

Klínískar leiðbeiningar um ómalizúmab

Inngangur

Ómalizúmab er ætlað til viðbótarmeðferðar til að bæta stjórnun á astma hjá fullorðnum og unglíngum (6 ára og eldri) með þrálátan, meðalslæman eða slæman ofnæmisastma og jákvætt húðpróf eða *in vitro* RAST svörun fyrir ofnæmisvökum í andrúmslofti. Einungis skal íhuga meðferð með ómalizúmabi hjá sjúklingum með sannfærandi IgE miðlaðan astma.

Ný ábending fyrir notkun lyfsins er langvinnur ofsakláði af óþekktum toga (chronic spontaneous urticaria) þar sem einkenni hafa staðið í meira en 6 vikur og sjúklingur svarar ekki hefðbundinni lyfjameðferð.

Samantekt um lyfið

1. Verkunarmáti lyfs og lyfjafraeðilegar upplýsingar

Ómalizúmab binst IgE og kemur í veg fyrir bindingu IgE við hásækni FCεRI viðtaka. Þetta leiðir til lækkunar á magni óbundins IgE sem getur ræst ofnæmisferlið. Meðferð með ómalizúmabi hjá ofnæmissjúklingum leiðir einnig til fækkunar FCεRI viðtaka á mastfrumum og basófilum

2. Ábendingar

Ómalizúmab er ætlað til viðbótarmeðferðar til að bæta stjórnun á astma hjá börnum (>6 ára), unglíngum og fullorðnum með meðalslæman eða slæman þrálátan ofnæmisastma (skv. GINA Guidelines) og hafa ekki fengið fullnægjandi svörun, þrátt fyrir staðfesta meðferðarhaldni, við bestu viðurkenndri meðferð þar með talið háskammta innöndunarstera, stera um munn og langvirkum beta-2-örva. Reykingum hafi verið hætt, eigi það við og með jákvætt húðpróf eða *in vitro* RAST svörun fyrir ofnæmisvökum í andrúmslofti og með sannfærandi IgE miðlaðan astma (IgE gildi >50 a.e./ml).

Langvinnur ofsakláði af óþekktum toga (chronic spontaneous urticaria)

Ómalizúmab er ætlað til viðbótarmeðferðar við langvinnum ofsakláða af óþekktum toga hjá fullorðnum og unglíngum (12 ára og eldri) sem hafa ekki svarað fullnægjandi meðferð með H1 andhistamíni (EACCI guidelines){Zuberbier, 2014 #1}.

3. Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna

4. Milliverkanir

Cytókróm P450 ensím, útlæðispumpur og próteinbindandi ferli koma ekki að úthreinsun ómalizúmabs. Því er lítil hætt á milliverkunum við önnur lyf. Ekki hafa farið fram neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum ómalizúmabs við lyf og bóluefni. Engin lyfjafræðileg ástæða er til að ætla að lyf sem algengt er að notuð séu við astma muni milliverka við ómalizúmab.

Ekkert bendir til að algeng astmalyf hafi áhrif á öryggi ómalizúmabs þ.m.t. barksterar til inntöku og innöndunar, skamm- og langvirkir beta2-örvar til innöndunar, lyf sem hafa áhrif á leukotríen, teófýllin og andhistamín til inntöku.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um gjöf ómalizúmabs samhliða sértækri afnæmingarmeðferð og virkni ómalizúmabs samhliða slíkri meðferð hefur ekki verið staðfest. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að ekki þurfi að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem fyrir eru í afnæmingu.

5. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ómalizúmab er hvorki ætlað til meðferðar við bráðri versnun astma, bráðum berkjukrömpum né astmafári (status asthmaticus).

Notkun ómalizúmabs hefur hvorki verið rannsökuð hjá sjúklingum með heilkenni E-ónæmisglóbúlínaukningar, ofnæmisberkju- og lungnaýrumyglu (allergic bronchopulmonary aspergillosis) né til að koma í veg fyrir bráðaofnæmisviðbrögð, þ.m.t. þau sem verða vegna fæðuofnæmis.

