



FAKULTNÍ NEMOCNICE®  
OLOMOUC



Lékařská  
fakulta  
Univerzita Palackého  
v Olomouci

# Reslizumab v léčbě těžkého astmatu

MUDr. Beáta Hutýrová, Ph.D.

Oddělení alergologie a klinické imunologie Fakultní nemocnice Olomouc

Ústav imunologie Univerzity Palackého Olomouc

# Těžké astma

## Těžké astma

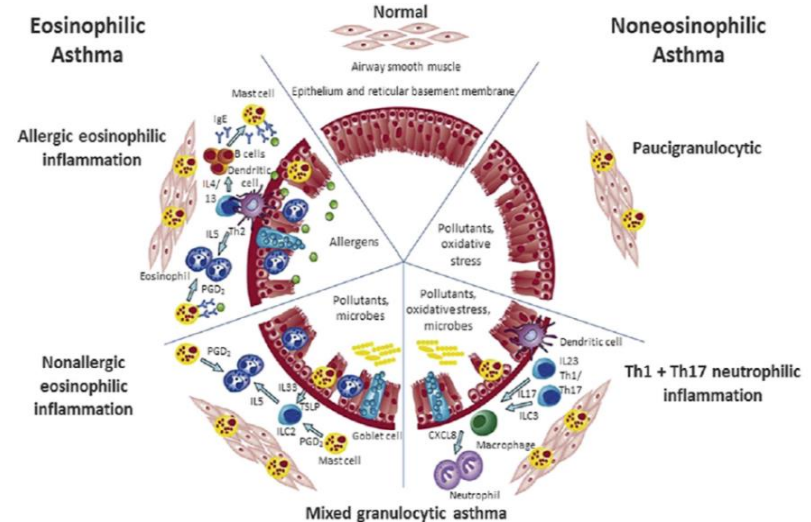
- astma vyžadující terapii vysokými dávkami IKS a dalším preventivním lékem (a/nebo systémovými kortikoidy), aby se zabránilo tomu, že astma bude „nekontrolované“ nebo zůstává „nekontrolované“ i přes tuto terapii

## Těžké refrakterní astma

- nejzávažnější formy onemocnění s těžkými exacerbacemi a rezistencí k léčbě, nemožností dosáhnout kontroly z důvodu primární rezistence patologického procesu vůči terapii

