

Emne: Retningslinje for behandling af svær astma med biologiske lægemidler	Dato: 10.01.2020	Retningslinje nummer: 1.0
	Dato for revision: 10.01.2022	
Udarbejdet af: Celeste Porsbjerg, Anna von Bülow, Alexandra Wimmer, Anne Sophie Bjerrum, Anders Christiansen, Lycely Dongo, Kirsten Sidenius og Charlotte Suppli Ulrik		Sider: 6

**Denne retningslinje beskriver biologiske behandlinger med monoklonale antistoffer til svær astma, herunder indikationer, dosering, behandlingseffekter, bivirkninger og monitorering af behandlingen.**

*Forinden eventuel opstart af biologisk behandling skal patienten have foretaget systematisk udredning, for at udelukke andre hyppige årsager til manglende astma kontrol, så som utilstrækkelig adhærens eller betydende co-morbiditet.*

Systematisk udredning indgår således som en del af Medicinrådets anbefalinger omkring biologisk behandling af svær astma, og er nærmere beskrevet i DLS Retningslinje for diagnostik og behandling af mulig svær astma.

### 1.0 BIOLOGISKE BEHANDLINGER

Aktuelt er følgende behandlinger tilgængelige i Danmark: Anti-IgE (omalizumab - Xolair), anti-IL5 (mepolizumab (Nucala) og reslizumab (Cinqaero)), anti-IL5R (benralizumab - Fasenna) og anti-IL4R/IL-13 (dupilumab (Dupixent)). Da de biologiske behandlinger er målrettede specifikke signalveje i immunforsvaret, er de kun virksomme hos udvalgte subgrupper af patienter med svær astma, og fænotypning er således nødvendigt før opstart.

Behandlingerne er hospitalsbaserede, og bør alene varetages i Lungemedicinsk-/Allergologisk-ambulatorium.

Patienter der startes i biologisk behandling skal registreres og monitoreres i DSAR (Dansk Svær Astma Register (se nedenfor).

Visse præparater er godkendt til **selvadministration i hjemmet**: omalizumab, mepolizumab, benralizumab og dupilumab (se DLS

retningslinje ang. hjemmeadministration af biologiske behandlinger)

### 2.0 INDIKATIONER

- Svær astma, defineret som

- **Højdosis behandling det sidste år:**
  - Højdosis ICS (sv.t. min. 1600 mikrogram budesonid i døgnet) + enten LABA, LTRA eller LAMA eller
  - Fast prednisolon behandling (OCS) min 50% af tiden
- **Andre årsager til manglende kontrol udelukket** (Systematisk udredning – Se retningslinje for udredning af svær astma)

OG

- **Min 2 eksacerbationer seneste år eller fast prednisolon behandling (OCS) min 50% af tiden, samt**

- **Kriterier for den specifikke behandling opfyldt (se tabel 1)**

**Tabel 1. Kriterier for opstart af specifikke biologiske behandlinger**

Anti-IgE	Anti-IL5(R)	Anti-IL4/IL13
(Omalizumab)	(Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab)	(Dupilumab)
Sensibilisering for helårsallergen, samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet.	B-eos $\geq 0,15$ aktuelt eller $\geq 0,30$ seneste år eller Sputum eos $\geq 3\%$	B-eos $\geq 0,15$ aktuelt eller $0,30$ seneste år eller Sputum eos $\geq 3\%$ eller FeNO $\geq 25$
		Ved behov for fast OCS ej krav om forhøjet B-eos

De enkelte præparater er beskrevet nedenfor i.f.t. virkningsmekanisme, klinisk effekt, dosering, forsigtighedsregler og bivirkninger

Tabel 2. Prædiktorer af effekt af biologiske behandlinger

Anti-IgE	Anti-IL5	Anti-IL4R
Blod eosinofile $\geq 0,25$	Niveau af blod eosinofile*	Niveau af blod eosinofile*
FeNO $\geq 20$ ppb	Antal eksacerbationer seneste år**	Niveau af FeNO*
Allergisk rhinit symptomer	Nasal polypose	Nasal polypose
Debut i barn-dom	Voksen debut	

\*Jo højere niveau, jo større effekt

\*\*Jo flere eksacerbationer, jo mere effekt

### 3.0 ANTI-IGE (OMALIZUMAB)

#### Virkningsmekanisme

Omalizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG), der er fremstillet ved DNA-teknologi ved re-kombinering af pattedyrscellelinjer i ovarierne fra kinesiske hamstere. Omalizumab bindes specifikt til opløst humant IgE, hvorved IgE's binding til overflade receptorer på mastceller, basofile og flere andre immunceller blokeres, og inhiberer celleaktivering og mediatorfrigivelse.

