

sescam
Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



REFITER

Ruta de Eficiencia Terapéutica

**TERAPIAS BIOLÓGICAS EN
ASMA EOSINOFÍLICA REFRACTARIA**

Mayo 2019

El presente informe técnico pretende ser un instrumento de soporte a la decisión clínica en el ámbito del SESCAM.

Toma como base los Informes de Posicionamiento Terapéutico publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, y de forma complementaria, las recomendaciones de la versión de abril de 2019 de la Guía GINA de asma grave y difícil de tratar.

Ha sido elaborado por un grupo técnico bajo la responsabilidad del Área de Farmacia de la Dirección General de Asistencia Sanitaria del SESCAM.

ÍNDICE

1. Introducción.
2. Informes de Posicionamiento Terapéutico.
3. Terapias biológicas en asma eosinofílica. Tabla de eficiencia.
4. Duración del tratamiento
5. Bibliografía.

1. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que asocia una hiperreactividad bronquial, produciendo episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o de madrugada.

El objetivo del tratamiento del asma es alcanzar y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad.

El tratamiento farmacológico es escalonado y debe ajustarse según el nivel de control, siendo necesaria una evaluación periódica de los pacientes con el fin de determinar si se cumplen los objetivos terapéuticos.

Los glucocorticoides inhalados (GCI) constituyen el tratamiento de elección para el control a largo plazo del asma. En los casos más graves, se emplean dosis elevadas de GCI junto con un agonista β_2 adrenérgico de larga duración (LABA), pudiendo asociarse tiotropio y/o un antagonista de los receptores de leucotrienos y/o administrar glucocorticoides orales (GCO).

Se denomina asma refractaria grave a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar del tratamiento con una combinación de GCI a dosis elevadas y un LABA en el último año, o bien GCO durante al menos seis meses del mismo periodo. La falta de control se objetiva mediante cualquiera de las siguientes características:

- Inadecuado control de los síntomas (test de control del asma (ACT) <20 o cuestionario de control del asma (ACQ)>1,5).
- Exacerbaciones graves frecuentes (≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de GCO de ≥ 3 días cada uno) en el año anterior.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica en el año anterior.
- Limitación crónica al flujo aéreo (volumen espiratorio forzado en el primer segundo –VEF1<80% tras la administración de un broncodilatador).

El asma eosinofílica representa aproximadamente el 25% de los pacientes con asma grave y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y esputo a pesar de dosis altas de glucocorticoides. Suele ser de inicio tardío y puede asociarse con pólipos nasales, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio.

En pacientes adultos con **asma grave eosinofílica no controlada**, como tratamiento adicional actualmente están autorizados tres anticuerpos monoclonales que bloquean la interleucina 5 (IL-5):

- **Mepolizumab (Nucala®)**
- **Reslizumab (Cinqaero®)**
- **Benralizumab (Fasenra®)**

El beneficio de estos fármacos en esta indicación, conforme se cuantifica en la revisión Cochrane de terapias anti-IL5 en asma (2017), consiste en la reducción aproximadamente a la mitad de las exacerbaciones clínicamente significativas. Hay evidencia limitada de mejorías en las puntuaciones de calidad de vida y en la función pulmonar, que es posible que no alcancen niveles clínicamente detectables.

Cerca del 30% de los pacientes diagnosticados de asma eosinofílica presentan signos y síntomas compatibles con el fenotipo de **asma alérgica persistente mediada por IgE** y cumplen los criterios para ser tratados con **Omalizumab (Xolair®)**, anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la IgE, y que está autorizado como tratamiento adicional en asma persistente grave alérgica mediada de forma convincente por IgE. En esta subpoblación, aun no existen datos suficientes para la recomendación de un tratamiento u otro. En la guía GINA se subraya que los niveles basales de IgE no predicen la probabilidad de la respuesta a omalizumab.