Meðferð með ómalizúmabi hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með sjálfsonæmissjúkdóma, ónæmisfléttumiðlað ástand eða skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar ómalizúmabi er ávísað þessum sjúklingahópum.

Ekki er mælt með því að notkun barkstera til almennrar (systemic) notkunar eða til innöndunar sé hætt skyndilega þegar meðferð með ómalizúmabi hefst. Skammtaminnkun barkstera á að vera undir beinu eftirliti læknis og vera má að draga þurfi smám saman úr skömmtunum.

Benda skal sjúklingum með sykursýki, heilkenni vanfrásogs glúkósa-galaktósa, frúktósaóþol eða súkrasa-isómaltaaskort á að hver 75 mg skammtur af ómalizúmabi inniheldur 54 mg af súkrósa.

Ofnæmi

Staðbundið eða útbreitt ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi og ofnæmislost getur komið fram þegar ómalizúmab er gefið, einnig eftir að meðferð hefur staðið í langan tíma. Flest þessara viðbragða komu fram innan 2 klst. eftir fyrstu eða síðari inndælingar ómalizúmabs en í sumum tilvikum liðu meira en 2 klst. og jafnvel meira en 24 klst. frá inndælingu þar til þau komu fram. Því skal alltaf hafa við höndina lyf til meðferðar við bráðaofnæmi, sem hægt er að grípa tafarlaust til í kjölfar ómalizúmabs gjafar. Fræða skal sjúkling um hvernig bráðaofnæmi getur lýst sér og jafnframt veita honum fræðslu um notkun adrenalínpena komi slík einkenni fram.

Í klínískum rannsóknum var bráðaofnæmi mjög sjaldgæft.

Eins og við á um öll einstofna mannaaðlöguð mótefni sem framleidd eru með raðbrigða erfðatækni geta sjúklingar í mjög sjaldgæfum tilvikum myndað mótefni gegn ómalizúmabi.

Churg-Strauss heilkenni og rauðkyrningagers heilkenni (hypereosinophilic syndrome)

Sjúklingar með alvarlegan astma geta í mjög sjaldgæfum tilvikum verið með almennt rauðkyrningagers heilkenni eða Churg-Strauss heilkenni (allergic eosinophilic granulomatous vasculitis), en hvort tveggja er yfirleitt meðhöndlað með almennri (systemic) sterameðferð.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta sjúklingar í astmalyfja meðferð, þar með talið ómalizúmabi, verið með eða fengið almennt rauðkyrningager og æðabólgu. Þessi tilvik eru oft í tengslum við minnkun steraskammta til inntöku.

Læknar ættu að vera á verði gagnvart þróun á merkjanlegu rauðkyrningageri, útbrotum vegna æðabólgu, versnun á einkennum frá lungum, hjartakvilla og/eða taugakvilla.

6. **Meðganga og brjóstgjöf**

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun ómalizúmabs á meðgöngu. Ómalizúmab fer yfir fylgju en hugsanleg skaðleg áhrif á fóstur eru óþekkt. Dýrarrannsóknir benda þó ekki til skaðlegra áhrifa. Ómalizúmab ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ekki er þekkt hvort ómalizúmab skilst út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka slíkt og konur ættu ekki að hafa barn á brjósti meðan þær eru í meðferð með ómalizúmabi

7. **Skammtar, gjöf og fyrirhuguð meðferðarlengd**

Skammtur og skammtatíðni ómalizúmabs ræðst af líkamspyngd og upphafsgildi IgE (a.e./ml). Byggt á IgE gildi fær sjúklingur 75-375 mg með 1-3 inndælingum undir húð hverju sinni. Sjá skammtatöflu varðandi ákvörðun skammta.