Omalizumab fås som injektionsvæske i for fyldte 0,5 eller 1 ml injektionssprøjter indeholdende hhv. 75 eller 150 mg omalizumab. Hjælpestoffer: Arginin-hydrochlorid, histidin, histidinhydrochlorid og polysorbat 20.

#### Klinisk effekt

Omalizumab er vist at reducere antallet af eksacerbationer, og behovet for fast prednisolon behandling, hos patienter med svær, allergisk astma. Der er derimod kun påvist mindre effekt på daglig symptomkontrol og lungefunktion, omend med stor spredning, og hos individuelle patienter kan således ses betydelige effekter.

Ud over de ovenfor beskrevne kriterier for behandling med omalizumab, bør man være opmærksom på at præparatet primært har effekt hos patienter med enten blod eosinofile  $\geq 0,26$ , eller FeNO  $\geq 19,5$  ppb hvorfor det fortrinsvis bør overvejes til patienter med forhøjelse af disse biomarkører.

#### Dosering

- Dosis baseres på patientens kropsvægt, samt total IgE før opstart

(Doseringsskema findes på <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3807#a100>)

- Omalizumab administreres s.c. hver 2. eller 4. uge (afhængig af dosis)
- Den højest anbefalede dosis er 600 mg hver 2. uge

#### Forsigtighedsregler

- Omalizumab er ikke indiceret til behandling af astma eksacerbationer.
- Omalizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med autoimmune sygdomme, immunkompleksmedierede tilstande eller allerede eksisterende nyre- eller leverfunktionsnedsættelse. Forsigtighed skal udvises ved administration af omalizumab til disse patientgrupper.
- Omalizumab kan, hvis det skønnes klinisk indiceret, anvendes til behandling af gravide og ammende. Erfaringsgrundlaget er baseret på en moderat mængde data (300-1.000 graviditeter), samt dyreforsøg, som ikke har indikeret øget risiko. På grund af den manglende erfaring bør behandlingen kun gives, hvis der ikke findes andre behandlingsalternativer
- Overfølsomhed overfor det aktive stof eller et af hjælpestofferne

#### Bivirkninger

- Almindeligt forekommende: hovedpine samt lokale reaktioner og ubehag sv.t. injektionsstedet
- Ikke almindelige: Influenzalignende symptomer, vægtøgning, kvalme, diarré, ortostatisk hypotension, pharyngitis, hoste, bronkospasme, svimmelhed, somnolens, synkope, paræstesier, fotosensibilitet og urticaria.
- Sjældne: Larynxødem, anafylaktisk reaktion og angioødem. Udvikling af antistof mod omalizumab.
- Med ukendt hyppighed ses serumsygdomslignende reaktioner, vasculitis (eosinofil granulomatøs polyangitiis, tidligere Churg-Strauss syndrom) trombocytopeni, hårtab samt artralgi og myalgi.
- Hos børn 6-12 år er de hyppigst forekommende hovedpine, abdominalsmerter og feber.

eller et af hjælpestofferne

## 4.0 ANTI-IL5 & ANTI-IL5R

Anti-IL5 (mepolizumab og reslizumab) og anti-IL5R (benralizumab) blokerer IL-5 signalvejen, og dermed rekruttering og aktivering af de eosinofile granulocytter, herunder i luftvejene. Under behandling med anti-IL5 ses således reduktion af blod eosinofile. Anti-IL5R virker direkte på IL5 receptoren, og medfører hurtigt henfald af de eosinofile granulocytter.

Alle anti-IL5 præparater er vist at reducere antallet af eksacerbationer, og behovet for fast prednisolon behandling, hos patienter med svær, eosinofil astma. Der er derimod kun påvist mindre effekt på daglig symptomkontrol og lungefunktion, omend med stor spredning, og hos individuelle patienter kan således ses betydelige effekter.

### 4.1 MEPOLIZUMAB (NUCALA)

#### *Virkningsmekanisme*

Mepolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG), rettet mod interleukin (IL-5). Mepolizumab bindes specifikt til IL-5, hvorved effekten af IL-5 på de eosinofile celler i kroppen blokeres, og produktion og overlevelse af de eosinofile celler reduceres.

#### *Dosering*

- 100 mg mepolizumab hver 4. Uge.
- Mepolizumab administreres s.c.
- Mepolizumab fås som injektionspulver i hætteglas a 100 mg, der opløses i 1,2 ml sterilt vand.
- Mepolizumab leveres også i for fyldte sprøjter samt i penne til autoinjektion.

