

TRATAMIENTO DEL ASMA ALÉRGICO SEVERO NO CONTROLADO, CON OMALIZUMAB

Normativa de Cobertura

Realizada: febrero 2019

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DEL ASMA ALÉRGICO SEVERO NO CONTROLADO, CON OMALIZUMAB

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy La normativa incluye:

Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnica Asesora: Dra. Mónica Kierszenbaum

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2019): *“Tratamiento del asma alérgico severo no controlado, con Omalizumab. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: <https://www.fnr.gub.uy> - Normativas

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Asma alérgico severo no controlado.....	4
Tratamiento del asma grave.....	5
Tratamiento biológico con Omalizumab.....	5
Definiciones operativas.....	6
Diagnóstico de asma.....	6
Diagnóstico de asma alérgico	7
Diagnóstico de asma severo	7
Diagnóstico de asma no controlado.....	7
Control clínico.....	7
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	8
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	8
Evaluación técnica de las solicitudes.....	9
Requisitos del trámite de autorización	9
Ingreso de la solicitud	9
Historia Clínica	9
Paraclínica necesaria para la autorización.....	9
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	11
ANEXOS	12
Anexo 1: Asthma Control Test (ACT) (1)	12
Anexo 2: Cuestionario Test Adherencia a Inhaladores (TAI) (2)	13
Anexo 3 Protocolo de administración	14
Anexo 4 Evaluación de la evolución clínica de la respuesta al tratamiento con Omalizumab	15
Anexo 5 Criterios de respuesta favorable para el control del asma.....	15
Referencias	16
BIBLIOGRAFIA	17

INTRODUCCIÓN

Asma alérgico severo no controlado

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Se define por una historia de síntomas respiratorios como ser sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos que varían a lo largo del tiempo en cuanto a su presencia, frecuencia e intensidad.

Estos síntomas se asocian a una limitación variable del flujo espiratorio, es decir, dificultad en expulsión del aire de los pulmones por el estrechamiento de las vías respiratorias (bronco constricción), engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias y aumento de la mucosidad. Global Initiative for Asthma 2018 (GINA) (1)

Se estima que el asma afecta a 300 millones de personas en todo el mundo.

Constituye un grave problema de salud a escala mundial, afectando todos los grupos etarios, con una prevalencia creciente, especialmente en países en desarrollo, con costos de tratamiento en aumento y con un impacto cada vez mayor para los pacientes y la sociedad.

El asma supone una carga importante para el sistema sanitario, y para la sociedad como consecuencia del ausentismo laboral, escolar y alteración de la vida familiar. GINA 2018. (1). Es la enfermedad crónica más frecuente en niños.

La mortalidad por asma ha tenido variaciones a lo largo del tiempo, con dos picos epidémicos en los años 60 y 70, y posterior aumento gradual hasta fines de la década de los 80, seguido de un período de estabilización y posterior descenso en todos los países. El estudio de Baluga y col. (2) revisa las tasas de mortalidad global y específicas por asma en el Uruguay, mostrando que la mortalidad global por asma ha disminuido en un 61.7% en el periodo observado (185 muertes en 1984 y 78 muertes en el año 2008).

En el año 2017 se registraron 76 muertes por asma, en el Uruguay todos ellos mayores de 14 años. ¹

Aproximadamente 5% de los pacientes asmáticos tienen asma severo que no es controlado adecuadamente con corticoides

¹ Últimos datos disponibles MSP, Dirección de Estadísticas Vitales 14/02/2019

inhalados/beta2 agonistas de larga acción. Las guías de tratamiento recomiendan una aproximación terapéutica destinada a obtener los mejores resultados posibles en término de control de síntomas, uso de medicación de rescate y función pulmonar. Estos pacientes tienen riesgo de exacerbaciones severas y muerte y tienen pocas opciones terapéuticas disponibles. Los corticoides vías oral son efectivos en algunos pacientes, pero están asociados con efectos adversos significativos.

Tratamiento del asma grave

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo, reduciendo al máximo la mortalidad y los efectos secundarios de la medicación. El tratamiento del asma se debe configurar como un ciclo continuo de evaluación, ajuste del tratamiento y revisión de la respuesta.

El tratamiento optimizado del asma grave no controlado incluye la prescripción de los fármacos recomendados en los pasos 4-5 de GINA (1) (combinación de glucocorticoides inhalados/broncodilatadores de larga acción a dosis elevadas y al menos un tercer fármaco controlador (tiotropio, antileucotrieno, teofilina y uso de corticoides sistémicos), tratamiento de las comorbilidades y agravantes y prevención/tratamiento de los efectos secundarios de los glucocorticoides.

