

MEDIKAMENTU BIOLOGIKOAK, MIGRAINA, HIPERLIPEMIA ETA ASMA TRATATZEKO

AURKIBIDEA

- ▶ SARRERA
- ▶ MEDIKAMENTU BIOLOGIKOEN EZAUGARRIAK
- ▶ MEDIKAMENTU BIOLOGIKOAK, MIGRAINAREN PROFILAXIAN
- ▶ MEDIKAMENTU BIOLOGIKOAK, HIPERLIPEMIA TRATATZEKO
- ▶ MEDIKAMENTU BIOLOGIKOAK, KONTROLATU GABEKO ASMA LARRIA TRATATZEKO
- ▶ FUNTSEZKO IDEIAK

SARRERA

Medikamentu biologikoen printzipio aktiboak material biologikotik lortzen dira, hau da, besteak beste, jariakineta-tik, giza edo animalia-ehunetatik edo mikroorganismoetatik¹. Gaur egun, medikamentu horiek guztiz sartuta daude terapia-aukeretan; hala, farmako batzuk, esate baterako, epoetina, insulinen analogoak, hazkunderen hormona eta antigorputz monoklonalak sartu dira aukera horien artean, eta, kasu batzuetan, sintesi kimikokoak ordezkatu dituzte². Medikamentu bioteknologikoak esaten zaie, baldin eta DNA birkonbinatzailearen teknologia baliatuta, material genetikoak ezarrita duten sistema bizietatik lortzen badira¹.

Medikamentu bioteknologikoen zenbait gaixotasunen pronostikoa aldatu dute, nabarmen. Halaxe gertatu da, bada, artritis erreumatoidearen, hesteetako gaixotasun inflamatorioaren edo neoplasia batzuen kasuan. Hala ere, oso kostu handia dute. [IMS Health](#) aholkularitza-enpresaren datuen arabera, 2016an, Europan saldutako medikamentuen gastuaren % 27 farmako biologikoei dagokie. Farmako horien prezio altuaren (paziente bakoitzeko milaka euro) eta gero eta eskaera handiagoaren ondorioz, nabarmen handitu da ospitaleko farmazia-gastua, eta litekeena da ospitale jakin batzuetan baliabide farmazeutikoen % 40 baino gehiago izatea².

Alde horretatik, biosimilarrak (jada merkaturatuta dagoen eta patentea iraungita duen medikamentu biologiko baten antzeko medikamentuak) lagungarriak izan daitezke tratamendu horien kostu handia murrizteko, eta, horrela, paziente gehiago haiek eskuratzeko aukera izateko, osasun-sistemaren iraunkortasunari eutsiz^{1,3}.

Buletin honetan, migrainaren profilaxian, hiperlipemietan eta asman gomendatzen diren medikamentu biologikoen lotutako zenbait ezaugarri jasotzen dira. Patologia hauek hasieran, lehen mailako arretan diagnostikatu eta tratatzen dira, baina estadio larriagoetan arreta espezializatuan tratatzen dira. Ospitalean baino ematen ez diren medikamentuak diren arren, lehen mailako arretako medikuentzat interesgarriak izan daitezke haien ezaugarri orokorrak, albo-ondorioak eta terapeutikan duten lekuaren berri izatea.

MEDIKAMENTU BIOLOGIKOEN EZAUGARRIAK

Gaur egun praktika klinikoan erabiltzen diren medikamentu biologiko gehienek proteinetan oinarritutako substantzia aktiboak dituzte. Tamainari eta egitura-konplexutasunari dagokienez, aldeak izan ditzakete, eta proteina sinpleak (insulina edo hazkunde-hormona, esaterako) edo konplexuagoak (koagulazio-faktoreak edo antigorputz monoklonalak, adibidez) izan daitezke⁴.

Sintesi kimikoko medikamentuekin alderatuta, medikamentu biologikoak egitura molekular handiek osatuta daude, askotan konplexuak direnak; organismo biziek baino ezin dituzte sortu. Konplexutasun horrek eta ekoizteko moduak aldagarritasun-maila jakin bat eragin dezakete printzipio aktibo bereko molekuletan, baita medikamentu beraren loteen artean ere. Fabrikazio-prozesua oso konplexua da, eta haren barruan aldaketa txikiak desberdintasun minimoak eragin ditzakete egiturari; horregatik esaten da, hain zuzen, "prozesua produktua dela"³.

Medikamentu biologikoak, Europar Batasunean (EB), Medikamentuen Europako Agentziaren (EMA) bidez, baimentzen dira prozedura zentralizatu baten bitartez. Legeriak ezartzen du osasun-agintariek jarraipen bereziki zorrotza eta trinkoa egin behar dietela medikamentu biologikoei, erreferentziazkoak zein biosimilarrak izan, eta horregatik agertzen da etiketan ikurra ▼³. Europar Batasunean medikamentu biologiko bat merkaturatzeko baimena eskatzen duten enpresek Arriskuak Kudeatzeko Plan bat aurkeztu behar dute, produktu bakoitzerako berariazkoa, eta Farmakozaintzako Plan bat eta arriskuak minimizatzeko neurriak izango ditu. Kalitate-kontrol zorrotzak aplikatzen dira beti, berezko aldakortasuna gorabehera, loteak homogeenak direla eta aldeek medikamentuen segurtasunari eta eraginkortasunari eragiten ez dietela bermatzeko⁴.

Medikamentu biologikoen izan dezaketen arazoetako bat immunogenizitatea da, hau da, immunitate-sistemak proteina arraroak antzemateko eta haien aurka erreakzionatzeko duen gaitasuna. Horrek eraginkortasunik eza ekarriko luke, antigorputz neutralizatzaileak eta/edo erreakzio anafilaktikoak garatuko bailirateke. Hala ere, oro har, medikamentu biologikoen ez dute erantzun immunitariorik eragiten, edo, halakorik gertatuz gero, oso mugatua izaten da. Immunitate-izaerako kontrako erreakzioak (adibidez, infusio batekin lotutako erreakzioak edo injekzioa jartzen den tokian agertutakoak) normalean ez dira larriak izaten, eta ez da ohikoa haien ondorioz pertsonaren bizitza arriskuan jartzea^{1,4}.

Espainiako Neurologia Elkartearen (SEN) arabera, prebentzio-tratamendua egokia da hilean hiru migraina-krisi edo gehiago duten pazienteentzat, baita gutxiagotan izaten dutenentzat, baina iraupen edo intentsitate berezikoak badira, tratamendu sintomatikoarekiko erantzun eskasa edo intolerantzia dutenentzat, aura luzeak, sintomatologia basilarra, edo krisi epileptiko bat dutenentzat migraina-krisialdi baten barruan. Era berean, egokia izango litzateke farmako gehiegi hartzeko arriskua egonez gero edo dagoeneko farmako gehiegi hartzen direnean⁵⁻⁷.