Tafla 1 Reiknitafla fyrir umreikning skammts í fjölda hettuglasa, fjölda inndælinga og heildarrúmmál inndælingar við hverja lyfjagjöf

Skammtur (mg)	Fjöldi hettuglasa		Fjöldi inndælinga	Heildarrúmmál inndælingar (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1	2	3	3,0

^a 0,6 ml = mesta rúmmál sem fæst úr hverju hettuglasi (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = mesta rúmmál sem fæst úr hverju hettuglasi (Xolair 150 mg).

Tafla 2 **NOTKUN Á 4 VIKNA FRESTI.** Skammtar ómalizúmabs (millígrömm í hverjum skammti) sem gefnir eru með inndælingu undir húð á 4 vikna fresti

Upphafsgildi IgE (a.e./ml)	Líkamsþyngd (kg)											
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150		
≥50-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300		
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	NOTKUN Á 2 VIKNA FRESTI SJÁ TÖFLU 3			
>200-300	150	150	225	300	300							
>300-400	225	225	300									
>400-500	225	300										
>500-600	300	300										
>600-700	300											

Tafla 3 **NOTKUN Á 2 VIKNA FRESTI.** Skammtar omalizúmabs (millígrömm í hverjum skammti) sem gefnir eru með inndælingu undir húð á 2 vikna fresti

Upphafsgildi IgE (a.e./ml)	Líkamsþyngd (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥50-100	NOTKUN Á 4 VIKNA FRESTI SJÁ TÖFLU 2									
>100-200									225	300
>200-300						225	225	225	300	375
>300-400				225	225	225	300	300		
>400-500			225	225	300	300	375	375		
>500-600			225	300	300	375	EKKI MÁ NOTA LYFIÐ - ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að ráðleggja skammta.			
>600-700		225	225	300	375					

Ólíklegt er að sjúklingar með lægri þéttni IgE en 50 a.e./ml hafi ávinning af meðferðinni. Ganga skal úr skugga um að sjúklingar með IgE undir 50 a.e./ml hafi án nokkurs vafa *in vitro* svörun RAST við ofnæmisvökum sem ekki eru árstíðabundnir. Athuga skal þó að meðal IgE gildi í íslensku þýði er mun lægra en þekkist erlendis. Ekki má nota ómalizúmab hjá sjúklingum sem eru með IgE gildi eða líkamsþyngd utan marka skammtatöflunnar.

Ómalízúmab er aðeins til gjafar undir húð, helst á upphandlegg. Einnig má gefa lyfið undir húð á læri ef af einhverjum ástæðum er ekki unnt að gefa það undir húð á upphandlegg.

Lyfið má eingöngu gefa undir eftirliti læknis á viðurkenndri heilbrigðisstofnun þar unnt er að bregðast við bráðum ofnæmisviðbrögðum og fylgst skal með sjúklingi í 4 klst. við fyrstu gjöf lyfsins en við síðari gjafir í 2 klst.

Um fyrirhugaða meðferðarlengd sjá undir kafla um eftirfylgni.

Langvinnur ofsakláði af óþekktum toga (chronic spontaneous urticaria)
Ráðlagður skammtur er 300 mg, gefið undir húð, á fjöggra vikna fresti. Endurmeta á meðferðina reglulega. Reynsla af langtímameðferð (>6 mánuðir) er takmörkuð við þessari ábendingu.

8. Aukaverkanir

Í töflunni hér að neðan eru tilgreindar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eru þær tilgreindar eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem: Algengar (> 1/100; < 1/10), sjaldgæfar (> 1/1.000; < 1/100) og mjög sjaldgæfar (< 1/1.000). Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins eru tilgreindar undir „tíðni ekki þekkt“.

Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra Mjög sjaldgæfar	Sýking af völdum sníkla
Ónæmiskerfi Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi, annað alvarlegt ofnæmi
Taugakerfi Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur Sundl, syfja, dofi/náladofi, yfirið
Æðar Sjaldgæfar	Stöðubundinn lágþrýstingur, roði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Tíðni óþekkt	Hálsbólga, hósti, ofnæmisberkjukrampar Barkakýlisbjúgur Rauðkyrningagersheilkenni, Churg-Strauss heilkenni
Meltingarfæri Sjaldgæfar	Ógleði, niðurgangur, meltingartruflanir
Stoðkerfi og stoðvefur Tíðni ekki þekkt	Liðverkir, vöðvaverkir, liðbólga
Húð og undirhúð Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Ofsakláði, útbrot, kláði, ljósnæmi Ofsabjúgur.
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið Algengar Sjaldgæfar	Áhrif á stungustað t.d. sársauki, roði, kláði, þroti Þyngdaraukning, þreyta, þroti á handleggjum, flensulík einkenni

Eftirfylgni

Sextán vikum eftir að meðferð með ómalizúmabi er hafin á að meta árangur hennar áður en gjöf er haldið áfram. Ákvörðun um áframhaldandi gjöf ómalizúmabs á að byggjast á því hvort náðst hefur umtalsverður bati á astmaeinkennum og ef ekki skal meðferð hætt.

Heildarþéttni IgE hækkar meðan á meðferð stendur og helst aukin í allt að eitt ár eftir að meðferð er hætt. Því er ekki unnt að nota endurteknar mælingar á þéttni IgE meðan á meðferð með ómalizúmabs stendur, til leiðbeiningar við ákvörðun skammta. Ákvörðun skammta eftir meðferðarrof sem hefur varað skemur en eitt ár skal grundvallast á sermisþéttni IgE eins og hún var þegar fyrsti skammtur lyfsins var ákvarðaður.

Stöðvun meðferðar með ómalizúmabi hefur yfirleitt í för með sér að **þéttni óbundins** IgE hækkar að nýju með tilheyrandi einkennum.

Mikilvægt er að fylgjast með árangri meðferðarinnar, en erfitt er sjá fyrir hvaða sjúklingar muni svara ómalizúmab meðferð best. Mikilvægasti árangursmælikvarðinn er heildrænt mat læknis að lokinni 16 vikna meðferð. Matið felur í sér: mat á fjölda bráðrar versnunar, fjölda heimsóknna á bráðamóttöku vegna astma og mat á lungnastarfsemi¹. Að auki verður farið fram á að fylgst sé með lungnaflæðimælingum (Peak Expiratory Flow) tvisvar á dag meðan á meðferð stendur.

Kostnaðarmat og hagkvæmni

Klínísk reynsla

Sýnt var fram á verkun og öryggi ómalizúmabs í 28 vikna tvíblindri, slembaðri lyfleysustýrðri rannsókn sem 419 sjúklingar með alvarlegan ofnæmisastma tóku þátt í, á aldrinum 12-79 ára, með skerta lungnastarfsemi (FEV₁ 40-80% af eðlilegu gildi) og lélega stjórn á astmanum, þrátt fyrir notkun háskammta innöndunarstera og langvirkandi beta2-örva til innöndunar. Þeir sjúklingar sem tækir voru í rannsóknina höfðu margsinnis upplifað versnun astma sem kallaði á almenna stera meðferð eða verið lagðir inn á sjúkrahús eða komið á bráðamóttöku vegna alvarlegrar versnunar astma á síðustu 12 mánuðum, þrátt fyrir samfellda meðferð með háskammta innöndunarsterum og langvirkandi beta2-örvum til innöndunar. Ómalizúmab eða lyfleysa var gefið undir húð sem viðbótar meðferð við > 1.000 µg af beclómetasóni (eða jafngildi þess) auk langvirkandi beta-2-örva. Heimil var samhliða meðferð með sterum til inntöku, teófýllíni og leukótrien hemli (22%, 27% og 35% þátttakenda, tilgreint í sömu röð).

