van requerir CO durant 3 dies o més o, en cas de tractament de manteniment amb CO, doblar la dosi durant 3 dies o més	Number 2	
Nombre d'hospitalitzacions per exacerbació asmàtica durant l'últim any	Number 2	
Pes (Kg)	Number 5,2	



SEGUIMENT	
Tractament amb un corticoide oral (CO) de manteniment	Boolean_list
Reducció de dosi de CO respecte al registre previ	Boolean_list
Puntuació en l'Asthma Control Test	Number 2
Nombre d'exacerbacions asmàtiques des del registre previ que van requerir CO durant 3 dies o més o, en cas de tractament de manteniment amb CO, doblar la dosi durant 3 dies o més	Number 2
Nombre d'hospitalitzacions per exacerbació asmàtica des del registre previ	Number 2
DISCONTINUACIÓ	
Discontinuat del tractament	Boolean_list
Discontinuat del tractament - Manca/Pèrdua de resposta	Boolean
Discontinuat del tractament - Toxicitat inacceptable	Boolean
Discontinuat del tractament - Pèrdua de seguiment	Boolean
Discontinuat del tractament - Èxitus	Boolean
Discontinuat del tractament - Manca d'adherència que pot comprometre l'efectivitat	Boolean
Discontinuat del tractament - Decisió del pacient	Boolean
Discontinuat del tractament - Trasllat	Boolean
Discontinuat del tractament - Planificació o confirmació d'embaràs	Boolean
Discontinuat del tractament - Assaig clínic	Boolean
Discontinuat del tractament - Intervenció quirúrgica	Boolean
Discontinuat del tractament - Dificultat amb la via d'administració	Boolean
Discontinuat del tractament - Comorbiditat que no fa adequat el tractament	Boolean
Discontinuat del tractament - Interacció amb altres fàrmacs	Boolean
Discontinuat del tractament - Altres	VarChar 150

### Variables de seguiment

Nom	Tipus de camp	Casella si és un desplegable	Valors si és un catàleg
<b>SEGUIMENT</b>			
Dosis de glucocorticoide basal (prednisona o equivalent en prednisona)	Mg/dia		
Percentatge FEV1	%		
Volum FEV1	ml		
Valoració subjectiva dels pacients	1	Molt millor	
	2	Millor	
	3	Similar o igual	
	4	Mala resposta o pitjor	
	5	Molt mala resposta o molt pitjor	
Valoració subjectiva dels prescriptors	1	Molt millor	
	2	Millor	
	3	Similar o igual	
	4	Mala resposta o pitjor	
	5	Molt mala resposta o molt pitjor	

