



Govern d'Andorra

PROTOCOL D'ÚS D'OMALIZUMAB EN URTICÀRIA CRÒNICA ESPONTÀNIA

Ministeri de Salut

Andorra la Vella, 4 de juny del 2021

PROTOCOL ELABORAT PER LA COMISSIÓ DE MEDICAMENTS
D'ALTA COMPLEXITAT.

PROTOCOL APROVAT PEL MINISTERI DE SALUT EN DATA
4/06/2021.

PROTOCOL D'ÚS D'OMALIZUMAB EN URTICÀRIA CRÒNICA ESPONTÀNIA

I. INTRODUCCIÓ

La urticària (U) és una alteració de la pell que es caracteritza per l'aparició de favasses (lesions eritematoses i pruriginoses) i/o angioedema (afectació edematosa de les capes profundes de la pell). Segons la seva evolució es classifica en aguda (UA), aguda recidivant (UAR) o crònica (UC). Les lesions són idèntiques en els tres tipus.

Es considera UA quan els símptomes són episòdics (durada < 6 mesos) i responen generalment a un estímul identificable.

La UC es caracteritza per l'aparició de les lesions de forma recurrent durant un període d'almenys sis setmanes, en el qual els episodis es donen diàriament o més de dos vegades a la setmana. Quan les lesions apareixen de forma espontània, sense cap desencadenant específic, es denomina *urticària crònica espontània* (UCE).¹ Es tracta d'una malaltia que pot durar de mesos a anys i per a la qual es requereix un tractament efectiu i segur, i que acaba remetent espontàniament.

La fisiopatologia de l'UCE es basa en l'activació de mastòcits i basòfils que a la vegada alliberen histamina i altres mediadors inflamatoris. El mecanisme d'activació dels mastòcits encara no està ben establert, però en els pacients amb UCE s'ha demostrat que al voltant d'un 50% presenta autoanticossos IgG contra el receptor d'alta afinitat de la IgE (FcεRI) o contra la mateixa IgE. Aquest mecanisme justifica la utilització de l'omalizumab.

II. ABORDATGE TERAPÈUTIC DE LA URTICÀRIA CRÒNICA ESPONTÀNIA

1. Algoritme de tractament UCE²

1a línia: antihistamínics H1 de segona generació en dosis autoritzades

2a línia: antihistamínics H1 de segona generació en dosis quatre vegades superiors a les autoritzades (OFF-LABEL, sota estreta vigilància d'efectes adversos)

3a línia: omalizumab afegit a antihistamínics H1

4a línia: cal afegir-hi ciclosporina A (OFF- LABEL)

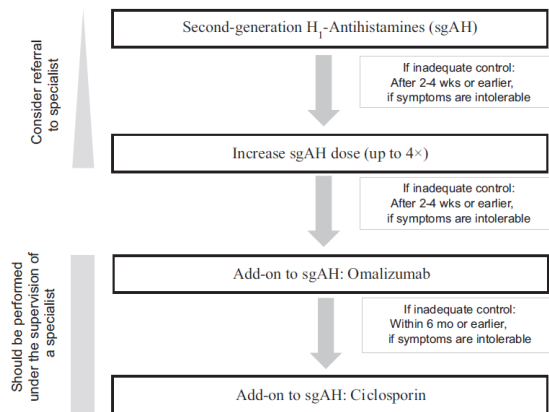


FIGURE 2 Recommended treatment algorithm for urticaria*

2. Maneig Exacerbacions

L'ús de corticosteroides sistèmics només està recomanat per al maneig de les exacerbacions agudes en pautes curtes de menys d'una setmana.

III. CRITERIS D'INICI DE TRACTAMENT AMB OMALIZUMAB²⁻³

- Resposta insuficient al tractament previ amb antihistamínic H1 a dosis màximes
- Urticaria Activity Score (UAS7)^{Annex1} >6 tot i estar en tractament amb anti-H1

OMALIZUMAB (XOLAIR®)⁴

Fàrmac	Omalizumab
Mecanisme d'acció	Anticòs monoclonal humanitzat que actua selectivament sobre la IgE evitant la seva unió i redueix a la baixa el nombre de receptors FcεRI inhibint l'alliberació d'histamina dels mastòcits i basòfils.
Indicació	Tractament addicional de l'UCE en pacients adults i adolescents (a partir de 12 anys) amb resposta inadequada als antihistamínic H1.
Posologia independent de nivells IgE	Pauta estàndard: 300 mg / 4 setmanes Pauta optimitzada (FDA): 150 mg / 4 setmanes
Administració	Subcutània i possibilitat d'autoadministració a partir de la quarta dosi.
Seguretat	Reacció d'edema i envermelliment de la zona de punció que desapareix espontàniament. Ocasionalment s'ha descrit cefalea.