Lehen mailako profilaxi gisa, hauek dira gomendatutako tratamenduak: betablokeatzaileak (propranolola, metoprolola), antiepileptikoak (topiramatoa edo azido balproikoa), kaltzioantagonistak (flunarizina) edo antidepressiboak (amitriptilina). Eta migraina kronikoa duten pazienteentzat, kontraindikaziorik, intolerantziarik edo erantzunik egon ezean, kasu batzuetan, toxina botulinikoa erabil daiteke⁵⁻⁷.

Duela gutxi hiru antigorputz monoklonal gehitu zaizkio migrainaren profilaxia egiteko dagoen terapia-aukerari: **erenumab**, **fremanezumab** eta **galkanezumab**.

1. taulan ikus daitezke migrainaren profilaxian erabilitako antigorputz monoklonalen ezaugarri nagusiak.

Eraginkortasuna

Hiru medikamentuekin itsu bikoitzeko saiakuntza klinikoak egin dira, plazeboarekin kontrolatuak. Hau izan da ebaluatutako aldagai nagusia: 9-12 asteen artean neurtutako migraina-egunen neurri basalaren aldaketa, hilean batez beste 18 eta 8 egunez migraina kronikoa edo migraina episodikoa zuten pazienteen kasuan, hurrenez hurren⁵⁻⁷.

Erenumab. Saiakuntza pibotal bietan honako hau ikusten da:

- Migraina kronikoa: erenumab (70 mg) hartuz gero, 2,46 murrizten dira migraina-egunak hilean (%95eko KT: -3,52tik -1,39a); eta erenumab (140 mg) hartuz gero, berriz, 2,45 (%95eko KT: - 3,51tik -1,38ra), plazeboa hartzearekin alderatuta. Hala ere, ez da minaren intentsitatean eta sintoma osagarrietan eraginik ikusten.
- Migraina episodikoa: erenumab (70 mg) hartuz gero, 1,40 murrizten dira migraina-egunak hilean (%95eko KT: -1,9tik -0,9ra); eta erenumab (140 mg) hartuz gero, berriz, 1,9 (%95eko KT: - 2,3tik -1,4ra), plazeboa hartzearekin alderatuta^{5,8}.

Fremanezumab. Saiakuntza pibotal bietan honako hau ikusten da:

- Migraina kronikoa: hiru hileroko pautak 1,7 murrizten ditu migraina-egunak hilean (%95eko KT: -2,44tik -0,92ra), eta hileko pautak 1,9 murrizten ditu migraina-egunak hilean (%95eko KT: - 2,61tik -1,09ra), plazeboa hartzearekin alderatuta.
- Migraina episodikoa: hiru hileroko pautak 1,2 murrizten ditu migraina-egunak hilean (%95eko KT: -1,74tik, -0,69ra), eta hileko pautak, berriz, 1,4 (%95eko KT: - 1,96tik -0,90era), plazeboa hartzearekin alderatuta^{6,9}.

Galkanezumab. Hiru saiakuntza kliniko pibotaletan honako hau ikusten da:

- Migraina kronikoa: galkanezumab (120 mg) hartuz gero, 2,09 murrizten ditu migraina-egunak hilean (%95eko KT: - 2,92tik -1,26ra); eta galkanezumab (240 mg) hartuz gero, 1,88 (%95eko KT: - 2,71tik -1,05ra), plazeboa hartzearekin alderatuta.
- Migraina episodikoa: EVOLVE 1 eta 2 entseguetan ebaluatzen da zer eraginkortasun izan duen 24 astez galkanezumab (120 mg) hartzeak: 1,92 (%95eko KT: -2,48tik, -1,37ra) eta 2,02 (%95eko KT: -2,55tik -1,48ra) murrizten ditu, hurrenez hurren, migraina-egunak hilean. Eta galkanezumab (240 mg) hartuz gero, 1,76 (%95eko KT: -2,31tik, -1,20ra) eta 1,90 (%95eko KT: -2,44tik, -1,36ra) murrizten ditu migraina-egunak hilean, hurrenez hurren, plazeboa hartzearekin alderatuta^{7,10}.

Erenumab eta fremanezumab hartuta lortzen den onura erantzun terminoetan (gutxienez hileko migraina-egunak % 50 murriztea, aldagai sekundarioa) migraina episodikoa duten 4 eta 6 pazientetatik batean lortzen da, eta migraina kronikoa duten 6 pazientetatik batean, plazeboa hartzearekin alderatuz gero. Galkanezumab hartuta murrizketa hori migraina episodikoa duten 4-5 pazientetatik batean gertatzen da, eta migraina kronikoa duten 8 pazientetatik batean, plazeboa hartzearekin alderatzen bada⁵⁻⁷.

Gainera, tratamendu horiek 3 hilabeteko epean dakarten onura terapeutikoa ebaluatu behar da, eta, ondoren, al-dizka baloratu behar da tratamenduarekin jarraitzeko premia^{11,12}.

Segurtasuna

Segurtasun-profilaren ezaugarri nagusia da erreakzioak daudela injekzioa jartzen den lekuan, eta erreakzio hau antzekoa da taldeko 3 farmakoen artean⁵⁻⁷. Oro har, ondo onartutako farmakoak dira, baina ez dago epe luzerako daturik. Ziurgabetasun handiena kaltzitoninaren genearekin (CGRP) lotutako peptidoaren eragin basodilatatzailaren inhibizioak eragin ditzakeen arriskuekin lotuta dago, bereziki ondorio kardiobaskularrekin (oraingo gaixotasun bat edo ezkutuko gaixotasun bat okerragotu dezaketelako) eta haurdunaldiarekin (eklanpsia izateko arriskua da-goelako), eta horregatik, fitxa teknikoetan ohartarazpen bat egiten da, erabiltzea saihesteko¹².

Terapeutikan duen tokia

Paziente ambulatarioei ospitalean preskribatzeko eta emateko farmakoak dira. Hiru medikamentuen eraginkortasuna eta segurtasuna oso antzekoak dira, eta ezin da esan bat bestea baino hobea denik. Migraina-profilaxiaren beste alternatiba batzuekin (topiramatoa, toxina botulinikoa, beta-blokeatzaileak, flunarizina edo amitriptilina) alderatzeko datu zuzenik ez dago¹¹⁻¹³.