Tratamiento biológico con Omalizumab

Como primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del asma Omalizumab representa un nuevo paradigma en el tratamiento del asma. Se indica en una población de pacientes altamente seleccionada, siendo indispensable identificar aquellos pacientes que obtendrán el máximo beneficio con la terapia con Omalizumab, optimizando el uso de los recursos.

La terapia aditiva “add-on” (tratamiento habitual del asma alérgico severo: paso 4- 5 GINA) incluye iniciar Omalizumab, como terapia biológica.

El Omalizumab es un fármaco que se administra por inyección subcutánea, cada 2-4 semanas, basado en el peso del paciente y su nivel inicial de IgE (entre 30-1500 UI/ml) al momento de inicio del tratamiento.

Este anticuerpo monoclonal humanizado (mAB) une su porción Fc a la Ig E libre, reduciendo los niveles de esta en plasma y regulando negativamente su unión a los receptores de alta y baja afinidad, controlando la respuesta alérgica desencadenada por la misma, y su uso continuado condiciona una disminución del número de receptores, disminuyendo aún más el mecanismo alérgico.

Los estudios randomizados, controlados doble ciego con el fármaco en asma severo han demostrado un 34% de disminución de las exacerbaciones (3) y en estudios abiertos en pacientes con asma severo que han tenido por lo menos una exacerbación el año previo, hubo una reducción de 56-60% en la tasa de exacerbación, una mejoría significativa de la calidad de vida y una reducción de 40- 50% de la dosis de corticoides sistémicos (4-5).

Se comercializa a nivel mundial desde el año 2006, y tanto la evidencia clínica como los estudios de vida real avalan sus resultados. Los efectos adversos potenciales son las reacciones en el sitio de inyección y anafilaxia en 0.2% de los pacientes.

Actualmente el agente biológico disponible en Uruguay con cobertura del FNR para tratamiento del asma alérgico severo no controlado es el OMALIZUMAB.

Definiciones operativas

Diagnóstico de asma

El asma es una enfermedad heterogénea y que se caracteriza por una inflamación crónica de la vía aérea, tiene dos características principales que la definen:

- Síntomas respiratorios que varían con el tiempo y en intensidad.
- Limitación variable al flujo espiratorio.

Debemos destacar que el diagnóstico de asma es clínico, no existe un gold standard diagnóstico, basado en la evidencia, que permita hacer un diagnóstico inequívoco. Lo central en todas sus definiciones es la presencia de síntomas (ya citados) y obstrucción al flujo aéreo dado por la espirometría que muestre: VEF1/CVF menor al LIN (límite inferior del normal), VEF1 \leq 80%, variabilidad de PFE (pico flujo espiratorio) y reversibilidad con los broncodilatadores).

Diagnóstico de asma alérgico

Identificar este fenotipo del asma ofrece la posibilidad de indicar un tratamiento dirigido, personalizado a las características del paciente.

Definen ésta, una historia clínica con antecedentes personales y/o familiares de atopía y la relación de los síntomas con la exposición a aeroalergenos, desencadenando una respuesta de activación de linfocitos T helper tipo 2 (Th2), producción de interleukinas IL 4, IL5, IL13 y producción de IgE.

Diagnóstico de asma severo

Significa que es un asma que no está controlado a pesar de la buena adherencia con el tratamiento optimizado con dosis máximas, adecuado tratamiento de las comorbilidades y que empeora al descender las dosis. De este modo la gravedad del asma se evalúa retrospectivamente partiendo del nivel de tratamiento requerido para controlar los síntomas y las agudizaciones.

Diagnóstico de asma no controlado

Incluye uno o ambos de los siguientes:

- Pobre control de los síntomas (síntomas frecuentes, uso frecuente de inhaladores de rescate, actividad limitada por el asma o despertares nocturnos por el asma.
- Exacerbaciones frecuentes (>2/año) requiriendo corticoides sistémicos o exacerbaciones severas (>1/año) que requieren hospitalización.

Debe ser diferenciado del paciente de difícil control que presenta alguna de las siguientes características: incorrecta técnica inhalatoria, pobre adherencia al tratamiento evaluada entre otros aspectos a través del test de adhesión a los inhaladores (TAI) (anexo 2), que continúa fumando, o que presenta comorbilidades no controladas.

Control clínico

Para GINA, el concepto de control clínico es dual: control actual definido por los síntomas (mediante cuestionarios validados, como Asthma Control Test (ACT) (6) (anexo 1) útil para reflejar los cambios a lo largo del tiempo y evaluar las intervenciones terapéuticas.