IV. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA I LES ESTRATÈGIES DE TRACTAMENT ENFRONT DE LA RESPOSTA^{3,5,6}

- Avaluar la resposta al tractament cada tres mesos.
- Escales d'avaluació:
 - o UAS7: permet avaluar l'activitat de l'UCE en iniciar el tractament i fer el seguiment de l'evolució de la malaltia.
 - o Urticaria Control Test (UCT):^{Annex 1} per fer el seguiment dels pacients, sobretot quan sigui necessari l'ajust de dosis.

Resposta	Estratègia
RESPOSTA COMPLETA: UAS7 =0 i UCT=16	Reduir la dosi a 150 mg / 4 setmanes i anar espaiant freqüència fins a 8 setmanes → STOP Reavaluar cada 3 mesos
BON RESPONEDOR: UAS7 ≤ 6 i UCT>12	Mantenir dosi a 300 mg / 4 setmanes Reavaluar cada 3 mesos
RESPONEDOR PARCIAL: Disminució de l'UAS7 basal* i un valor d'entre 7-16	Si UCT >12: mantenir la pauta 300 mg / 4 setmanes Reavaluar cada 3 mesos Si UCT ≤12: augmentar la dosi a 450 mg / 4 setmanes fins a 600 mg / 4 setmanes o augmentar la freqüència: 300 mg / 2 setmanes (OFF-LABEL respecte a la fitxa tècnica EMA/FDA). Reavaluar al cap de tres mesos; si no hi ha benefici → ESTOP
NO RESPONEDOR: NO disminució de l'UAS7 basal* i un valor >16	ESTOP tractament

*UAS7 basal = UAS7 previ a l'inici de tractament

Retractament

En cas de recaiguda, l'estratègia més utilitzada és reprendre el tractament amb l'última dosi i interval eficaç. És una estratègia eficaç i segura.

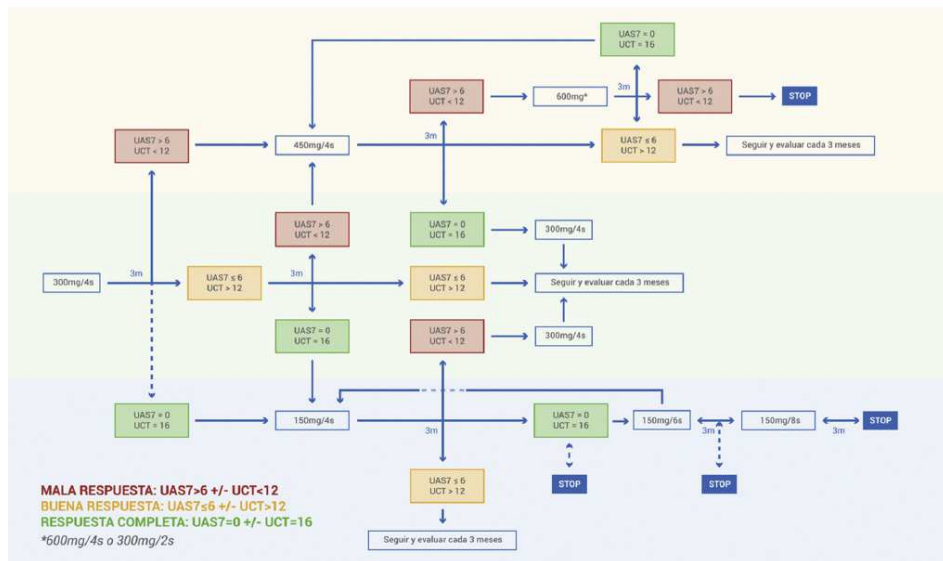


Figura 1 Algoritmo de tratamiento de la UCE con omalizumab.

V. CIRCUIT DE PRESCRIPCIÓ I DISPENSACIÓ

Prescripció

La prescripció de l'omalizumab per al tractament de l'UCE només la poden dur a terme metges especialistes en dermatologia i pediatres amb coneixements especialitzats en la malaltia.

La renovació de la prescripció emplenant el full d'avaluació s'ha d'efectuar cada tres mesos.

Dispensació

La dispensació amb finançament públic de l'omalizumab per al tractament de l'UCE només la pot dur a terme el servei de farmàcia de l'HNSM. La dispensació s'efectua per un mes de tractament.

Seguiment

Per tal de renovar la prescripció cal efectuar un seguiment que inclogui els paràmetres següents: Annex 1

- UAS7
- UCT
- Medicació concomitant

Discontinuació del tractament

En termes generals s'ha de discontinuar el tractament amb medicaments biològics si hi ha:

- 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/>).