Medikamentu biologikoek migrainaren prebentzio-tratamendurako erakutsitako onura neurritzkoa da, ez dira kontrol aktiboarekin alderatu, antigorputz monoklonal mota berri bat dira, eta ez da ezagutzen epe luzerako zer eraginkortasun duten eta zer-nolako segurtasuna ematen duten. Horrez gain, gaur egungo ebidentziak ez du aukerarik ematen migrainaren profilaxia egiteko tratamenduen segida egokiena ezartzeko. Hori guztia kontuan hartuta, zentzuzkoa dirudi, gaur egun, tratamendu biologikoak mota hauetako pazienteei bakarrik ematea: prebentziozko beste medikamentu batzuei erantzun ez dieten pazienteei, toleratzen ez dituztenei edo kontraindikazioa dutenei. Gainera, haien alternatibak baino askoz garestiagoak dira¹³.

1. taula. ANTIGORPUTZ MONOKLONALAK, MIGRAINAREN PROFILAXIAN¹²

	ERENUMAB ⁵	FREMANEZUMAB ⁶	GALKANEZUMAB ⁷
Indikazio finantziatua	Migraina-profilaxia, hilean 8 egun edo gehiagotan migraina duten pazienteentzat (maiztasun handiko migraina episodikoa eta migraina kronikoa duten pazienteak) eta gutxienez 3 hilabetez dosi nahikoetan erabilitako aurretiko tratamenduen hiru porrot edo gehiago dituztenentzat. Tratamendu horietako bat toxina botulinikoa izan behar da, migraina kronikoaren kasuan.		
Ekintza-mekanismoa	Kaltzioninaren genearekin erlazionatutako peptidoaren (CGRP) efektuak inhibitzea, blokeatuz eta hartzaileari lotzea eragotziz (galkanezumab eta fremanezumab) edo hartzaileari lotuz eta hau aktibatzea saihestuz (erenumab). CGRP hartzaileak migrainaren fisiopatologian garrantzitsuak diren lekuetan daude, hala nola nerbio trigeminoan. CGRP seinale nozizeptiboak modulatu dituen neuropeptido bat da eta migrainaren fisiopatologiarekin lotu den basodilatatzailea da. Ikusi da CGRP mailak nabarmen handitzen direla migrainaldian, eta normalizatu egiten direla zefalea arindu ahala.		
Medikamentua emateko bidea eta pauta	Larruzalpetik 70 edo 140 mg, 4 astetik behin	Larruzalpetik 225 mg hilean behin edo 675 mg 3 hilean behin	Larruzalpetik 120mg hilero (lehenengo dosia 240 mg)
	Pazienteak berak edo horretarako prestakuntza jaso duen beste pertsona batek eman dezake.		
Ondorio kaltegarriak	70 mg-ko eta 140 mg-ko dosietarako jakinarazitako ondorio kaltegarriak honako hauek dira, hurrenez hurren: Erreakzioak injekzioa jartzen den tokian (% 5,6/% 4,5), idorreria (% 1,3/% 3,2), muskulu-espasmoak (% 0,1/% 2) eta pruritoa (% 0,7/ %1,8).	Erreakzio lokalak injekzioa jartzen den tokian (mina, indurazioa, eritema eta pruritoa), normalean intentsitate arinekoak edo moderatukoak, eta ordu edo egun batzuetan konpontzen direnak.	120 mg-ko eta 240 mg-ko dosietarako jakinarazitako ondorio kaltegarriak honako hauek dira, hurrenez hurren: Mina injekzioa jartzen den tokian (%10,1/%11,6), erreakzioak injekzioa jartzen den tokian (%9,9/%14,5), bertigoa (%0,7/%1,2), idorreria (%1/%1,5), pruritoa (%0,7/%1,2) eta urtikaria (%0,3/%0,1).
Interakzioak	Antigorputz monoklonalen bide metabolikoak kontuan hartuta, ez da espero interakziorik egotea beste medikamentu batzuekin. Antigorputz positiboak hauteman dira pazienteen ehuneko txiki batean, baina ezin da ondorioztatu zer eragin neutralizatzaile duten.		
Populazio bereziak	Ez dago dosia doitzeko beharrik paziente edadetuengan. Giltzurrun edo gibeledako gutxiegitasun arin edo moderatua duten pazienteen kasuan ez dago dosia doitu beharrik.		
Aurkezpenak eta prezioa	Aimovig ® 70 mg luma 1 (PVL 445 €) Aimovig ® 140 mg luma 1 (PVL 445 €)	Ajovy ® 225 mg xiringa 1 (PVL 498 €) Ajovy ® 225 mg 3 xiringa (PVL 1494 €)	Emgality ® 120 mg xiringa 1 (PVL 450 €)

LDL-kolesterolaren gorakada garrantzitsuekin lotutako arrisku kardiobaskular handiko egoera klinikoak daude, non estatinek gehi bizi-estiloan esku hartzeek, emaitza mugatuak lortzen dituzten. Era berean, pazienteen kopuru batek (praktika klinikoko datuetan, % 10-15) estatinekiko intolerantzia du, batez ere mialgiagatik, kreatina kinasaren (KK) gorakada esanguratsuekin; kasu larrietan miositisa eta errabdomiolisia gerta daitezke^{14,15}.

Alirokumab eta **ebolokumab** PCSK9ren inhibitzaileak (proteina konbertasa subtilisina/kexina, 9 motakoa) anti-gorputz monoklonalen talde berri bat dira, ekintza hipolipemiatzaile handia dutenak, nahiz eta bigarren mailako prebentzioan konplikazio kardiobaskularrak pixka bat bakarrik murrizten dituzten^{14,16}.

Estatinen bidezko tratamenduak PCSK9 zirkulatuaren kontzentrazioa handitzen duenez, estatinak eta antigorputz horien konbinazioak efektu hipolipemiatzailea indartzen du^{17,18}.

2. taulan ikus daitezke hiperlipemiak tratatzeko erabiltzen diren antigorputz monoklonalen ezaugarri nagusiak.

Eraginkortasuna

FOURIER¹⁹ entsegu klinikoak (**ebolokumab** erabilita, 27.564 pazienteekin eta 26 hilabeteko jarraipenarekin) eta ODYSSEY OUTCOMES²⁰ (**alirokumab** erabilita, 18.924 pazienteekin eta 33 hilabeteko jarraipenarekin) bigarren mailako prebentzioan dauden eta, beraz, arrisku kardiobaskular oso handia duten pazienteei egindako ikerketak dira. Fase egonkorrean ebolokumabarekin eta fase akutuagoan alirokumab-arekin; bi kasuetan, potentzia altuko estatinekin tratatutako pazienteak dira, oraindik ere LDL >70 mg/dl-rekin jarraitzen zutenak. Antzekoak izan ziren emaitzak bi ikerlanetan, zeinek helburu nagusi definitua antzekoa baitzuten, alegia, hauek murriztea: heriotza kardiobaskularrak, miokardio-infartua, iktusa, angina ezegonkoraren ondoriozko ospitaleratzea edo birbaskularizazio koronarioa. HR 0,85; (%95eko KT: 0,79-0,92) FOURIER ikerlanean¹⁹ eta HR 0,85; (%95eko KT: 0,78-0,93) ODYSSEY OUTCOMES entseguan²⁰.

