



Govern d'Andorra

---

# **PROTOCOL DE TRACTAMENT DE L'ASMA GREU NO CONTROLADA**

**Ministeri de Salut**  
Andorra la Vella, octubre del 2019

---

PROTOCOL ELABORAT PER LA COMISSIÓ DE  
MEDICAMENTS D'ALTA COMPLEXITAT AMB LA  
COL·LABORACIÓ DE METGES ESPECIALISTES EN  
PNEUMOLOGIA I PEDIATRIA

PROTOCOL APROVAT PEL MINISTERI DE SALUT EN DATA  
16/10/2019

## I. INTRODUCCIÓ

L'asma és una malaltia inflamatòria crònica de les vies aèries que s'associa a una hiperreactivitat bronquial i produeix episodis recurrents de sibilàncies, dificultat respiratòria, opressió toràcica i tos, particularment a la nit o de matinada.

L'asma greu es caracteritza per la necessitat de múltiples fàrmacs i a altes dosis per mantenir el control (esglaons 5-6 de l'algoritme de la *Guía española para el manejo del asma* (GEMA<sup>1</sup>) o l'esglaó 5 de la *Global initiative for asthma* (GINA<sup>2</sup>)), o que es manté mal controlada tot i aquests esglaons de tractament.<sup>3</sup>

**L'asma greu no controlada** (AGCN) es defineix com la malaltia que persisteix mal controlada tot i rebre tractament amb una combinació d'un corticoide inhalat (CI) a dosis elevades i un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada (LABA, de l'anglès *long acting beta 2 agonist*) durant l'últim any, o amb corticoides orals (CO) durant almenys sis mesos en el mateix període.

La **condició de no controlada** s'objectivarà mitjançant qualsevol de les característiques següents:

- Una puntuació en l'*Asthma Control Test* (ACT) inferior a 20 o en l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ) > 1,5. En el cas d'infants i adolescents, una puntuació de 8 o més punts en el qüestionari de *Control del Asma en Niños* (CAN).
- $\geq 2$  exacerbacions greus o haver rebut  $\geq 2$  cicles de CO (cada cicle de durada  $\geq 3$  dies) en l'any previ.
- $\geq 1$  hospitalització per exacerbació greu en l'any previ.
- Limitació crònica del flux aeri (relació entre el volum expiratori forçat en el primer segon  $FEV_1$ /capacitat vital forçada FVC <70% o  $FEV_1$ <80% postbroncodilatador), però que reverteix després d'un cicle de CO (30 mg/dia durant 2 setmanes).<sup>1</sup>

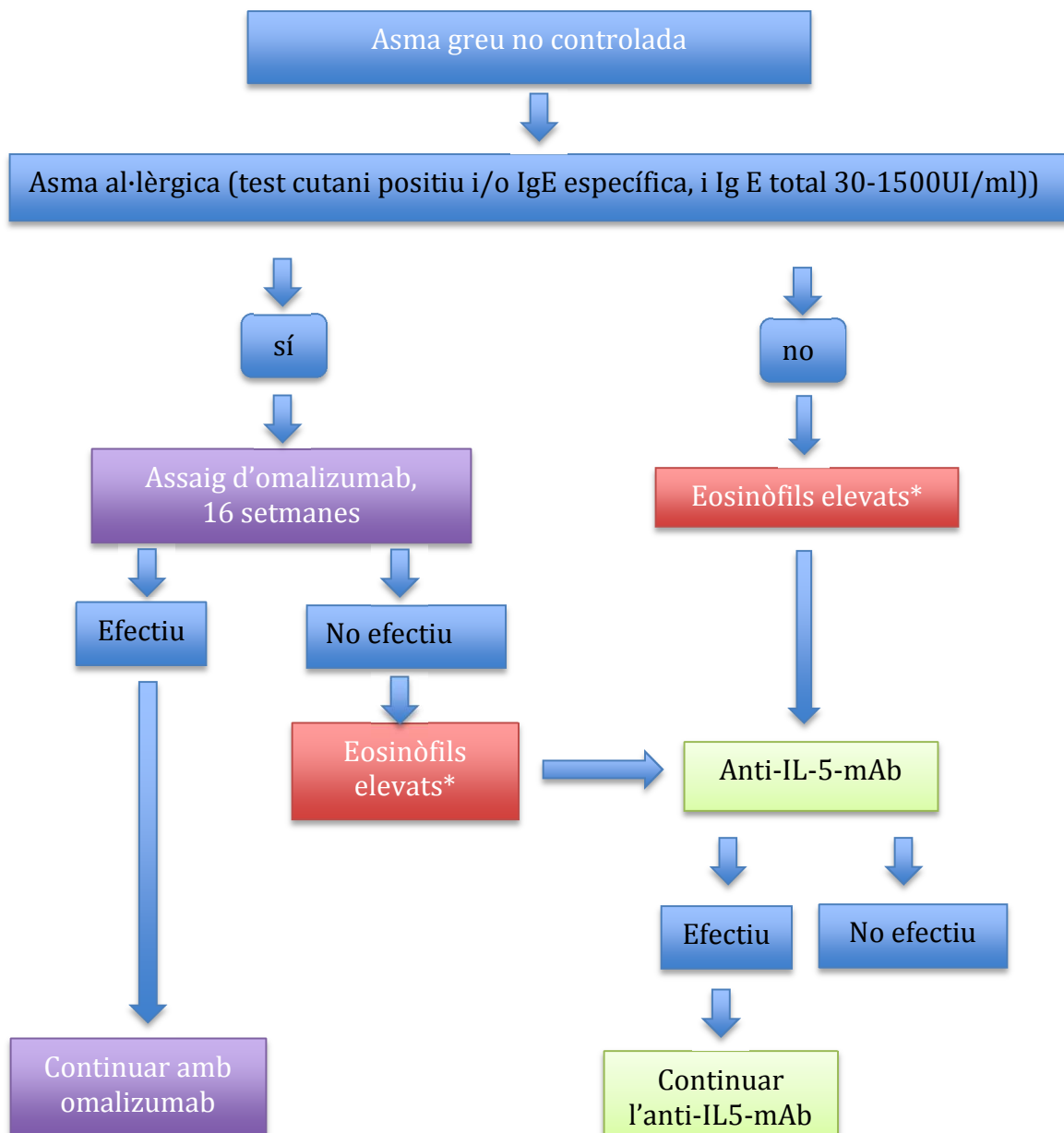
És molt important fer un **bon control del tractament** i haver valorat acuradament el pacient abans de considerar que el tractament habitual no és suficient per assolir els objectius terapèutics. L'avaluació del control de l'asma es basa en els símptomes, la limitació en l'activitat del pacient i l'ús de medicació de rescat. També cal confirmar una **bona adherència al tractament** i un **bon ús dels dispositius inhaladors i revisar** els possibles efectes adversos als tractaments.