ANNEX 1

L'**UAS 7** és una eina per avaluar l'activitat de la malaltia comptabilitzant el nombre de lesions i la intensitat del prurit diàriament en l'última setmana.^{3,7}

Cómo se calculan UAS y UAS7.



¿Cuántos habones han aparecido en las últimas 24 horas?	Puntuación
Ninguno	0
< 20 habones	1
20-50 habones	2
> 50 habones	3
Intensidad del prurito en las últimas 24 horas	
Ninguno	0
Leve (presente pero sin resultar molesto o irritante)	1
Moderado (irritante pero no interfiere con actividades diarias o sueño)	2
Severo (interfiere con actividades diarias o sueño)	3

Ferrer M et al. Clin Exp Allergy. 2014 Nov 27 [Epub ahead of print]

Table 6. Urticaria activity score

How many wheals have appeared during the last 24 h?	Scoring
None	0
Mild (<20 wheals/24 h)	1
Moderate (20–50 wheals/24 h)	2
Intense (>50 wheals/24 h)	3
How severe was the itching during the last 24 h?	
None	0
Mild (present but not annoying or troublesome)	1
Moderate (troublesome but does not interfere with normal daily activity or sleep)	2
Intense (severe itch that is sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep)	3

S'obté una puntuació del 0-42 i permet definir cinc categories de l'activitat de la malaltia:

- UAS7 ≤ 6 → Bon control de la malaltia
- UAS7 entre 7-15 → Activitat lleu
- UAS7 entre 16-27 → Activitat moderada
- UAS7 ≥ 28 → Activitat greu

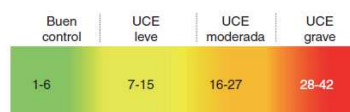


Figura 2 Categorías de actividad de la UCE. Fuente: modificado de Stull et al.⁹.

Limitacions: no permet avaluar l'activitat de les urticàries induïbles moltes vegades associades UCE i no té en compte la presència d'angioedema.

L'**Urticaria Control Test (UCT)**^{3,8} és una altra eina útil en el seguiment dels pacients, sobretot a l'hora de tenir en compte l'ajust de dosis. Es basa en un qüestionari que té en compte la intensitat dels símptomes de la urticària, l'afectació de la qualitat de vida, la capacitat de tractament per controlar la malaltia i la valoració global per part del pacient del control de la urticària en les últimes quatre setmanes. La valoració obtinguda pot variar entre 0-16. Es considera que hi ha un bon control de la malaltia quan és >12 i una resposta completa si és =16.

¿Cuánto ha sufrido en las últimas 4 semanas los síntomas físicos de la urticaria (picor, ronchas y/o hinchazón)?				
Mucho=0	Bastante=1	Regular=2	Poco=3	Nada=4
¿Se ha visto afectada su calidad de vida en las últimas 4 semanas debido a la urticaria?				
Mucho=0	Bastante=1	Regular=2	Poco=3	Nada=4
¿Con qué frecuencia en las últimas 4 semanas el tratamiento no ha sido suficiente para controlar los síntomas?				
Mucho=0	Bastante=1	Regular=2	Poco=3	Nada=4
Globalmente, indique cómo de bien controlada ha tenido su urticaria en las últimas 4 semanas				
Nada=0	Poco=1	Regular=2	Bastante=3	Totalmente=4

Figura 3 Urticaria Control Test.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Álvaro Lozano M. "Urticaria y angioedema". *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:149-60.
2. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticària. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397.
3. "Documento Consenso. Algoritmo de tratamiento con omalizumab en urticària crónica espontània". *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Nov;109(9):771-776. doi: 10.1016/j.ad.2018.07.005. Epub 2018 Aug 11.
4. Fitxa tècnica Xolair® (Omalizumab). European Medicines Agency (EMA), 2015.
5. "An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized". *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Mar;133(3):914-5.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.015. Epub 2013 Dec 18.
6. "How to discontinue omalizumab in chronic spontaneous urticaria?" *Allergy.* 2019 Apr;74(4):821-824. doi: 10.1111/all.13675. Epub 2018 Dec 28.
7. Ferrer, M.; Bartra, J.; Giménez-Arnau, A.; Jauregui, I.; Labrador-Horrillo, M. *et al.* "Management of urticaria: not too complicated, not too simple". *Clin Exp Allergy.* 2015 Apr;45(4):731-43. doi: 10.1111/cea.12465.
8. Cross-Cultural Adaptation of the Urticaria Control Test From German to Castilian Spanish. Adaptación transcultural del cuestionario Urticaria Control Test del alemán al castellano.