Aldagai nagusiaren osagaiak aztertuta, FOURIERen onura miokardio-infartu ez-hilgarrien, iktus iskemikoen eta birbaskularizazio koronarioaren kontura izan zen, baina jatorri kardiobaskularreko heriotzak eta guztizko heriotzak ez ziren murriztu. ODYSSEY OUTCOMES saiakuntzan ere ez ziren murriztu heriotza kardiobaskularrak, baina bai gertakari kardiobaskular ez-hilgarriak eta guztizko heriotzak; hala ere, analisi hierarkizatuaren ondorioz, guztizko hilkortasuna nabarmen murriztea lortzeko, alde aurretik hilkortasun kardiobaskularrean lortu behar zen. Hala ez zenez izan, ezin da estatistikoki esanguratsutzat jo, $p < 0,05$ izan arren. Beharrezkoa dirudi aipatzea bi azterlanetan LDL-kolesterolaren % 50eko (ebolokumab) eta % 55eko (alirokumab) murrizketa hauteman zela, baina murrizketa horrek % 1,5eko eta % 1,6ko murrizketa apala bakarrik suposatu zuen gertaera kardiobaskularretan, hurrenez hurren^{14,15}. Onura klinikoa handiagoa da abiapuntua LDL kolesterol maila handiagoa denean¹⁶, nahiz eta ikerketa bakar batek ere ez duen lortu estatistikoki onura esanguratsurik frogatzea guztizko hilkortasunean eta hilkortasun kardiobaskularrean^{19,21}.

Ez dago morbiditateari buruzko daturik lehen mailako prebentzioan, ez alirokumab-ekin, ezta ebolokumab-ekin ere^{14,15}.

Segurtasuna

Albo-ondorio ohikoenen artean, nabarmentzekoak dira injekzioa jartzen den tokian narritadura izatea eta gripe-sintomak izatea¹⁴⁻¹⁷. LDL-kolesterolaren maila oso baxuak izatearen ondorio kaltegarriak identifikatu ez den arren, ez dakigu zer ondorio izango dituen epe luzera. Behaketa-azterlanetan, diabetesa agertzeko arriskua handitzearekin lotu da, eta gaur egungo jarraipena oraindik ez da nahikoa epe luzeko narradura kognitiboa sortzeko aukera baztertzeko^{15,16,20}. Izan zitezkeen alterazio neurokognitiboak bereziki aztertu ziren modu aleatorioan eta kontrolatuan, EBBINGHAUS²² ikerlanean, zeina FOURIER ikerlanean abiatutako azpi-ikerketa bat izan baitzen. Aurreko ikerketetan detektatu ziren tratamenduarekin lotutako alterazio neurokognitiborik ez zen detektatu oraingoan^{14,21,22}.

Terapeutikan duen tokia

Ospitalean agindu eta emateko farmakoak dira. Paziente ambulatorioei ematen zaizkie, betiere gantz gutxiko dieta bati eta estatinen gehieneko dosi toleratuari lotuta, eta Osakidetza preskripziorako onartutako irizpide espezifikoak bete behar dituzte. Erabilera-formulario bat bete behar da (hasiera eta jarraipena), eta aldi behin baieztatu behar da tratamenduarekiko atxikidura (kontrola, hasi eta 8 astera, eta gero 6 hilean behin). Gainera, tratamendua eteteko aukera ere aintzat hartu behar da, pazienteak ez badu tratamendua onartzen, ez baditu LDL-kolesterolaren mailak hobetzen 8 astera, edo eraginkortasuna galtzen badu.

Ez dago printzipio aktibo bat bestea baino hobea delako ebidentziarik. Bigarren mailako prebentzioan, LDL-kolesterol murrizketak garrantzitsuak diren arren, gertakari kardiobaskularren murrizketa oso apalak gertatzen direla ikusi da, eta ez dago morbiditatearen murrizketa-daturik lehen mailako prebentzioan^{14,15}. Horrenbestez, IPCSK9 bidezko tratamendua, estatina bat edo ezetimiba hartzearekin batera, LDL-kolesterolaren maila eta gertakari kar-

diobaskularrak murrizteko eraginkorra izan daitekeen arren, prezioa eta epe luzeko segurtasunari buruz dagoen informazio urria kontuan hartzen badira, arrisku kardiobaskular oso handia duten pazienteentzat soilik da kostu-eraginkorra, tratamenduarekiko atxikidura egokia egiaztatuz eta tolerantziaren eta lorpenaren aldizkako jarrai-pena eginez gero^{16,17,20,21}.

