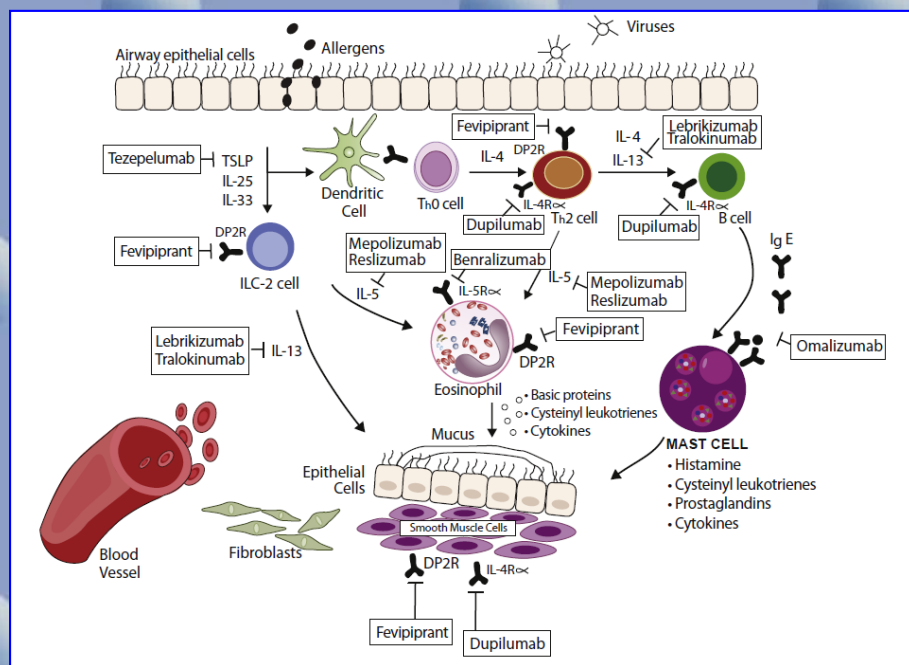


Biologické léky

(nitrožilní infuzí versus podkožně)



 **Interakční akademie**
DrugAgency, a.s.

Praha, listopad 2020
PharmDr. Josef Suchopár
prezentace byla podpořena
společností
TEVA Pharmaceuticals CR
RESP-CZ-00005

Terapie astmatu (GINA, 2020)

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient preferences and goals



Treatment of modifiable risk factors and comorbidities
Non-pharmacological strategies
Asthma medications (adjust down or up)
Education & skills training

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER
to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
As-needed low dose ICS-formoterol *	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *	Low dose ICS-LABA	Medium dose ICS-LABA	High dose ICS-LABA
Low dose ICS taken whenever SABA is taken †	Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †	Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA ‡	High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA ‡	Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
As-needed low dose ICS-formoterol *	As-needed low dose ICS-formoterol *	As-needed low dose ICS-formoterol for patients prescribed maintenance and reliever therapy‡		Add low dose OCS, but consider side-effects
As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)	As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)	As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)	As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)	As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)

* Data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever only for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

‡ Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV1 >70% predicted

Postavení biologických léků (v terapii astmatu, GINA, 2020)

SPECIALIST CARE; SEVERE ASTHMA CLINIC IF AVAILABLE

Assess and treat severe asthma phenotypes *cont'd*

Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities)

6b Consider *add-on biologic Type 2* targeted treatments

- Consider add-on Type 2-targeted biologic for patients with exacerbations or poor symptom control on high dose ICS-LABA, who:
 - have eosinophilic or allergic biomarkers, or
 - need maintenance OCS
- Consider **local payer eligibility criteria** and **predictors of response** when choosing between available therapies
- Also consider cost, dosing frequency, route (SC or IV), patient preference

Which biologic is appropriate to start first?

Anti-IgE

Is the patient eligible for **anti-IgE** for severe allergic asthma?

- Sensitization on skin prick testing or specific IgE
- Total serum IgE and weight within dosage range
- Exacerbations in last year

What factors may predict good asthma response to anti-IgE?

