



Govern d'Andorra

PROTOCOL DE TRACTAMENT DE L'ASMA GREU NO CONTROLADA

Ministeri de Salut

Març del 2025

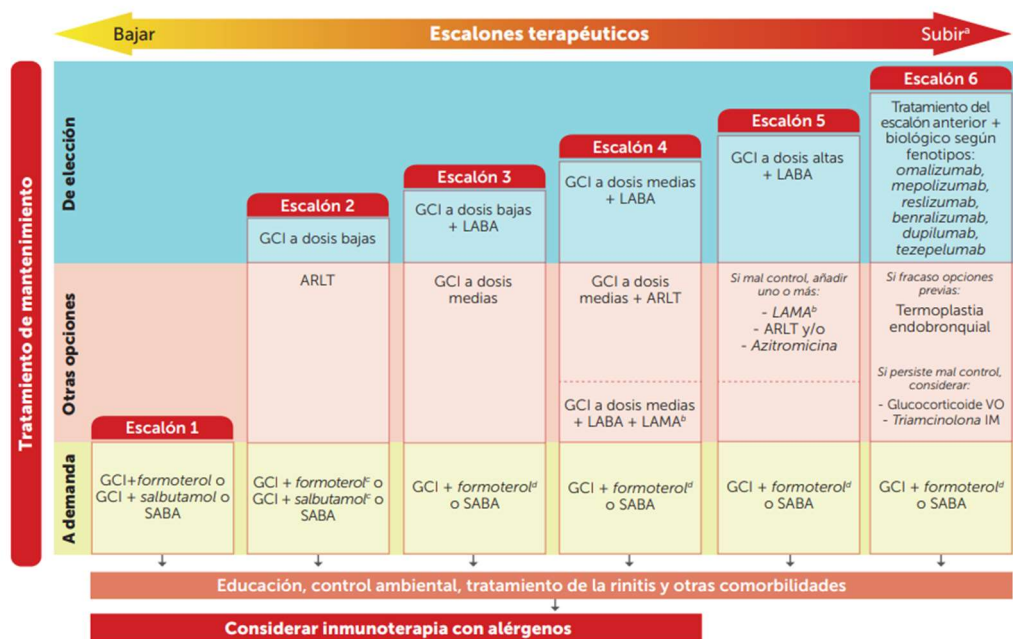
PROTOCOL ELABORAT PER LA COMISSIÓ DE MEDICAMENTS D'ALTA COMPLEXITAT
AMB LA COL·LABORACIÓ DE METGES ESPECIALISTES EN PNEUMOLOGIA I
PEDIATRIA.

PROTOCOL APROVAT PEL MINISTERI DE SALUT EN DATA 14/5/25.

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* (GEMA¹) o l'esglaió 5 de la *Global initiative for asthma* (GINA²)), o que es manté mal controlada tot i aquests esglaons de tractament.³



*Tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es. *LAMA: tiotropio o glicopironio. *Sin tratamiento de mantenimiento. *Se puede utilizar GCI + formoterol a demanda cuando también se utilice esta combinación de mantenimiento.

FIGURA 3.2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada; SABA: agonista β_2 adrenérgico de acción corta.

L'asma greu no controlada (AGCN) es defineix com la malaltia que persisteix mal controlada tot i rebre tractament durant l'últim any a dosis elevades amb una combinació d'un corticoide inhalat (CI) amb un agonista beta-2-adrenérgic de llarga durada (LABA), i s'aconsella afegir-hi almenys un tercer fàrmac per afavorir el control, habitualment un anticolinèrgic d'acció perllongada (LAMA). També s'hi inclouen pacients que requereixin tractament de manteniment amb corticoides orals (CO) (durant almenys sis mesos en el mateix període independentment de la dosi o amb una dosi acumulada de > 1g de prednisona o equivalent, independentment de la durada).

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).

- ≥ 2 exacerbacions greus o haver rebut ≥ 2 cicles de CO (cada cicle de durada ≥ 3 dies) en l'any previ.
- ≥ 1 hospitalització per exacerbació greu en l'any previ.
- Limitació crònica del flux aeri (relació entre el volum expiratori forçat en el primer segon FEV₁/capacitat vital forçada FVC $<0,7$ o FEV₁ $<80\%$ del predit), després de l'ús d'un tractament adequat (sempre que el millor FEV₁ sigui superior al 80%).