2. taula. ANTIGORPUTZ MONOKLONALAK, HIPERLIPEMIA KASUETAN¹²

	EBOLOKUMAB ¹⁴	ALIROKUMAB ¹⁵
Indikazioak	<ul style="list-style-type: none"> – Hiperkolesterolemia eta dislipemia mistoa: estatina-dosi maximoarekin konbinatuta, beste tratamendu hipolipemiatzaileekin edo gabe, estatinen gehieneko dosi toleratuarekin LDL-kolesterol xede-mailara iristea lortzen ez duten pazienteetan; edo monoterapien, beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuekin konbinatuta edo ez, intolerantzia edo estatinekiko kontraindikazioa duten pazienteetan. – Ezarritako gaixotasun kardiobaskular aterosklerotikoa, estatinen gehieneko dosi toleratuarekin konbinatuta, beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuekin edo gabe; edo monoterapien, beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuekin konbinatuta edo ez, intolerantzia edo estatinekiko kontraindikazioa duten pazienteetan. – Familiako hiperkolesterolemia homozigotikoa duten pazienteetan, beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuekin batera, 12 urtetik aurrera. 	<ul style="list-style-type: none"> – Hiperkolesterolemia eta dislipemia mistoa: estatina-dosi maximoarekin konbinatuta, beste tratamendu hipolipemiatzaileekin edo gabe, estatinen gehieneko dosi toleratuarekin LDL-kolesterol xede-mailara iristea lortzen ez duten pazienteetan; edo monoterapien, beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuekin konbinatuta edo ez, intolerantzia edo estatinekiko kontraindikazioa duten pazienteetan. – Ezarritako gaixotasun kardiobaskular aterosklerotikoa, estatinen gehieneko dosi toleratuarekin konbinatuta, beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuekin edo gabe; edo monoterapien, beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuekin konbinatuta edo ez, intolerantzia edo estatinekiko kontraindikazioa duten pazienteetan.
Ekintza-mekanismoa	IgG2 antigorputz monoklonalak dira, PCSK9 zirkulatzaileira selektiboki elkartzen direnak, eta entzima horren bitartez LDL hartzaileen degradazioa saihesten dutenak. Horren ondorioz, plasman LDL-kolesterolaren mailak behera egiten du.	
Medikamentua emateko bidea eta pauta	Larruzalpetik, 2 edo 4 astean behin. Pazienteak berak edo horretarako prestakuntza jaso duen beste pertsona batek eman dezake.	
Ondorio kaltegarriak	Hauek dira ondorio kaltegarri ohikoenak: nasofaringitisa (% 7,4), goiko arnasbideetako infekzioa (% 4,6), bizkarreko mina (% 4,4), artralgia (% 3,9), gripea (% 3,2) eta erreakzioak injekzioa jartzen den tokian (% 2,2). Kontrako efektu neurokognitiboak (nahasmendua, amnesia, dementzia) (% 0,9).	Hauek dira ondorio kaltegarri ohikoenak: erreakzioak injekzioa jartzen den tokian (% 6,1), goiko arnasbidearen zeinuak eta sintomak (% 2) eta pruritoa (% 1,1).
Interakzioak	Estatinak aldi berean hartzen dituzten pazienteen kasuan, argitzea % 20 inguru handitzen da, baina ez da beharrezkoa estatinen dosia doitzea konbinatuta erabiltzen direnean. Anti-ebolokumab antigorputzak agertzeak ez zuen eraginik izan profil farmakozinetikoan, ez eta erantzun klinikoan edo segurtasunean ere.	Ez da efektu farmakozinetikorik aurreikusten beste medikamentuetan. Tratatutako pazienteen % 4,8k anti-alirokumab antigorputzak garatu zituen, baina ez zen segurtasun-arazo espezifikorik identifikatu, eta kasu gehienetan ez zen eraginkortasun-galerarekin lotu.
Populazio bereziak	Ez da beharrezkoa dosia pisuaren arabera doitzea, ezta adineko pazienteen kasuan ere. Giltzurrun edo gibekeko gutxiegitasun arina duten pazienteen kasuan ez dago dosia doitu beharrik.	Ez da alde esanguratsurik ikusten segurtasunean eta eraginkortasunean adinak gora egin ahala. Giltzurrun edo gibekeko gutxiegitasun larria duten pazienteekin arretaz erabili behar da.
Aurkezpenak eta prezioa	Repatha® 140 mg luma 1 (PVL 206,07 €) Repatha® 140 mg 2 luma (PVL 412,15 €)	Praluent® 75 mg 2 luma (PVL 412,15 €) Praluent® 150 mg 2 luma (PVL 412,15 €)

MEDIKAMENTU BIOLOGIKOAK, KONTROLATU GABEKO ASMA LARRIA TRATATZEKO

Kontrolatu gabeko asma larria: tratamendua jaso arren gaizki kontrolatuta irauten duen gaixotasun asmatikoa, azken urtean, inhalatutako glukokortikoideen (GKI) dosi altuak gehi iraupen luzeko $\beta 2$ agonista (LABA) bat hartuta, edo, bestela, azken urtean, ahotik hartzeko glukokortikoideak (GKO), gutxienez sei hilabetez hartuta ²³.

Gaur egun, farmako biologikoen zenbait aukera daude kontrolatu gabeko asma larria tratatzeko, bai fenotipo alergikoan, baita eosinofilikoan ere²⁴. Hiru antigorputz monoklonal daude, 5. interleuzina (IL-5) blokeatzen dutenak, tratamendu gehigarri gisa erabil daitezkeenak kontrolatu gabeko asma larria duten paziente helduetan: **mepolizumab**, **benralizumab** eta **reslizumab**^{23,25,26}. Bestalde, **omalizumab**, berariaz IgEri lotzen zaiona, tratamendu gehigarri gisa erabil daiteke, IgE bidez sortutako asma iraunkor alergiko larrian¹². Asma eosinofilikoa duten pazienteen % 30ek, gutxi gorabehera, asma alergikoarekin bateragarriak diren seinaleak eta sintomak dituzte; beraz, bi farmako-talde horiekin trata daitezke²⁴.

3. taulan, asma mota hori tratatzeko erabiltzen diren medikamentu biologikoen ezaugarri nagusiak ikus daitezke .

Eraginkortasuna

Omalizumab. Asma larri alergikoa (n = 2.159) zuten helduekin egindako 7 saiakuntza kliniko jaso zituen berrikuspen sistematiko eta metanalisi egin berri batean, ikusi zen exazerbazio-tasa % 37 murriztu zela klinikoki omalizumabarekin (% 95eko KT 21-50) plazeboarekin alderatuta. Saiakuntza ireki bakar batean (n = 82) ikusi zen GKOen erabilera murriztu egin zela, omalizumab hartzen zuen taldean, plazeboa hartzen zutenarekiko (%-45 vs. %+18,3, p=0,002). Umeei eta nerabeei dagokienez, 4 saiakuntza kliniko egin ziren (n = 1.551), eta zera ikusi zen: omalizumab baliatuta exazerbazio-tasek hobekuntza kliniko esanguratsua izan zutela plazeboa hartzearekin alderatuta; hala ere, ezin izan ziren konbinatu exazerbazioen emaitzak metanalisi batean (haiek neurtzeko modu desberdinengatik)²⁷.

Bestalde, omalizumaben eraginkortasunaren berrikuspen sistematiko batek (2008a eta 2018a bitartean argitaratutako eta bizitza errealean egindako 42 ikerlan, asma alergiko larria duten pazienteei buruz, epe laburrera eta luzera) omalizumab hartzeak duen eraginkortasuna erakusten du, helduengan eta nerabeengan, epe laburrera (urte 1) eta tratamenduaren 4 urtera arte, exazerbazioen murrizketan, sintomen hobekuntzan eta asmaren kontrolean, bizi-kalitatearen hobekuntzan, ospitaleratzeen eta larrialdietara egin beharreko bisiten murrizketan eta botika konkomitanteen murrizketan²⁸.

Ebidentzia horretan oinarrituta, Neumologia eta Toraxeko Kirurgiako Espainiako Elkarteak (SEPAR) adosten du, helduen asma larriari dagokionez, omalizumabek exazerbazioak hobetzen dituela, baita bizi-kalitatea, GKOren kontsumoa eta, neurrian, FEV1 ere, eta hori guztia egiaztatu egin da bizitza errealeko ikerlanetan²⁹.