- Blood eosinophils $\geq 260/\mu\text{L}$ ++
- FeNO ≥ 20 ppb +
- Allergen-driven symptoms +
- Childhood-onset asthma +

Anti-IL5 / Anti-IL5R

Is the patient eligible for **anti-IL5 / anti-IL5R** for severe eosinophilic asthma?

- Exacerbations in last year
- Blood eosinophils $\geq 300/\mu\text{L}$

What factors may predict good asthma response to anti-IL5/5R?

- Higher blood eosinophils +++
- More exacerbations in previous year +++
- Adult-onset of asthma ++
- Nasal polyposis ++

Anti-IL4R

Is the patient eligible for **anti-IL4R** ... for severe eosinophilic asthma?

- Exacerbations in last year
- Blood eosinophils $\geq 150/\mu\text{L}$ or FeNO ≥ 25 ppb
- ... or because of need for maintenance OCS?

What factors may predict good asthma response to anti-IL4R?

- Higher blood eosinophils +++
- Higher FeNO +++

Anti-IL4R may also be used to treat

- Moderate/severe atopic dermatitis
- Nasal polyposis

omalizumab

benralizumab

dupilumab

melopizumab

reslizumab

Extend trial to 6-12 months

unclear

Good asthma response?

yes
Good response to T2-targeted therapy

no

STOP add-on

Consider switching to a different Type 2-targeted therapy, if eligible

no

Little/no response to T2-targeted therapy

Eligible for none?

Return to section 6a

Smysl biologické terapie

Absolutní snížení eosinofilů v cílové tkáni (měřeno ve sputu nebo krvi)

Clinical Management Review

Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent



James G. Krings, MD^a, Mary Clare McGregor, MD^a, Leonard B. Bacharier, MD^b, and Mario Castro, MD, MPH^a *Saint Louis, Mo*

**mepolizumab (750 mg i.v.) ↓ o 88 %
mepolizumab (75 mg i.v.) bez efektu**

Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab

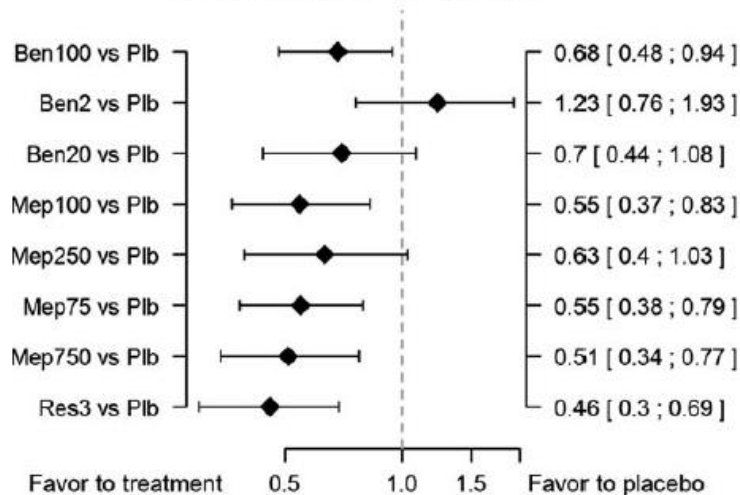
Manali Mukherjee*, Fernando Aleman Paramo*, Melanie Kjarsgaard, Brittany Salter, Gayatri Nair, Nicola LaVigne, Katherine Radford, Roma Sehmi, and Parameswaran Nair