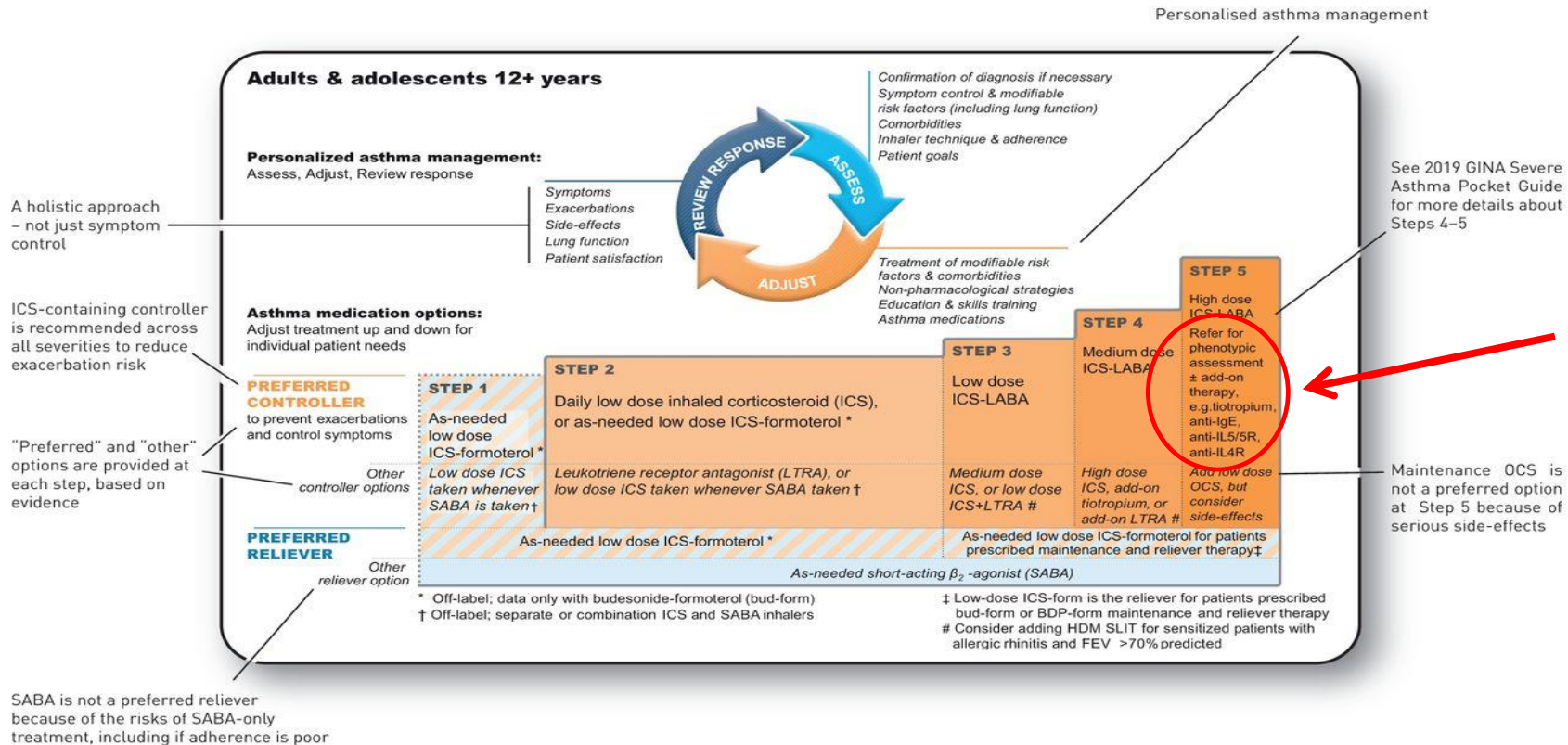
# Fenotypy bronchiálního astmatu

- eozinofilní, alergické  
(IgE mediované, Type-2 high, Th2-high)  
dominujícím znakem je alergie
- eozinofilní, nealergické  
(non-IgE mediované, Type-2 high, ILC2-high)  
přítomnost významné eozinofilie bez alergie
- non-eozinofilní, nealergické  
(neutrofilní, paucigranulocytární, Type-2 low)  
nepřítomnost alergie i eozinofilního zánětu