## II. TRACTAMENT DE L'ASMA GREU NO CONTROLADA

Actualment hi ha una sèrie de medicaments biològics indicats com a tractament addicional d'alguns tipus d'AGNC. Concretament, l'omalizumab i el grup de fàrmacs anti-IL5.

Per diagnosticar adequadament l'AGNC, és important que els pacients siguin valorats i seguits per experts en asma durant un mínim de 6-12 mesos abans de considerar l'inici d'un tractament amb un fàrmac biològic.

Algoritme de tractament de l'AGNC amb medicaments biològics<sup>4</sup>



\* Un recompte d'eosinòfils a la sang  $\geq 500$  cèl·lules/ $\mu$ L, o un recompte d'eosinòfils a la sang  $<500$  cèl·lules/ $\mu$ L, que s'ha de valorar en funció dels agreujants i de les indicacions en la fitxa tècnica dels fàrmacs.

## Omalizumab

És el fàrmac indicat per al tractament addicional de pacients a partir de 6 anys d'edat amb AGNC (vegeu la taula 1).

Es consideren candidats a iniciar tractament amb omalizumab els pacients amb AGCN tipus al·lèrgic que presenten:

- Un test cutani positiu i/o IgE específica, i
- Concentracions d'Ig E entre 30-1500 UI/ml<sup>3</sup>

*Taula 1. Resum de les característiques de l'omalizumab<sup>5</sup>*

<b>Fàrmac</b>	<b>Omalizumab</b>
<b>Mecanisme d'acció</b>	Antiasmàtic. Anticòs monoclonal humanitzat que actua selectivament sobre la Ig E reduint el nombre d'Ig E disponibles per precipitar la reacció al·lèrgica.
<b>Posologia</b>	La dosi apropiada i la freqüència d'administració d'omalizumab es determinen a partir de la concentració basal d'IgE (UI/ml), mesurada abans d'iniciar el tractament, i del pes corporal (kg) (vegeu la fitxa tècnica amb el detall de les posologies).
<b>Administració</b>	Subcutània i possible autoadministració.
<b>Seguretat</b>	Reacció d'edema i envermelliment de la zona de punció, que desapareix espontàniament.  Ocasionalment s'ha descrit cefalea, urticària i pruíja.

## Fàrmacs anti-IL-5

Els fàrmacs indicats per al tractament de l'AGCN eosinofílic són actualment el mepolizumab, el reslizumab i el benralizumab (vegeu la taula 2).