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

L'objectiu principal del tractament de l'asma és aconseguir i mantenir el control de la malaltia al més aviat possible, a més de prevenir les exacerbacions i l'obstrucció crònica del flux aeri i reduir la mortalitat associada a la malaltia. El tractament es basa en l'educació sanitària, el control ambiental i la teràpia farmacològica.

L'AGNC es classifica en tipus T2 i no T2. L'asma T2 es caracteritza per l'alliberació d'IL-4, IL-5 i IL-13, i ≥ 150 eosinòfils/ μL en sang, una fracció d'òxid nítric exhalat (FeNO) ≥ 20 ppb/ μL , $\geq 2\%$ eosinòfils en esput o asma clínicament induïda per al·lèrgens. L'asma T2 inclou els fenotips al·lèrgic i eosinofílic, els quals acostumen a mostrar un cert grau de superposició. L'asma no T2 es caracteritza per una eosinofília <150 μL , una FeNO <25 ppb i un fenotip no al·lèrgic.

En el cas del tractament de l'asma T2, actualment s'hi inclouen els fàrmacs biològics: omalizumab, el grup de fàrmacs anti IL5, dupilumab i tezepelumab. Aquest últim també pot utilitzar-se en els casos d'asma no T2.

S'ha de prioritzar la possibilitat d'un tractament dual en cas que el pacient presenti comorbiditats.

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 fàrmacs biològics

TRACTAMENT DE L'ASMA GREU NO CONTROLADA

• Establiment del fenotip

1. Proves d'al·lèrgia: sensibilització a al·lèrgens (*prick test* i/o IgE específica).
2. IgE total en sang.
3. Recompte d'eosinòfils en sang (EOS).
4. FeNO $\pm$ eosinòfils esput.

• Valoració de la coexistència d'altres comorbiditats¹

Dermatitis atòpica (DA), rinosinusitis crònica amb pòlips nasals (RSCaPN), rinitis al·lèrgica, urticària crònica espontània (UCE), síndrome hipereosinofílica, pneumònia eosinofílica, granulomatosi eosinofílica amb poliangiitis (GEPa).

ASMA T2			ASMA NO T2
Si eosinòfils <150 μ L	Si eosinòfils 150-300 μ L	Si eosinòfils >300 μ L	TEZEPELUMAB ^b
Omalizumab^a Si IgE entre 30 i 1500 UI + test cutani positiu i/o IgE específica.	DUPILUMAB^c Si FE _{NO} $\geq$ 25 ppb + ▪ $\geq$ 2 exacerbacions greus durant l'últim any, o ▪ $\geq$ 1 exacerbacions greus que hagin requerit hospitalització durant l'últim any, o ▪ Ús crònic de corticoides orals.	ANTI IL5^d Si EOS $\geq$ 500 μ L, preferents si no hi ha component al·lèrgic. Si EOS entre 400 i 500/ μ L, i ▪ $\geq$ 2 exacerbacions greus l'últim any que hagin requerit l'ús de $\geq$ 2 cicles de corticoides sistèmics o un augment de la dosi de manteniment durant almenys 3 dies, o ▪ $\geq$ 1 exacerbacions que hagin requerit hospitalització, ingrés a l'UCI o ventilació mecànica.	
TEZEPELUMAB^b Si FE _{NO} $\geq$ 25 ppb	TEZEPELUMAB^b	DUPILUMAB^c Si EOS $\geq$ 300 i <1500 μ L, preferent si també té component al·lèrgic.	
Dupilumab^c Si FE _{NO} $\geq$ 50 ppb	Anti IL-5^d : per valorar si no hi ha més alternatives. ▪ Mepolizumab: si EOS actuals $\geq$ 150μL i $\geq$ 300μL en els 12 mesos previs. ▪ Benralizumab: si EOS actuals $\geq$ 150μL i RSCaPN, o $\geq$ 3 exacerbacions greus en l'últim any, o FVC < 65%.	TEZEPELUMAB^b	

a) **Omalizumab**: IgE entre 30 i 76 UI només si presenten reactivitat *in vitro* inequívoca a aeroal·lèrgens perennes. // Si es presenta com a comorbiditats:¹ UCE, RSCaPN.