#### *Forsigtighedsregler*

- Eventuelle ormeinfektioner bør behandles før iværksættelse af behandlingen.
- Mepolizumab kan indirekte reducere effekten af behandlingen af parasitinfektioner. Hvis der opstår en ormeinfektion under behandlingen, bør man overveje at pausere mepolizumab.
- Mepolizumab bør ikke anvendes til behandling af gravide og ammende pga. manglende erfaringsgrundlag
- Overfølsomhed overfor det aktive stof

#### *Bivirkninger*

- Meget almindeligt forekommende: Hovedpine
- Almindeligt forekommende: Reaktioner ved indstiksstedet. Temperaturstigning. Abdominalsmerter. Nasal tilstopning. Pharyngitis. Rygsmerter. Eksem. Allergiske reaktioner (f.eks. angioødem, urticaria, bronkospasme). Infektion i nedre luftveje. Urinvejsinfektion.

### 4.2 RESLIZUMAB (CINQAERO)

#### *Virkningsmekanisme*

Reslizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG4), rettet mod interleukin (IL5). Reslizumab bindes specifikt til IL-5, hvorved effekten af IL-5 på de eosinofile celler i kroppen blokeres, og produktion og overlevelse af de eosinofile celler reduceres.

#### *Dosering*

- Baseret på legemsvægt er den anbefalede dosis reslizumab 3 mg/kg
- Dosis skal administreres én gang hver 4. uge
- Reslizumab fås som injektionsvæske i hætteglas á 10 ml med 100 mg Reslizumab (10 mg/ml).
- Reslizumab er til intravenøs anvendelse. Det må ikke administreres subkutant, oralt eller intramuskulært.
- Det passende volumen reslizumab skal overføres til en infusionspose med 50 ml natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9%). Det nødvendige volumen (i ml) fra hætteglasset/hætteglassene skal beregnes på følgende måde:  $0,3 \times$  patientens legemsvægt (i kg).
- Det fortyndede lægemiddel skal administreres som en 20-50 minutters intravenøs infusion gennem et sterilt, ikke pyrogener engangsinfusionsfilter med lav proteinbinding (0,2 µm). Reslizumab må ikke administreres som bolusinjektion eller som ufortyndet koncentrat.

#### *Forsigtighedsregler*

- Reslizumab er ikke indiceret til behandling af akutte astma-eksacerbationer.

- Eventuelle ormeinfektioner bør behandles før iværksættelse af behandlingen. Reslizumab kan indirekte reducere effekten af behandlingen af parasitinfektioner. Hvis der opstår en ormeinfektion under behandlingen, bør man overveje at pausere reslizumab.
- Reslizumab bør ikke anvendes til behandling af gravide og ammende pga. manglende erfaringsgrundlag.
- Overfølsomhed overfor det aktive stof eller et af hjælpestofferne.

#### *Bivirkninger*

- Almindeligt forekommende: Forhøjet kreatinkinase i blodet. Forhøjelse af kreatinkinase i blodet var forbigående og asymptomatiske og medførte ikke seponering i studierne.
- Ikke almindeligt forekommende: Anafylaktisk reaktion og myalgi

### **4.3 BENRALIZUMAB (FASENRA)**

#### *Virkningsmekanisme*

Benralizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG), rettet mod interleukin receptoren (IL-5). Benralizumab inducerer en direkte og næsten komplet depletion af de eosinofile granulocytter.

Benralizumab leveres som for fyldte injektionssprøjter.

#### *Dosering*

- Behandlingsdosis er 30 mg benralizumab hver 4. uge i 3 måneder (3 administrationer), herefter hver 8. uge.
- Benralizumab administreres s.c.

#### *Forsigtighedsregler*

- Benralizumab er ikke indiceret til behandling af astma-eksacerbationer
- Eventuelle ormeinfektioner bør behandles før iværksættelse af behandlingen. Hvis der opstår ormeinfektion under behandlingen, bør man pausere Benralizumab.
- Benralizumab bør ikke anvendes til behandling af gravide og ammende pga. manglende erfaringsgrundlag.
- Overfølsomhed overfor det aktive stof

eller et af hjælpestofferne

#### *Bivirkninger*

- Hovedpine, pharyngitis, anafylaktiske reaktioner, reaktioner ved indstiksstedet, temperaturstigning.