Reslizumab. GKI + LABA eta/edo GKOren dosi altuak hartuta eta eosinofiloen maila $\geq 400/\mu\text{l}$ izanda, kontrolatu gabeko asma larria duten pazienteei buruz egindako bi ikerketa pibotalek (ausazko, multizentriko, itsu bikoitzeko saiakuntzak eta plazeboarekin kontrolatuak [3082 ikerketa (n = 489) eta 3083 ikerketa (n=464)] , 52 asteko iraupenekoak) zera erakutsi zuten: reslizumab hartuta, plazeboa hartzearekin alderatuta, exazerbazio asmatikoen intzidentzia-tasa % 50 murrizten zela (RR 0,50; %95eko KT: 0,37tik 0,67ra) eta % 59 (RR 0,41; %95eko KT: 0,28tik 0,49ra), hurrenez hurren. Exazerbazioen murrizketa absolutua 0,9 eta 1,25 paziente-urteko izan zen, hurrenez hurren. Bi ikerlanetan, murrizketa horiek, 3 egunetik gorako glukokortikoide sistemikoen beharra izan zuten gertakariak eragin zituzten, baina ez zen desberdintasunik ikusi plazeboarekin alderatuta ospitaleratzea edo larrialdi-tratamendua behar izan zuten gertakarietan^{25,30}.

Mepolizumab. GKI-en dosi altuak gehi kontroleko medikazio gehigarria eta/edo GKO hartuta ere eta eosinofiloak $\geq 300/\mu\text{l}$ izanda, kontrolatu gabeko asma larria duten pazienteei buruz egindako bi ikerketa pibotalek (ausazko, multizentriko, itsu bikoitzeko eta plazeboarekin kontrolatuak); [DREAM (n=616) eta MENSA (n=576) ikerketak] 52 eta 32 asteko iraupenarekin hurrenez hurren, zera erakutsi zuten: mepolizumab hartuta, plazeboarekin alderatuta, exazerbazio asmatikoen intzidentzia-tasa paziente-urte % 48 murrizten zela (RR 0,52; % 95eko KT: 0,39tik-0,69ra) eta % 53 (RR 0,47; %95eko KT: 0,35tik-0,64ra), hurrenez hurren. Exazerbazioen murrizketa absolutua 1,16 eta 0,91 paziente-urteko izan zen, hurrenez hurren.

Bi ikerketetan ikusi zen alde nabarmenak zeudela plazeboarekin alderatuta, ospitaleratzea edo larrialdietako tratamendua behar izan zuten exazerbazioetan. Eosinofiloak $\geq 500/\mu\text{l}$ zituzten pazienteen azpitaldean, klinikoki garrantzitsuak ziren exazerbazioen maiztasuna gehiago murriztu zela ikusi zen. Gainera, SIRIUS ikerketan (n=135) ikusi zen eguneko GKO dosia nabarmen murrizten zela mepolizumabekin tratatutako pazienteen artean, plazeboarekin alderatuta^{26,31}.

Benralizumab. GKI+LABA eta/edo GKO dosi altuak hartuta ere, kontrolatu gabeko asma larria zuten pazienteei buruz egindako ikerketa pibotalek (ausazko, multizentriko, itsu-bikoitza, SIROCCO (n = 1.205) eta CALIMA (n = 1.306) plazebo bidez kontrolatuak, 48 eta 56 astekoak, hurrenez hurren) zera erakutsi zuten: exazerbazioak murrizten zirela, bereziki, odolean ≥ 300 eosinofilo/ μl zituzten eta aurreko urtean 3 exazerbazio edo gehiago izan zituzten azpipopulazioan.

Exazerbazioak % 57 murriztu ziren (%95eko KT: % 29tik-63ra) SIROCCO ikerketan eta % 51 (%95eko KT: % 33tik-74ra) CALIMA ikerketan, exazerbazioen 1,28 eta 0,84ko paziente-urte murrizketa absolutuekin, hurrenez hurren.

Larrialdietara joatea edo ospitaleratzea behar izan zuten pazienteen exazerbazio-tasak nabarmen murriztu zirela ikusi zen, benralizumab jaso zuten pazienteengan, plazeboa hartu zutenekin alderatuta, SIROCCO ikerketan, baina ez CALIMAn. Gainera, ZONDA ikerlanaren arabera (n = 220), eguneko GKO dosia nabarmen murriztu zen benralizumabekin tratatutako pazienteen artean plazeboarekin alderatuta^{23,32}.

Segurtasuna

Oro har, asma larri kontrolatu gabeari aurre egiteko erabiltzen diren antigorputz monoklonalen segurtasun-profila onargarria da, eta kontrako efektuen intzidentzia, oro har, txikia. Ohikoenak hauek dira: faringitisa, zefalea, pirexia, hipersentikortasun-erreakzioak eta erreakzioak injekzioa jarri den tokian^{22,24,25}.

Terapeutikan duen tokia

Mepolizumab, reslizumab eta benralizumab egokiak dira fenotipo eosinofilikoko kontrolatu gabeko asma larriari aurre egiteko. Omalizumab, berriz, fenotipo alergikoko kontrolatu gabeko asma larriari aurre egiteko gomendatzen da. Fenotipo mistoko kontrolatu gabeko asma larriaren kasuan, 4 antigorputz monoklonalak erabil daitezke. Ospitalean agindu eta emateko farmakoak dira. Osakidetzak haien preskripziorako onartutako irizpide espezifikoak bete behar dituzte pazienteek. Erabilera-formulario bat bete behar da (hasiera eta jarraipena), eta aldi behin baieztatu behar da tratamenduarekiko atxikidura. Gainera, tratamendua etetea ere kontuan hartu behar da, pazienteak ez baditu exazerbazioen kontrola edo sintomak hobetzen, tratamendua hasi eta 6 hilabetera edo ondorengo jarraipen-kontrolatan.