b) **Tezepelumab**: si $\geq$ 2 exacerbacions greus amb ús de corticoides orals o sistèmics en l'any previ, o si $\geq$ 1 exacerbacions greus amb hospitalització en l'any previ.

c) **Dupilumab**: si es presenta com a comorbiditats:¹ DA i RSCaPN.

d) **Anti IL5**: Reslizumab només si EOS $\geq$ 400 μ L. // Si es presenta com a comorbiditats:¹ RSCaPN, GEPa.

Avaluació de l'eficàcia del tractament

1. Valorar la resposta al cap de sis mesos d'haver iniciat el tractament biològic.

Es defineix la resposta a fàrmac biològic:

- Puntuació ACT superior o igual a 20, o canvi significatiu en relació amb la puntuació basal ($\geq$ 3 punts).
- Absència d'ingressos hospitalaris o visites a urgències.
- Reducció de les exacerbacions > 50%.
- Supressió de l'ús de corticoides orals o disminució significativa de la dosi ($\geq$ 50%).

2. Actuació segons resposta:

- Bona resposta, no EAS, satisfacció del pacient: **continuar tractament**.
- Resposta inadequada: identificar la causa, reavaluar el fenotip: **canviar el tractament per un altre de biològic**.

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 sis 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 efectuar el servei de farmàcia de l'Hospital Nostra Senyora de Meritxell.

La dispensació es fa per dos vies:

- Enviament als centres d'atenció primària: es dispensa tractament per a un mes.
- Dispensació en consultes externes: casos de llarga evolució, dispensació per a dos mesos.

Segons l'algoritme de tractament, existeixen alternatives terapèutiques similars, i 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 utilitzar el full específic del protocol, que inclou 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 al lloc web del ministeri encarregat de la salut (<http://www.salut.ad/RAM/>).

IV. BIBLIOGRAFIA

1. *Guía española para el manejo del asma* (GEMA 5.4). Maig del 2024. Disponible a: <http://www.gemasma.com>.
2. *Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management*. V 5.0. Novembre del 2024. Disponible a: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/11/GINA-Severe-Asthma-Guide-2024-WEB-WMS.pdf>
3. Alvarez-Gutiérrez, F.J.; Blanco-Aparicio, M.; Casas-Maldonado, F.; Plaza, V.; González-Barcala, F.J., *et al.* "Documento de consenso de asma grave en adultos". Actualizació: 2022 [*Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update*]. *Open Respir Arch.* 2022 Jul 2;4(3):100192. Spanish. doi: 10.1016/j.opresp.2022.100192. PMID: 37496585; PMCID: PMC10369632
4. Acord de la CFT-SISCAT del Catsalut. Criteris clínics d'inici i seguiment d'omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab i tezepelumab per al tractament de l'asma greu no controlada (AGNC). Novembre del 2024
5. Fitxa tècnica de Xolair® (omalizumab). Novartis. Dublín (Irlanda): AEMPS; novembre del 2023 [Internet] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html#4.6
6. Fitxa tècnica de Nucala® (mepolizumab). CIMA (AEMPS); agost del 2020 [Internet] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043003/FT_1151043003.html#4.
7. Fitxa tècnica de Fasenra® (benralizumab). CIMA (AEMPS); juny del 2020 [Internet] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252002/FT_1171252002.html#9
8. Fitxa tècnica de Cinqaero® (reslizumab). CIMA (AEMPS); juny del 2021 [Internet] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161125001/FT_1161125001.html#10
9. Fitxa tècnica de Dupixent® (dupilumab). CIMA (AEMPS); setembre del 2022 [Internet] https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html#10

10. Fitxa tècnica de Tezspire® (tezepelumab). CIMA (AEMPS); setembre del 2022
[Internet]
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221677003/FT_1221677003.html#10