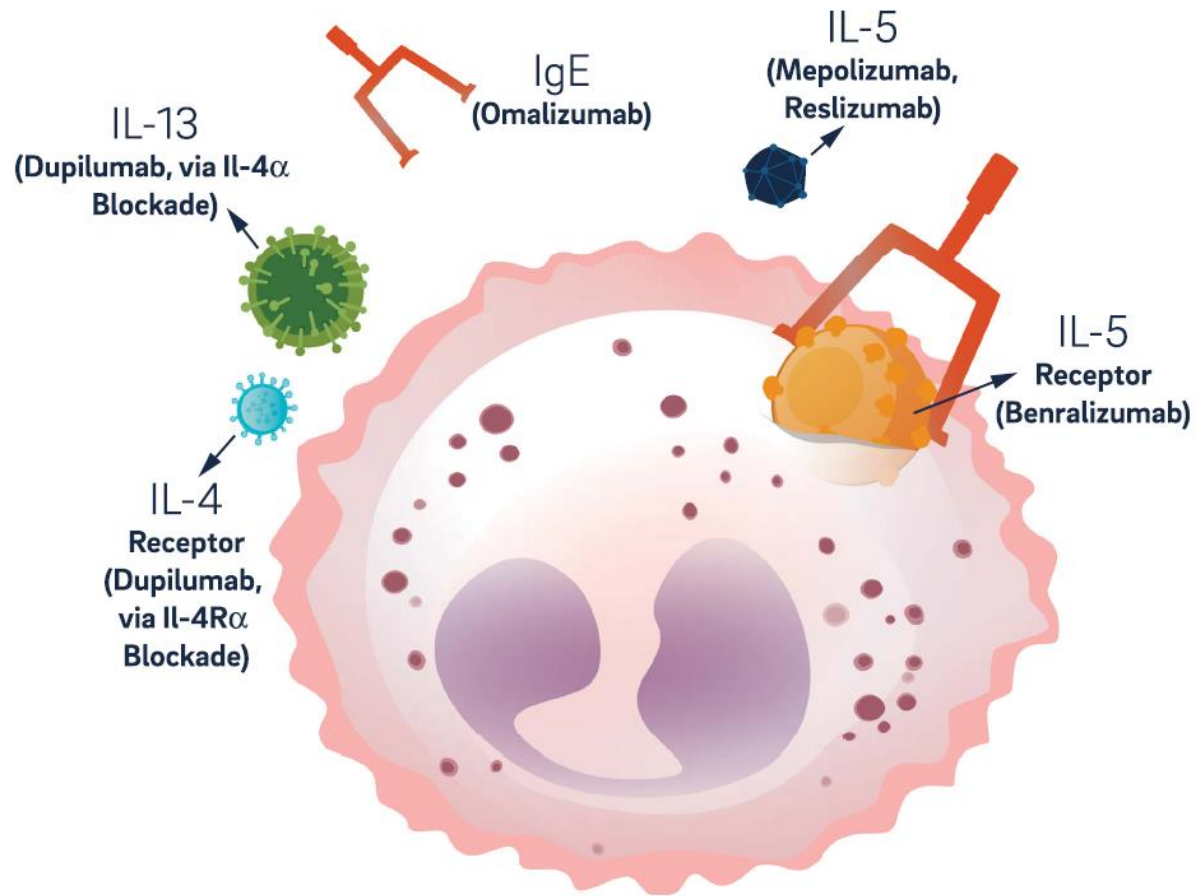


Teř M et al.: Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu 2015

# Doporučené postupy léčby astmatu – GINA 2019



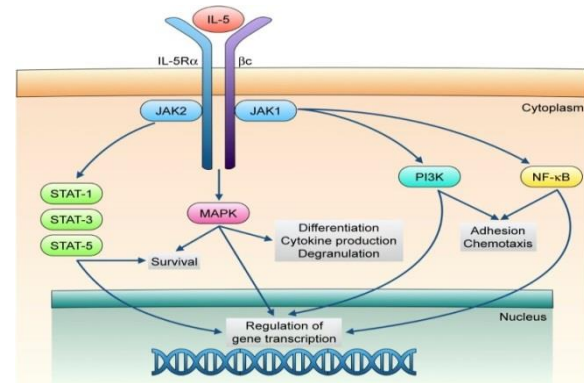
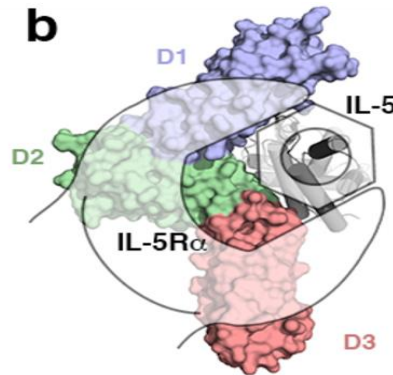
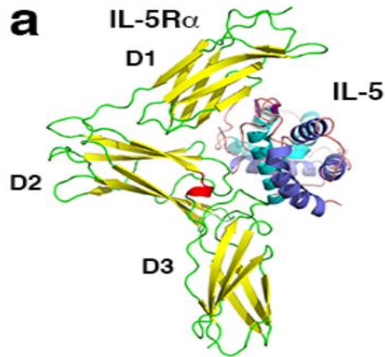
Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. <http://www.ginasthma.org>



[Nelson RK et. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:465-73.](#)

# Interleukin-5

- klíčový cytokin eozinofilního astmatu
- důležitý pro vývoj, diferenciaci, aktivaci a přežívání eozinofilů ve tkáních



<https://www.biozentrum.uni-wuerzburg.de/en/bot1/research/prof-dr-thomas-mueller/interleukin-5/#480225>

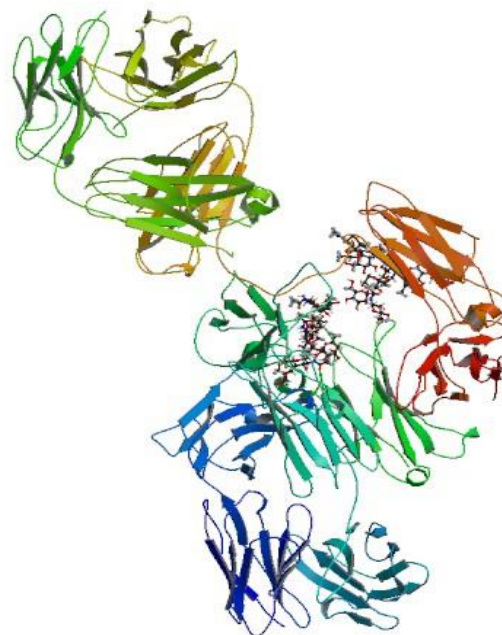
# Biologická léčba zaměřená proti aktivitě a signalizaci IL-5