Es consideren candidats a iniciar tractament amb l'anti-IL-5 els pacients amb AGNC que presenten:

- Un recompte d'eosinòfils a la sang  $\geq 500$  cèl·lules/ $\mu$ L, o
- Un recompte d'eosinòfils a la sang  $< 500$  cèl·lules/ $\mu$ L, que s'ha de valorar en funció dels agreujants.

Taula 2. Resum de les característiques de mepolizumab,<sup>6</sup> reslizumab<sup>7</sup> i benralizumab<sup>8</sup>

Fàrmac	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
<b>Mecanisme d'acció</b>	Antiasmàtic. Anticòs monoclonal humanitzat que actua sobre d'interleuquina 5.	Antiasmàtic. Anticòs monoclonal humanitzat que actua sobre d'interleuquina 5.	Antiasmàtic. Anticòs monoclonal humanitzat que actua sobre el receptor d'interleuquina 5 (IL-5R $\alpha$ ).
<b>Posologia</b>	100 mg cada 4 setmanes.	3 mg/kg cada 4 setmanes.	30 mg cada 4 setmanes per a les 3 primeres dosis i després cada 8 setmanes.
<b>Administració</b>	Subcutània.	Intravenosa.	Subcutània.
<b>Seguretat</b>	Les reaccions adverses notificades amb més freqüència durant el tractament van ser mal de cap, reaccions en el lloc de la injecció i mal d'esquena.	La reacció adversa notificada amb més freqüència durant el tractament va ser l'elevació de la creatina-fosfocinasa en sang, que es va produir en aproximadament el 2% dels pacients.  Es va produir una reacció anafilàctica en menys de l'1% dels pacients.	Les reaccions adverses notificades amb més freqüència durant el tractament són cefalea (8%) i faringitis (3%).

### III. CIRCUIT DE PRESCRIPCIÓ I DISPENSACIÓ

#### Prescripció

Els fàrmacs biològics per al tractament de l'asma greu no controlada només els poden prescriure metges especialistes en pneumologia i pediatres amb coneixements especialitzats en la malaltia.

La renovació de la prescripció s'ha d'efectuar després de quatre mesos de l'inici del tractament i després s'ha de fer anualment.

#### Dispensació

La dispensació amb finançament públic dels fàrmacs biològics per al tractament de l'asma greu no controlada només la pot realitzar el servei de farmàcia de l'Hospital Nostra Senyora de Meritxell. La dispensació s'efectua per un mes de tractament.

Actualment els fàrmacs anti-IL-5 són alternatives terapèutiques similars. Per tant, el servei de farmàcia dispensarà el medicament que presenti millor perfil econòmic i logístic, sense perjudici de possibles excepcions justificades en pacients concrets.

#### Seguiment

Per renovar la prescripció cal efectuar un seguiment que inclogui els paràmetres següents:

- Puntuació en els tests de control d'asma (ACT o ACQ)
- Dosis dels fàrmacs que s'utilitzen en el control de l'asma (CI o CO) i ús dels fàrmacs concomitants per al tractament de l'asma
- Funció pulmonar
- Síntomes
- Nombre d'exacerbacions asmàtiques:
  - o Que van requerir CO durant tres dies o
  - o En cas de tractament de manteniment amb CO, que van requerir doblar la dosi durant tres o més dies, o
  - o Que van requerir hospitalitzacions.
- Aparició d'esdeveniments adversos
- Perfil d'adherència
- Altres criteris clínics rellevants

#### Discontinuació del tractament

En termes generals s'ha de discontinuar el tractament amb medicaments biològics en els casos següents:

- Manca o pèrdua de resposta al tractament.
- Efectes adversos greus al fàrmac.
- Manca d'adherència.
- Per decisió del pacient.

## Farmacovigilància

Cal notificar qualsevol sospita de reacció adversa als medicaments al Centre de Farmacovigilància, mitjançant el formulari en línia disponible a la pàgina web del ministeri encarregat de la salut (<http://www.salut.ad/RAM/>).

### IV. BIBLIOGRAFIA

1. *Guía española para el manejo del asma* (GEMA 4.3). <http://www.gemasma.com>. Published 2018. Accedit juliol 18, 2019.
2. *Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management 2019*; 2019.
3. Álvarez, F.J.; Blanco-Aparicio, M.; Plaza, V. *et al. Documento de consenso en asma grave en adultos*. Monogr. Arch Bronconeumol. 2018;5 (000158).
4. Bousquet, J.; Brusselle, G.; Buhl, R. *et al.* "Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma". *Eur Respir J.* 2017;50(6). doi:10.1183/13993003.01782-2017.
5. CHMP. *Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Xolair*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_es.pdf)
6. CHMP. *Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Nucala*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_es.pdf)
7. CHMP. *Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Cinquaero*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_es.pdf)
8. CHMP. *Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Fasenra*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_es.pdf)