Niðurstöður rannsóknarinnar koma fram í töflunni hér að neðan. Skilgreining á alvarlegri versnun astma er að lungnastarfsemi varð innan við 60% af bestu lungnastarfsemi viðkomandi sjúklings og gefa þurfti stera með almennri verkun eða þurft neyðarhjálp vegna astmakasts (innlögn á sjúkrahús, heimsókn á bráðamóttöku og óvænt heimsókn til læknis). Greining á undirhópum sýndi að sjúklingar sem voru með IgE ≥ 76 a.e./ml áður en meðferð var hafin, voru líklegri til að ná klínískt marktækum ávinningi við ómalizúmab meðferð. Einnig kemur fram heildarmat læknis á árangri meðferðar og ávinning hvað varðar astmatengd lífsgæði².

Tafla 4 Niðurstöður úr rannsókn 1²

	Ómalizúmab N= 209	Lyfleysa N=210
Versnun astma		
Hlutfall á 28 vikna tímabili	0,74	0,92
% minnkun, p-gildi	19,4%, p = 0,153	
Alvarleg versnun astma		
Hlutfall á 28 vikna tímabili	0,24	0,48
% minnkun	50,1%, p = 0,002	
Koma á bráðamóttöku		
Hlutfall á 28 vikna tímabili	0,24	0,43
% minnkun	43,9%, p = 0,038	
Heildarmat læknis		
% sem svara meðferð*	60,5%	42,8%
	p<0,001	
AQL ávinningur		
% sjúklinga með ávinning ≥ 0,5	60,8%	47,8%
	p=0,008	

Nýleg rannsókn á viðbótarmeðferð með ómalizúmabi hjá sjúklingum með alvarlegan ofnæmisastma sýndi fram á greinilegan kostnaðarávinning af meðferðinni³.

Heimildir:

1. Bousquet J, Rabe K, Humbert et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Resp Med* 2007;101:1483-92
2. Humbert M, Beasley R, Ayres 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
3. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizuamb in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2007;62:149-153
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.

Áætlaður fjöldi sjúklinga á ári

Gert er ráð fyrir að 14 sjúklingar hefji meðferð árið 2008 og af þeim þurfi sjö sjúklingar meðferð með lyfinu í 12 mánuði en sjö sjúklingar meðferð í 4 mánuði. Eftir það má búast við að 7 sjúklingar bætist við árlega. Fyrsta árið yrði kostnaður því 11 milljónir króna vegna þeirra sem þurfa 12 mánaða meðferð en 3.656 þús króna vegna þeirra sem einungis þurfa meðferð í 4 mánuði (gert er ráð fyrir að sjúklingar fái 300 mg á 4 vikna fresti) eða 14.656 þús. króna alls.

Áætlað er á 5-10 sjúklingar á ári uppfylli skilmerki fyrir meðferð með ómalizúmab við þrálátum ofsakláða. Kostnaður; sjá hér fyrir neðan.

Endurskoðun: Endurskoðun í apríl 2010, þó fyrr ef nýjar upplýsingar koma fram.

Ábyrgðarmaður: Björn Rúnar Lúðvíksson. Viðbót október 2014. María I Gunnbjörnsdóttir.

Meðhöfundar: Davíð Gíslason og Unnur Steina Björnsdóttir

Heimild fyrir notkun lyfsins

Einstaklingsbundin umsókn til deildar lyfjamála þar sem fram koma upplýsingar um þau atriði sem talin eru upp í kafla 2 um ábendingar, en heimild verður veitt fyrir 16 vikna meðferð í upphafi. Að þeim tíma liðnum skal senda stutta lýsing á árangri meðferðar til Deildar lyfjamála LSH, til dæmis afrit af göngudeildarnótu ef óskað verður eftir áframhaldandi meðferð.

Hverjir mega ávísa lyfinu

Sérfræðingar í lungna- og ofnæmislækningum

Sérfræðingar í húðsjúkdómum