### **5.0 Anti-IL4R - DUPILUMAB (DUPIXENT)**

#### *Virkningsmekanisme*

Rekombinant humant IgG4 monoklonalt antistof, som hæmmer interleukin-4 (IL4) og interleukin-13 (IL13) signalering, dette foregår ved at blokere IL-4R $\alpha$  subuniten i begge receptorer. Dupilumab medfører således et markant fald i FeNO, som medieres af IL13. Blod eosinofili stiger typisk forbigående, hvorimod eosinofili i lungevævet reduceres, idet rekruttering af eosinofile fra blod til væv inhiberes.

#### *Klinisk effekt*

Dupilumab er vist at reducere antallet af eksacerbationer, og behovet for fast prednisolon behandling, hos patienter med svær, eosinofil astma. Der er derimod kun påvist mindre effekt på daglig symptomkontrol og lungefunktion, omend med stor spredning, og hos individuelle patienter kan således ses betydelige effekter. Det er vigtigt at bemærke, at dupilumab behandling medfører en stigning i blod eosinofile, som dog oftest er temporær.

#### *Dosering*

- Patienter med svær astma, som får oral kortikosteroid eller patienter med svær eosinofil astma og komorbid moderat til svær atopisk dermatitis gives en startdosis på 600 mg (to injektioner á 300 mg) efterfulgt af 300 mg hver anden uge s.c.
- Alle andre patienter gives en startdosis på 400 mg efterfulgt af 200 mg hver anden uge s.c.

#### *Forsigtighedsregler*

- Evt. ormeinfektion skal behandles inden påbegyndelse af dupilumab.
- Udvikles conjunctivitis under behandlingen, bør der foretages en oftalmologisk undersøgelse (ses hos patienter med atopisk dermatitis).
- Patienter skal monitoreres efter ophør med dupilumab.

## Bivirkninger

- Meget almindelige (>10%): Reaktioner på indstiksstedet.
- Almindelige (1-10%): Eosinofili, hovedpine, herpes simplex, allergisk conjunctivitis, conjunctivitis, øjenkløe, øjenlågsinflammation.
- Meget sjældne (<0,01%): Serumsygdomslignende reaktioner, serumsyge.

## 6.0 ALLERGISKE REAKTIONER

- Alle biologiske præparater kan udløse lokale og/eller systemiske allergiske reaktioner, inkl. anafylaktisk shock
- Lægemidler til behandling af anafylaktiske reaktioner bør altid være umiddelbart tilgængelige i forbindelse med administrationen
- Patienter i biologisk behandling skal informeres om risikoen for allergiske reaktioner samt instrueres i at søge læge omgående, hvis allergiske reaktioner opstår
- I sjældne tilfælde ses udvikling af antistoffer over for de biologiske præparater: Den kliniske betydning er usikker, og måling af antistoffer er aktuelt ikke klinisk tilgængeligt.

## 7.0 BEHANDLINGSVARIGHED OG MONITORERING:

- Patienter der startes i biologisk behandling skal registreres og monitoreres i DSAR (Dansk Svær Astma Register).
- Før opstart af behandlingen foretages systematisk udredning, med registrering i DSAR (Baseline besøg).
- Behandlingen monitoreres i henhold til en fast protokol, med fastlagte evalueringer af effekten (Eksacerbationer, lungefunktion og ACQ score), samt bivirkninger.
- Den første lægekontrol bør foretages 4 måneder efter behandlingsstart.

Den første evaluering af behandlingseffekten foretages efter 12 måneder, med henblik på om der har været effekt på antallet af eksacerbationer, astma kontrol og lungefunktion.

Ud fra denne evaluering tager den behandlingsansvarlige læge stilling til, om der er indikation for fortsat behandling.

- Ved manglende effekt seponeres behandlingen efter 12 måneder.
- Ved tilfredsstillende effekt fortsættes behandlingen, med årlige evalueringer af behovet for fortsat behandling.
- Der foretages årlig evaluering af antallet af eksacerbationer i løbet af det seneste år, effekt på astmakontrol og lungefunktion. Desuden kontrolleres adhærens, inhalationsteknik, samt eventuelle co-morbiditeter, som led i DSAR kontrollerne.

Der er aktuelt ingen evidens for, hvor længe behandlingen samlet bør fortsætte, og der bør således foretages en årlig individuel vurdering af om behandlingen kan pauseres.

## REFERENCER

1. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, Tonia T, Adcock IM, Bleecker ER, Brightling C, Boulet LP, Cabana M, Castro M, Chanez P, Custovic A, Djukanovic R, Frey U, Frankemolle B, Gibson P, Hamerlijnck D, Jarjour N, Konno S, Shen H, Vitary C, Bush A. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. Eur Respir J. 2019 Sep 26.