3. taula. MEDIKAMENTU BIOLOGIKOAK, KONTROLATU GABEKO ASMA LARRIAREN TRATAMENDUAN¹²

	OMALIZUMAB ¹²	RESLIZUMAB ²⁵	MEPOLIZUMAB ²⁶	BENRALIZUMAB ²³
Indikazioak	Asma alergikoaren tratamendua, helduentzat, nerabeentzat eta 6 urtetik gorako haurrentzat.	Asma eosinofiliko errefraktario larria duten pazienteentzako tratamendu gehigarria, gaixotasuna behar bezala kontrolatu gabe dagoenean, GKI-en dosi altuak gehi mantentze-tratamendurako beste medikamentu bat hartuta ere. – Mepolizumab baimenduta dago helduentzat, nerabeentzat eta 6 urtetik gorako haurrentzat. – Reslizumab eta benralizumab helduentzat baino ez daude baimenduta.		
Ekintza-mekanismoa	IgEri lotzen zaio, eta basofilo eta mastozitoetako hartzailearekiko lotura eragozten du; horrela, libre dagoen IgE kantitatea murrizten da, erreakzio kate alergikoa geldiaraziz.	Reslizumab eta mepolizumabek IL-5 blokeatzen dute, eosinofiloetan lotzea eragotziz; hauen sorkuntza eta biziraupena murriztuz. Benralizumaben kasuan, efektu bera lortzen da IL-5 hartzailearekin zuzenean lotzen delako.		
Medikamentua emateko bidea	Larruazalpetik/2-4 aste. Pazienteak berak edo zaintzaileak eman dezake medikamentua.	Perfusioa, IV/4 aste.	Larruazalpetik/4 aste. Pazienteak berak edo zaintzaileak eman dezake medikamentua.	Larruazalpetik/4 astean behin lehenengo 3 dosietarako, eta, gero, 8 astean behin. Pazienteak berak edo zaintzaileak eman dezake medikamentua.
Ondorio kaltegarriak	Hauek dira ondorio kaltegarri ohikoenak: zefalea eta erreakzioak injekzioa jartzen den tokian. 6-12 urte bitarteko haurren kasuan, zefalea, pirexia eta abdomenaren goialdeko mina.	Kreatin fosfokinasa-mailak (CPK) aldi baterako eta sintomarik gabe handitzea. Erreakzio anafilaktikoak < %1 Mialgia: % 0,97.	Zefalea (% 20), erreakzioak injekzioa jartzen den tokian (% 8) eta bizkarreko mina (% 6). Era berean, askotan deskribatu dira nasofaringitisa, arnasbideetako eta gernu-bideetako infekzioak, hipersentikortasun-erreakzioak, ekzema eta abdomenaren goialdeko mina.	Zefalea (% 8,6), faringitisa (% 5,0), hipersentikortasun-erreakzioak (% 3,2 bi besoetan), pirexia (% 2,9) eta erreakzioak injekzioa jartzen den tokian (% 2,2).

	OMALIZUMAB ¹²	RESLIZUMAB ²⁵	MEPOLIZUMAB ²⁶	BENRALIZUMAB ²³
Interakzioak	Helmintoez eragindako infekzioen erantzun immunologikoarekin IgEa erlazioz egon daitekeenez, omalizumabek medikamentu antihelmintikoen eraginkortasuna murriztu dezake.	Eosinofiloek zerikusia izan dezakete helmintoez eragindako infekzio batzuei ematen zaien erantzun immunitarioan, eta, horrenbestez, reslizumab, mepolizumab eta benralizumabek medikamentu antihelmintikoen eraginkortasuna zeharka murriz dezakete. Helmintoez eragindako infekzioak dituzten pazienteak tratatu egin behar dira IL-5en inhibitzaileekin tratamendua hasi aurretik.		
Populazio bereziak	Dosia aldatu egiten da IgE basalaren balioen (UI/ml) eta pazientearen pisuaren arabera. Ez dago dosia doitu beharrik adineko pazienteen kasuan, ezta giltzurrun edo gibel-gutxiegitasuna duten pazienteen kasuan ere.	Ez dago dosia doitu beharrik adineko pazienteen kasuan, ezta giltzurrun edo gibel-gutxiegitasuna duten pazienteen kasuan ere.		
Aurkezpenak eta prezioa	Xolair ® 75 mg xiringa 1 (PVL 184,64 €) Xolair ® 150 mg xiringa 1 (PVL 369,27 €)	Cinqaero ® 25 mg bial 1 (PVL 135,75 €) Cinqaero ® 100 mg bial 1 (PVL 543 €)	Nucala ® 100 mg xiringa/luma 1 (PVL 1.086 €)	Fasenra ® 30 mg xiringa/luma 1 (PVL 2.172 €)

FUNTSEZKO IDEIAK

- Aldakortasun-maila jakin bat dago printzipio aktibo bereko molekuletan, baita medikamentu biologiko bereko loteen artean ere.
- Migrainen aurkako medikamentu berriak, prebentziozko beste tratamendu batzuei erantzun ez dieten pazienteentzat (toleratzen ez dutenak edo kontraindikaturak dutenak) gorde behar dira.
- Antzeko eraginkortasuna eta segurtasuna dute erenumabek, fremanezumabek eta galkanezumabek migrainaren profilaxian. Efizientzia-irizpideak hartuko dira kontuan haietatik zein aukeratu erabakitzeke.
- Migraina-profilaxia egiteko beste aukera farmakologiko batzuen eta antigorputz monoklonal berrien arteko datu konparatiborik ez dago.
- Bigarren mailako prebentzioan, nahiz eta alirokumabek eta ebolokumabek eragiten dituzten LDL-koolesterolaren murrizketa garrantzitsuak izan, gertakari kardiobaskularren murrizketa oso apalak gertatzen dira, eta ez dago morbiditatearen murrizketa-daturik lehen mailako prebentzioan.
- Antigorputz monoklonal hipolipemiatzaile berriekin osatutako tratamendua, arrisku kardiobaskular oso handia duten pazienteengan baino ez da kostu-eraginkorra, atxikidura, tolerantzia eta planteatutako helburu terapeutikoak behar bezala egiaztatuz gero. Efizientzia-irizpideak hartuko dira kontuan haietatik zein aukeratu erabakitzeke.
- Antigorputz monoklonalak kontrolatu gabeko asma larri, alergiko edo eosinofiloaren kasuetan gomendatzen dira.
- Kontrolatu gabeko asma larri eosinofiloa tratatzeko efizientzia-irizpideak hartuko dira kontuan mepolizumab, reslizumab edo benralizumaben artean hautatzeko.

ESKER ONAK

Eskerrak eman nahi dizkiegu Asun Aranguren, Belén Irastorza, Larraitx Leunda eta Ane Ros Donostia Unibertsitate Ospitaleko farmazialariei, testua berrikusteagatik, bai eta egindako iruzkin eta iradokizun egokiengatik ere.