Division of Respiriology, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

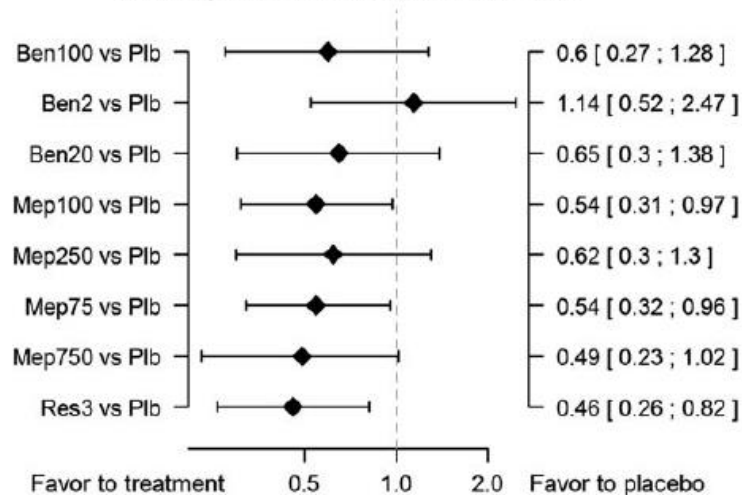
Zdroj: Krings JG et al: J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1379-1392; Murkherjee M et al: Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 38-46

Meta-analýzy studií

Overall exacerbation rate ratio



Eosinophilic exacerbation rate ratio



doi: 10.1111/cea.12853

Clinical & Experimental Allergy, 47, 129–138

© 2016 John Wiley & Sons Ltd

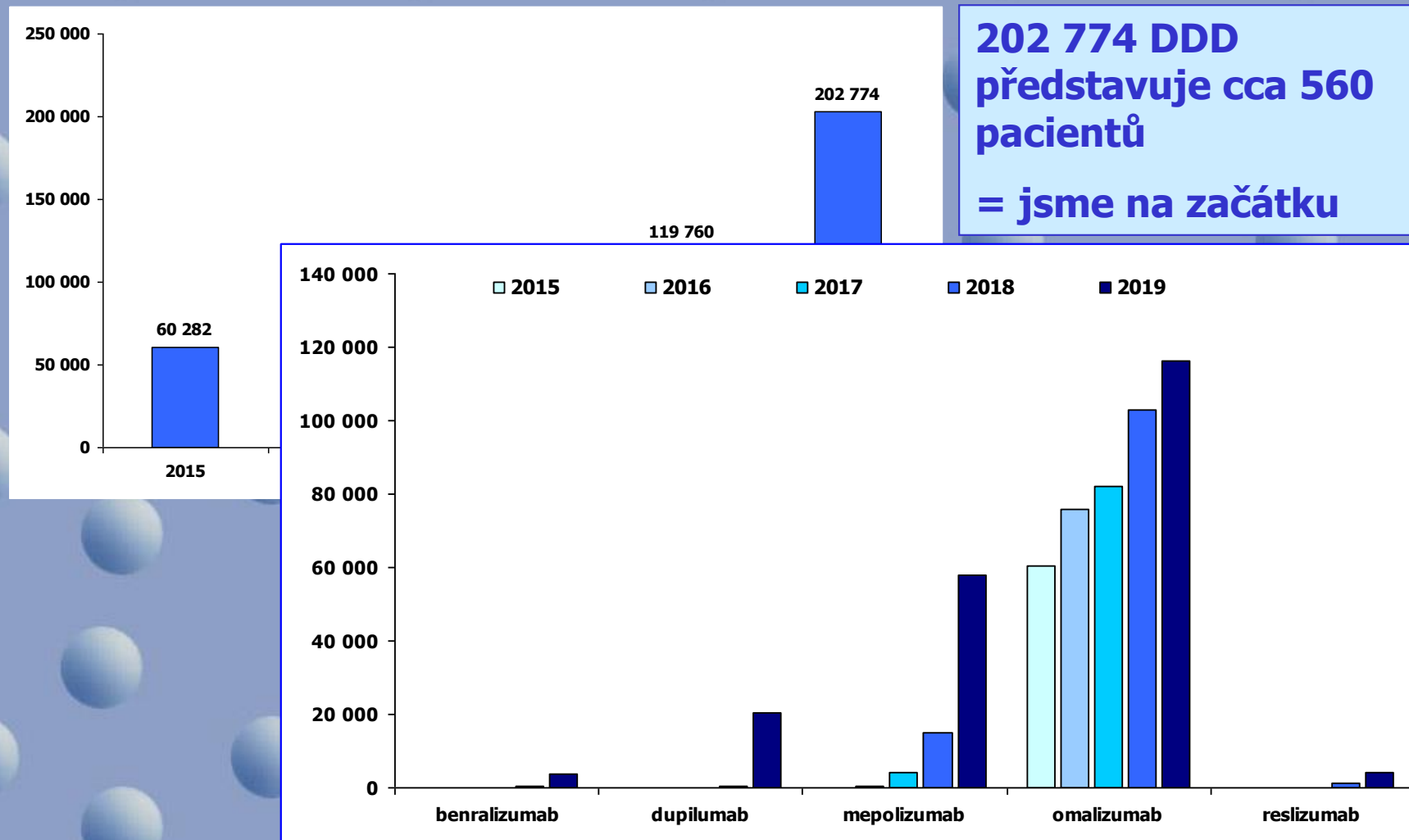
SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS

Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials

Y. Cabon¹, N. Molinari^{1,2}, G. Marin¹, I. Vachier³, A. S. Gamez², P. Chanez⁴ and A. Bourdin^{2,3}

¹Department of Medical Information, Montpellier University Hospital, Montpellier, France, ²PhyMedExp, INSERM U1046, CNRS UMR 9214, University of Montpellier, Montpellier, France, ³Department of Respiratory Diseases, Montpellier University Hospital, Montpellier, France and ⁴AP HM Marseille, Marseille, France

Spotřeba biologických léků (v terapii astmatu)



Zdroj: Státní ústav pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz)

Rozdělní biologických léků

(v terapii astmatu)

Podle mechanismu účinku

Podle farmakodynamických a farmakokinetických vlastností

Podle fenotypu pacienta

Podle dávkování a cesty aplikace

Podle tolerance

Podle adherence

Zdroj: McGregor MC et al: Am J Respir Crit Care Med 2019; 199:433-445; Doroudchi A et al: Ann Allergy Asthma Immunol 2020; 124: 44-56; Rogliani P et al: Pulm Ther 2020; 6: 47-66; Côté A et al: Biochem Pharmacol 2020; 179: 114112

Rozdělní biologických léků

(v terapii astmatu)

Podle mechanismu účinku

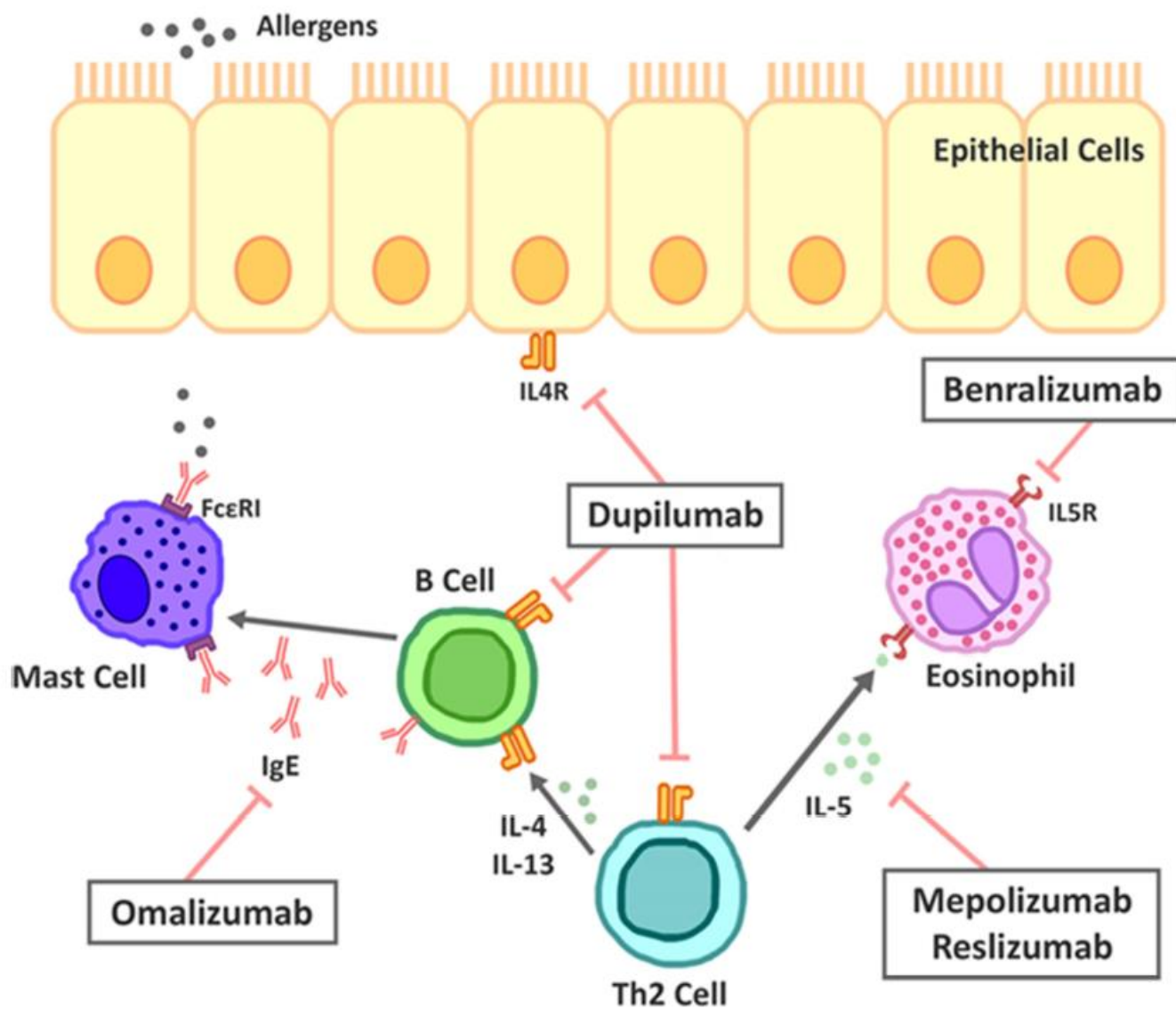
Podle farmakodynamických a farmakokinetických vlastností

Podle fenotypu pacienta

Podle dávkování a cesty aplikace

Podle tolerance

Podle adherence



Vlastnosti a mechanismus biologických léků

Jedná se o monoklonální protilátky

- benralizumab (h, IgG1 κ , anti-IL-5R α)
- dupilumab (H, IgG4, anti-IL-4R α)
- mepolizumab (h, IgG1 κ , anti-IL-5)
- omalizumab (h, IgG1 κ , anti-IgE)
- reslizumab (h, IgG4 κ , anti-IL-5)

Nástup účinku a eliminace biologických léků

Významným ukazatelem nástupu účinku a jeho prezistence je $t_{\max}$ a $t_{1/2}$

- benralizumab:	3,5 dne	15,5 dne
- dupilumab:	3-7 dnů	19-21 dnů
- mepolizumab:	4-8 dnů	16-22 dnů
- omalizumab:	7-8 dnů	26 dnů
- reslizumab:	-	24 dnů

Zdroj: SPC jednotlivých léčivých přípravků: Cinquaero®, Dupixent®, Fasenra®, Nucala®, Xolair®

Afinita k substrátu

Porovnat lze pouze monoklonální protilátky inhibující totožný „substrát“, tedy např. IL-5 (IC_{50} jsou střední inhibiční koncentrace):