La espirometría es un factor de riesgo pronóstico cuando el $VEF1 \leq 60\%$.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Criterios de inclusión

El FNR cubrirá el tratamiento del OMALIZUMAB, en pacientes que reúnan todas estas condiciones:

- Mayores de 6 años.
- Asma severo de mecanismo alérgico, mediado por Ig E (30-1500 UI/ml).
- Asma no controlado a pesar de estar en seguimiento y óptimamente tratado por neumólogo en el último año.
- Comorbilidades. evaluadas y tratadas en forma adecuada.
- Con al menos 1 internación por asma en el último año documentada.

Criterios de exclusión

- Pacientes con tabaquismo activo o pacientes que han dejado de fumar hace menos de 3 meses.
- Cualquier enfermedad no respiratoria no reversible, que pueda agravar las condiciones del asma.
- No adherencia al tratamiento o imposibilidad de asistir a controles clínicos regularmente.
- Persistencia de factores de asma alérgicos.
- Técnica inhalatoria de los medicamentos incorrecta.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB

El tratamiento con Omalizumab será de administración subcutánea, de acuerdo con el peso del paciente y al nivel de IgE de acuerdo con las tablas. Según la dosis, la frecuencia será bisemanal o mensual. (Anexo 3).

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de asma alérgico severo no controlado en todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que

incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Neumólogo.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

- Documentación de Historia Clínica donde conste la evolución neumológica del paciente registrada en su prestador en el último año.
- Constancia del registro de farmacia de medicación retirada mensualmente.

- Paraclínica:

Vigencia un año

- Funcional respiratorio pre y post BD, (Registro e informe firmado por neumólogo).
- Dosificación Ig E.
- Hemograma.
- Rx. de tórax o TC de tórax de alta resolución (si se requiere).
- Serología para Aspergillus.
- ANCA.
- Certificación de vacuna vigente antigripal y antineumocócica.

Vigencia: mes previo a la solicitud.

- Cotinina en orina.
 - Test de embarazo en mujeres en edad fértil del mes previo.
-
- Paraclínica en caso de presencia de comorbilidades:
 - TC de senos faciales si presenta historia de rino sinusitis.
 - Esófagogastroduodeno, FGC, o Ph metría si se sospecha RGE.
 - Evaluación por psiquiatra (diagnóstico y tratamiento optimizado) ante sospecha de ansiedad o depresión.
 - Polisomnografía si hay sospecha de SAHOS.
 - Evaluación por nutricionista si IMC > 35.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores cada 3 meses, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que puedan llevar a la discontinuación del tratamiento. Se debe adjuntar un resumen de historia clínica con datos detallados (Ver anexo 4) y formulario de seguimiento en forma trimestral

Ante la ausencia de respuesta al tratamiento, la aparición de efectos adversos o complicaciones se procederá a la suspensión de la cobertura. La respuesta al tratamiento se evaluará cada 6 meses. Los criterios de respuesta favorable se muestran en el anexo 5.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico neumólogo tratante deberá informarlo al FNR en formulario de resumen de fin de tratamiento.

ANEXOS

Anexo 1: Asthma Control Test (ACT) (1)

En las últimas 4 semanas ¿le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo en la escuela o en la casa?

- 1) Siempre
- 2) La mayoría del tiempo
- 3) Algo del tiempo
- 4) Un poco de tiempo
- 5) Nunca

Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia le ha fallado aire?

- 1) Más de 1 vez al día
- 2) Una vez al día de 3 a 6 veces por semana
- 3) Uno o dos veces por semana
- 4) Nunca

Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante, o un silbido al pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual de la mañana?

- 1) 4 ó más noches por semana
- 2) 2-3 veces por semana
- 3) Una vez por semana
- 4) Una o dos veces
- 5) Nunca

Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?

- 1) 3 o más veces por día
- 2) 1 ó 2 veces por día
- 3) 2 ó 3 veces por semana
- 4) Una vez por semana o menos
- 5) Nunca

¿Cómo evalúa el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

- 1) No controlada en absoluto
- 2) Mal controlado
- 3) Algo controlado
- 4) Bien controlado
- 5) Completamente controlado

PUNTAJE TOTAL

19 puntos o menos está mal controlada

Rangos de puntuación e interpretación

TAI 10 ITEMS	NIVEL DE ADHESION
Puntuación	interpretación
+ = 50 puntos	Buena adhesión
46-49 puntos	Adhesión intermedia
< = 45 puntos	Mala adhesión

TAI 12 ITEMS	TIPO INCUMPLIMIENTO
ITEM 1 al 5 < 25	Incumplimiento errático
ITEM 5 al 10 < 25	Incumplimiento deliberado
ITEM 11 Y 12 < 4	Incumplimiento inconsciente

- **Incumplimiento errático:** paciente que se olvida de tomar la medicación.
- **Incumplimiento deliberado:** paciente que no toma la medicación porque no quiere hacerlo.
- **Incumplimiento inconsciente:** paciente que no toma la medicación correctamente por desconocimiento de la pauta terapéutica y de la correcta técnica inhalatoria.