1. Llop R, Rodríguez D. Control y seguimiento en atención primaria de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos.FMC. 2020;27(1):22-7. [Online]: <https://www.clinicalkey.es/#/content/journal/1-s2.0-S1134207219302154> [Kontsulta:2021/06/21].
2. Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. Aten Primaria. 2018;50(6):323-4. [Online]: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S0212656718300428>. [Kontsulta:2021/06/21].
3. Sendagai biosimilarrak: kontzeptuak argitzen. INFAC. 2016;24(3):17-21. [Online]: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/eu_def/adjuntos/INFAC_Vol_24_n_3_biosimilarrak.pdf [Kontsulta:2021/06/21].
4. European Medicines Agency y Comisión Europea. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. 2019:1-35. [Online]: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf [Kontsulta:2021/06/21].
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico 62/2019. Erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. AEMPS. 2019. [Online]: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-erenumab-aimovig-en-la-profilaxis-de-migra-na/> [Kontsulta:2021/06/21].
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico 11/2020. Fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña. AEMPS. 2020. [Online]: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-fremanezumab-ajovy-en-la-profilaxis-de-migra-na/> [Kontsulta:2021/06/21].
7. Informe de Posicionamiento Terapéutico 62/2019. Galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. AEMPS. 2019. [Online]: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-galcanezumab-emgality-en-la-profilaxis-de-migra-na/> [Kontsulta:2021/06/21].
8. European Medicines Agency. EPAR erenumab. European Public Assessment Report de Aimovig® (erenumab). [Online]: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf [Kontsulta:2021/06/21].
9. European Medicines Agency. EPAR fremanezumab. European Public Assessment Report Ajovy® (fremanezumab). [Online]: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf [Kontsulta:2021/06/21].
10. European Medicines Agency. EPAR galcanezumab. European Public Assessment Report Emgality® (galcanezumab). [Online]: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-h-c-04648-x-0004-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf [Kontsulta:2021/06/21].
11. González Oria C, Jurado Cobo CM, Viguera Romero J, et al. Grupo de Estudios de Cefaleas de la Soc. Andaluza de Neurología (SANACE). Guía oficial de cefaleas 2019 (ANEXO 2020). [Online]: <http://www.saneurologia.org/2019/03/27/disponible-la-guia-oficial-de-cefaleas-2019/> [Kontsulta:2021/06/21].
12. CIMA. AEMPS. Fichas técnicas de medicamentos. [Online]: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> [Kontsulta:2021/06/21].
13. Cuadrado E, Garrido G, Marrero P. Tratamiento de la migraña en adultos: de la crisis a la profilaxis. BIT. 2019;30(5):26-32. [Online]: https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewi7gMiZj9rvAhvNqxoKHWO7A4cQFjAAeGQI-BRAD&url=https%3A%2F%2Fscintiasalut.gencat.cat%2Fbitstream%2Fhandle%2F11351%2F4351%2FBIT_2019_30_05_cas.pdf%3Fsequence%3D5%26isAllowed%3Dy&usq=AOvVaw3BdzitXs8oNF80BT-VF4N [Kontsulta:2021/06/21].
14. Informe de Posicionamiento Terapéutico 12/2020. Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. AEMPS. 2020. [Online]: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-evolocumab-repatha-en-hipercolesterolemia/> [Kontsulta:2021/06/21].
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico 13/2020. Alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. AEMPS. 2020. [Online]: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-alirocumab-praluent-en-hipercolesterolemia/> [Kontsulta:2021/06/21].
16. Lago F, Escribano D, Párraga I. Actualidad de los Inhibidores de la PCSK9. Rev Clin Med Fam. 2019;12(3):125-31. [Online]: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-695X2019000300125 [Kontsulta:2021/06/21].
17. Ascaso JF, Civeira F, Gujjarro C et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) 2019. Clin Investig Arterioscler. 2019;31(3):128-139. [Online]: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-indicaciones-inhibidores-pcsk9-practica-clinica--S0214916819300518> [Kontsulta:2021/06/21].
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2020;73(5):403.e1-403.e70. [Online]: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eas-2019-sobre-el-articulo-S0300893220300403> [Kontsulta:2021/06/21].
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wivlott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Eng J Med. 2017; 376:1713-22. [Online]: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1615664> [Kontsulta:2021/06/21].
20. Schwartz GG, Szarek SM, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Eng J Med. 2018; 379:2097-107. [Online]: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801174?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [Kontsulta:2021/06/21].
21. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de las dislipemias. El comprimido. 2019;24:1-19. [Online]: https://www.elcomprimido.com/attachments/article/121/elComprimido%20n%C3%BAm%2024_dislipemias_ESP.pdf [Kontsulta:2021/06/21].
22. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, EBBINGHAUS Investigators et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. N Engl J Med. 2017; 377:633-643. [Online]: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1701131> [Kontsulta:2021/06/21].
23. Informe de Posicionamiento Terapéutico 1/2019. Benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica. AEMPS. 2019. [Online]: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-benralizumab-Fasenra-asma_EPOC.pdf?x51990 [Kontsulta:2021/06/21].
24. Comisión Asesora en Farmacoterapia Castilla y León (CAFCYL). Uso de fármacos biológicos para el tratamiento del asma grave no controlada. Informe CAFCYL 10/02/2021. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León.
25. Informe de Posicionamiento Terapéutico 2/2018. Reslizumab (Cinquaero®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica grave no controlada. AEMPS. 2018. [Online]: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-reslizumab-Cinquaero-asma_EPOC.pdf?x51990 [Kontsulta:2021/06/21].

«INFAC buletina argitalpen elektronikoko bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko».

26. Informe de Posicionamiento Terapéutico V1/27102016. Mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave. AEMPS. 2016. [Online]: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf?x51990 [Kontsulta:2021/06/21].
27. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaeck N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(49): 1-12. [Online]: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00442-0> [Kontsulta:2021/06/21].
28. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short-and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 May;15(5):553-569. [Online]: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763137/> [Kontsulta:2021/06/21].
29. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch.* 2020;2(3): 158-174. [Online]: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S265966362030014X> [Kontsulta:2021/06/21].
30. European Medicines Agency. EPAR reslizumab: European Public Assessment Report de Cinqaero®. [Online]: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cinqaero-epar-public-assessment-report_en.pdf [Kontsulta:2021/06/21].
31. European Medicines Agency. EPAR mepolizumab: European Public Assessment Report de Nucala®. [Online]: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf [Kontsulta:2021/06/21].
32. European Medicines Agency. EPAR benralizumab: European Public Assessment Report de Fasentra®. [Online]: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fasentra-epar-public-assessment-report_en.pdf [Kontsulta:2021/06/21].

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2021ko ekaina

Buletin hau horrela aipatu behar da: Medikamentu biologikoak, migraina, hiperlipemia eta asma tratatzeko. INFAC. 2021;29(8): 72-82.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzako intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure ESiko farmazialariei edo MIEZi infac@osakidetza.eus e-mailan

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Isabel Fontán, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Lorena Martínez, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Inés San José, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<https://www.euskadi.eus/informazioa/infac-buletina/web01-a2cevime/eu/>



Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