- mepolizumab: IC_{50} 286,5 pM**
- reslizumab: IC_{50} 91,1 pM**

Dávkování a cesta aplikace

lék	omalizumab	nepolizumab	dupilumab	reslizumab	benralizumab
cesta aplikace	S.C.	S.C.	S.C.	i.v.	S.C.
dávka	75-600 mg *)	100 mg	200 mg **)	3 mg/kg	30 mg ***)
interval mezi dávkami	2-4 týdny *)	4 týdny	2 týdny	4 týdny	8 týdnů

Poznámka:

*) dávka i interval mezi dávkami se řídí tělesnou hmotností;

**) úvodní dávka je dvojnásobná (tj. 400 mg);

***) úvodní 3 dávky v odstupu 4 týdnů

Zdroj: SPC jednotlivých léčivých přípravků: Cinquaero®, Dupixent®, Fasentra®, Nucala®, Xolair®

Pevná dávka nebo v mg/kg

Dávka v mg/kg umožňuje individualizovat terapii pro konkrétního pacienta

Pevná dávka přináší problém u jedinců s nižší nebo vyšší hmotností

Distribuční objem léku přibližně odpovídá objemu intravaskulární tekutiny (tj. 50-85 ml/kg)

Nitrožilní nebo podkožní aplikace

Rozdíly ve farmakokinetice

lék	omalizumab	nepolizumab		dupilumab	reslizumab	benralizumab
cesta aplikace	s.c.	s.c.	i.v. (nr)	s.c.	i.v.	s.c.
biologická dost.	62 %	74-80 %	100 %	61-64 %	100 %	59 %
čas dosažení $c_{\max}$	7-8 dnů	4-8 dnů	na konci infúze	3-7 dnů	na konci infúze	3,5 dne
distribuční objem	78 ml/kg	51 ml/kg	55-85 ml/kg	47-81 ml/kg	60-65 ml/kg	45 ml/kg
celková clearance	2,4 ml/kg/d	3,1 ml/kg/d	1,9-3,3 ml/kg/d	-	2,25 ml/kg/d	4,14 ml/kg/d
biologický poločas	26 dnů	16-22 dnů	20 dnů	19-21 dnů	24 dnů	15,5 dne

Zdroj: SPC jednotlivých léčivých přípravků: Cinquaero[®], Dupixent[®], Fasentra[®], Nucala[®], Xolair[®]

Adherence k léčbě

adherence pro omalizumab při ročním sledování pacientů činila 64,6 %, perzistence pak po roce činila 54 % (Broder et al, 2009)

jiná s.c. biologika:

adherence adalimumabu méně než 60 %, přičemž vhodnou intervencí jí bylo možné zvýšit až na 67 % (Rubin et al, 2017)

adherence 16-73 % (etanercept), 21-70 % (adalimumab) a 38-81 % (infliximab) v systematickém přehledu (Murage et al, 2019)

Zdroj: Broder MS et al: Allergy Asthma Proc 2009; 30: 148-157; Rubin DT et al: J Manag Care Spec Pharm 2017; 23: 859-867; Murage MJ et al: Patient Prefer Adherence 2018; 12: 1483-1503

Preference ze strany pacientů

Systematický přehled studií (Jin et al, 2015):

- „SC bylo lepší než IV“: trastuzumab, rituximab, inhibitory TNF α , bortezomib, amifostin, G-CSF (kolonie stimulují faktor), rekombinantní IL-2, IgG, epoetin, heparin a opioidy,
- "IV bylo lepší než SC": ketamin, fytomenadiol a abatacept,
- „IV bylo lepší než IM“: ketamin, morfin a sérum proti hadímu uštknutí,
- „IM bylo lepší než SC“: epinefrin,
- „SC bylo lepší než IM“: interferon- β 1a, HCG, IgG anti-HCB a morfin

Závěr

(shrnutí nejdůležitějších informací)

Biologika dávkovaná v mg/kg umožňují individualizaci terapie

Dávky biologik a intervaly mezi nimi předurčují úspěšnost terapie

Adherence k léčbě je vyšší v případě i.v. aplikace

Preference pacientů jsou důležité pro perzistenci k léčbě

Ani i.v. ani s.c. není apriori „lepší“