Anexo 3 Protocolo de administración

Tabla de dosificación de Omalizumab

IgE basal (UI/ ml)	Peso Corporal (Kg)										
	> 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150	> 150-200
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	450
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600	750
> 200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	750	1050
> 300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	900	1050	
> 400-500	225	300	450	450	600	600	750	750	1050	1200	
> 500-600	300	300	450	600	600	750	900	900	1200		
> 600-700	300	450	450	600	750	900	900	1050			
> 700-800	450	450	600	750	900	900	1050	1200			
> 800- 900	450	450	600	750	900	1050	1200				
> 900 -1.000	450	600	750	900	1050	1200					
> 1.000- 1.100	450	600	750	900	1200						
> 1.100-1.200	600	600	900	1050	1200						
> 1.200- 1.300	600	750	900	1050							
> 1.300-1.500	600	750	1050	1200							

No se dispone de datos para recomendar una dosis

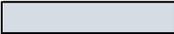
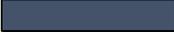
-  Esquema de administración cada 4 semanas
-  Esquema de administración cada 2 semanas

Tabla de administración mensual con polvo liofilizado

Aplicación cada 4 semanas Dosis Mensual		Aplicación cada 2 semanas Dosis Mensual	
mg	Viales 150 mg	mg	Viales 150 mg
75	1 ^a	450	3
150	1	600	4
225	2 ^b	750	5
300	2	900	6
450	3	1050	7
600	4	1200	8

- a) Usar 0.6 mL de la ampolla de 150 mg
 b) Usar 1 vial de 150 mg + 0.6 mL del 2 do vial de 150 mg

Anexo 4 Evaluación de la evolución clínica de la respuesta al tratamiento con Omalizumab

- Síntomas: Cuestionario clínico ACT (Asthma Control Test) (anexo 1)
- Exacerbaciones (número/severidad)
- Hospitalizaciones por asma
- Función pulmonar (espirometría anual)
- Adherencia (cuestionario TAI, e-receta) (anexo 2)
- Suspensión o reducción de dosis de corticoides orales
- Reducción de uso de medicación de rescate
- EGET: evaluación global de eficacia terapéutica (0-4) referencia (anexo 5)
- Efectos adversos de medicación

Anexo 5 Criterios de respuesta favorable para el control del asma

- 1- Disminución en al menos el 25% de la dosis de los glucocorticoides sistémicos.
- 2- Disminución en el número de internaciones y consultas a urgencias.

- 3- Resultado ACT superior a 3 puntos en el cuestionario de control de asma (ACT) entre el valor basal reportado y el realizado en la semana 22-24 de inicio de tratamiento.
- 4- EGET: 3 -4 (mejoría marcada o control completo).

Referencias

- 1- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004 (113): 59-65;
- 2- Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:549-56.
- 3- Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguíbel JM, Picado C, Sastre J, Dal-Ré R; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007 Dec;44(10):867-72.
- 4- Chiesi España S.A.U. Test de Adhesión a los Inhaladores.TAI ®. Consultado en marzo de 2019. Disponible en <http://www.taitest.com/>.

BIBLIOGRAFIA

1. Chung KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*; 2014; 43:343-373.
2. Baluga Juan Carlos, Sueta Adriana, Ceni Martha. Continúa descendiendo la mortalidad por asma en Uruguay. Período 1984-2008. *Rev. Méd. Urug. [Internet]*. 2010 jun [citado 2019 Feb 27]; 26(2): 74-83. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?>
3. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J et al. Benefits of Omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60:309-16.
4. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brian J, Fox H et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroids requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18:354-61.
5. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab anti IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108: 184-90.
6. Schatz M, Sorkness CA, Li JT et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 549-56
7. Global Strategy of Asthma management and Prevention (2018)
8. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. Global Initiative for asthma. November 2018. www.ginaasthma.org
9. Hanania NA, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Internal Med*, 2011; 154: 573-82.
10. Normansell R, et al. Omalizumab in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: Cd003559
11. Brusselle G et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. The PERSIST study. *Respir Med* 2009; 103:1633-42.