Las finalidades del presente documento son:

- Incorporar el **posicionamiento terapéutico oficial de los nuevos fármacos** que se han financiado para el tratamiento del asma eosinofílica refractaria.
- Recoger los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la **selección eficiente** de pautas. La tabla de eficiencia estará sujeta a futuras actualizaciones en función de las ofertas disponibles en los hospitales, y de la comercialización de nuevos fármacos.
- Por su particular relevancia y por ser parte integrante de las condiciones de autorización de los medicamentos (fichas técnicas), se incluye un apartado relativo a la **duración del tratamiento**, que se vincula a la evaluación inicial de la eficacia, y a la reevaluación periódica de la necesidad de continuar el tratamiento. Este apartado propone como referencia, las recomendaciones de revisión de la respuesta y desescalado de la guía GINA.




No se incluye en este documento información sobre el anticuerpo monoclonal **Dupilumab (Dupixent®)**, que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13, al no estar ni comercializado ni financiado en España (tiene **resolución expresa de no financiación** para su indicación en dermatitis atópica).

2. INFORMES DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO (IPT)

La Disposición adicional tercera de la Ley 10/2013 de 24 de julio, dice textualmente **“Las actuaciones orientadas a establecer la posición de un medicamento en la prestación farmacéutica y su comparación con otras alternativas terapéuticas, tendrán una base científico técnica común para todo el Sistema Nacional de Salud y se realizarán en el marco de los informes de posicionamiento de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Dichos informes tendrán carácter vinculante”**.

El artículo 91 punto 1 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio indica que **“Se reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud, sin perjuicio de las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y la utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las comunidades autónomas en ejercicio de sus competencias.”**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado los siguientes IPT en relación con los fármacos que bloquean la IL-5:

Fecha de publicación	Título del IPT
27/10/2016	IPT de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave 
9/01/2018	IPT de reslizumab (Cinqaero®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica grave no controlada 
15/01/2019	IPT de benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica 

En los 3 IPT, los 3 anticuerpos monoclonales se posicionan como **“una última línea de tratamiento en pacientes con asma grave no controlada a pesar del tratamiento recomendado por las guías actuales, y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente”**.

- **“Considerando los factores farmacoeconómicos y teniendo en cuenta el elevado impacto presupuestario de su introducción en terapéutica, parece necesario utilizar los inhibidores de IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) priorizando a los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave que presenten eosinofilia (≥ 500 células/ μ L en sangre), en los que la eficacia y la eficiencia resultan netamente superiores al resto”**.

- *“En pacientes con niveles de eosinófilos <500 células/μL, pero con más de dos exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso ≥2 ciclos de corticosteroides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos 3 días, o más de 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI o ventilación mecánica, podría valorarse individualizadamente el uso de mepolizumab o benralizumab si se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las demás opciones disponibles.”*
“Reslizumab carece de evidencia que demuestre beneficio en pacientes con eosinófilos por debajo de 400 células/μL.”

En relación con la elección del inhibidor del IL-5, o de omalizumab si es elegible, los IPT indican que **“en todo caso, la selección se basará en criterios de eficiencia”**.

- *“No existen datos comparativos que permitan concluir que existan diferencias significativas en el perfil de eficacia y seguridad de benralizumab frente a mepolizumab y reslizumab en asma grave eosinofílica no controlada, ni frente a omalizumab en aquellos pacientes que cumplen a la vez con criterios de asma eosinofílica y asma alérgica persistente mediada por Ig E”.*
- *“Reslizumab presenta el inconveniente de necesitar administración intravenosa cada 4 semanas en comparación con la administración subcutánea de benralizumab o mepolizumab, así como el hecho de que no existen estudios con reslizumab que demuestren un efecto en la reducción de las dosis de GCO”.*



Dado que los inhibidores de la IL-5 comparten mecanismo de acción **“no se recomienda su administración concomitante, no existiendo tampoco datos de uso de modo secuencial”**.

3. TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ASMA EOSINOFÍLICA. TABLA DE EFICIENCIA

INDICACIÓN FINANCIADA	MEDICAMENTO	VÍA Y AJUSTE	DOSIS*		C. INCREMENTAL (€)
Asma eosinofílica refractaria grave	Mepolizumab NUCALA®	SC	100mg/4 semanas		Referencia
	Reslizumab CINQAERO®	IV por peso	50-58 kg	150 mg/4 sem	-2.997
			59-66 kg	175 mg/4 sem	-1.640
			67-74 kg	200 mg/4 sem	-285
			75-83 kg	225 mg/4 sem	1.072
			84-91 kg	250 mg/4 sem	2.429
			92-99 kg	275 mg/4 sem	3.786
			100-108 kg	300 mg/4 sem	5.141
	Benralizumab FASENRA®	SC	30 mg/8 sem		45
			Con inducción (3 primeras dosis/4 sem)		3.486
Asma persistente grave alérgica mediada por IgE	Omalizumab XOLAIR®	SC por IgE basal y peso	Cada 4 sem	150 mg	-6.981
				225 mg	-4.672
				300 mg	-2.824
				375 mg	-515
				450 mg	1.332
				525 mg	3.641
			Cada 2 sem	600 mg	5.488
				225 mg	1.794
				300 mg	5.488
				375 mg	10.106
				450 mg	13.801
				525 mg	18.419
				600 mg	22.113

*Para la comparación de costes se consignan dosis para pesos entre 50-108 kg

Costes reales de adquisición del medicamento.

-  Terapias eficientes en asma eosinofílica refractaria ≥ 500 células/ μ L en sangre
-  Terapias no eficientes.

4. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Aunque los tratamientos biológicos del asma eosinofílico grave son a largo plazo, en las **fichas técnicas** se indica:

- Anti-IL5: *“La necesidad de continuar el tratamiento debe ser considerada al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones”*.
- Omalizumab: *“A las 16 semanas de iniciar el tratamiento con Xolair, los pacientes deberán ser evaluados por su médico con respecto a la efectividad del tratamiento antes de administrar inyecciones posteriores. La decisión de continuar con Xolair tras las 16 semanas, o en ocasiones posteriores, debe estar basada en si se observa una notable mejoría en el control global del asma”*.

En la línea de lo que indican las fichas técnicas, la **Guía GINA de asma grave y difícil de tratar**, recomienda que el ensayo inicial con terapias biológicas dirigidas debe durar al menos **4 meses**, tras los cuales debe revisarse la respuesta al tratamiento (exacerbaciones, control de síntomas, función pulmonar, intensidad del tratamiento farmacológico y satisfacción del paciente).

- a) Si **no hay respuesta**, se suspenderá el tratamiento inefectivo y se reevaluará al paciente. Pueden considerarse como opciones de tratamiento: otra terapia biológica diferente (si el paciente es elegible), mantenimiento con dosis bajas de GCO, dosis bajas de macrólidos, o termoplastia bronquial.
- b) Si la **respuesta no es clara** debe prolongarse el ensayo inicial hasta 6-12 meses.
- c) Si **la respuesta es buena**, cada 3-6 meses debe continuar evaluándose la necesidad de cada medicación (sin cesar completamente la terapia inhalada) teniendo en cuenta riesgos, efectos adversos, costes y satisfacción del paciente:
 - Se considerará primero reducir la dosis o retirar los GCO.
 - Se considerará reducir las dosis de GCI hasta una dosis media.
 - Se reevaluará la necesidad de continuar la terapia biológica.

Aunque la información es limitada, se puede considerar un **ensayo de retirada de la terapia biológica** tras **12 meses de tratamiento**, en pacientes con asma bien controlada a dosis media de corticoides inhalados, y en el caso de asma alérgico, si ha cesado la exposición al factor desencadenante alérgico previamente documentado.

5. BIBLIOGRAFÍA

Informes de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, consultados en abril de 2019:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#barra>

Fichas técnicas de los medicamentos, consultadas a través del CIMA-AEMPS, consultadas en abril de 2019: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. [Anti-IL5 therapies for asthma](#). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.

GINA Difficult to treat & severe asthma in adolescent and adult patient. Diagnosis and Management A GINA Pocket Guide For Health Professionals V2.0 April 2019

<https://ginasthma.org/severeasthma/>

sescam

Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