- Mepolizumab (s.c.)  
(Nucala® ...od 1.9.2018)
- Reslizumab (i.v.)  
(Cinqaero® ...od 1.5.2019)
- Benralizumab (s.c.)  
(Fasenra® ...od 1.10.2019)



# Reslizumab

- humanizovaná monoklonální protilátka (IgG<sub>4</sub> kappa) proti IL-5
- blokuje vazbu molekuly IL-5 na IL-5 receptorový komplex na buněčném povrchu eozinofilů



<https://www.drugbank.ca/drugs/DB06602>



# Reslizumab

## Dávkování

3 mg/kg i.v. infuze  
á 4 týdny

dávka závislá na  
hmotnosti pacienta



<https://www.drugbank.ca/drugs/DB06602>

# Cinqaero® - úhradové podmínky (od 1.5.2019)

Dospělí pacienti s **těžkým refrakterním eosinofilním astmatem**, kteří dodržují **zákaz kouření**, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno nejméně **400 eozinofilů/ $\mu$ l** periferní krve a

- mají dokumentované **nejméně 4 těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby** navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě nebo
- užívají **perorální kortikosteroidy** v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednizonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby.

# Reslizumab

V RCT studiích s pacienty se středně těžkým/těžkým eozinofilním astmatem ( $Eo \geq 400/\mu l$ ) léčených reslizumabem bylo prokázáno významné:

- snížení počtu eozinofilů v periferní krvi
- snížení počtu exacerbací astmatu
- zlepšení plicních funkcí
- zlepšení kvality života pacientů
- snížení spotřeby systémových kortikoidů

Castro M et al. Lancet Respiratory Medicine 2015;3:355–66

Krings JG et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1379-1392

Nair P et al. J Allergy Clin Immunol: In Practice (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.036>.

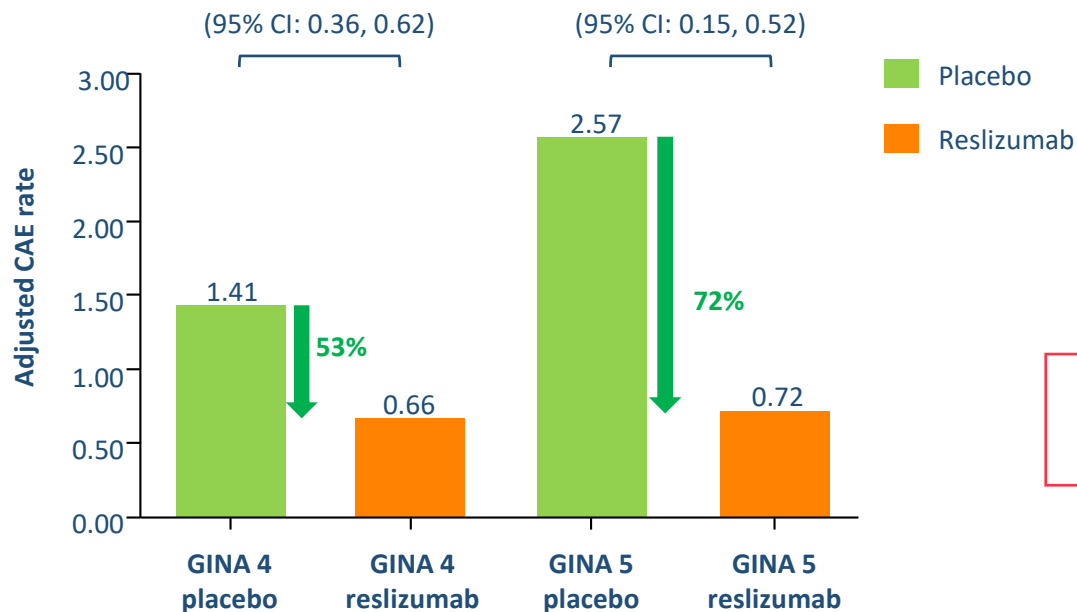
# Reslizumab – redukce exacerbací

Frequency of all CAEs during the 52-week treatment period  
– Adjudicated rate<sup>†</sup> (primary endpoint)

	Study 1	Study 2	Pooled data
Placebo, CAE rate	1.80	2.11	1.81
Reslizumab, CAE rate	0.90	0.86	0.84
Rate ratio (95% CI)	0.50 (0.37, 0.67)	0.41 (0.28, 0.59)	0.46 (0.37, 0.58)
P-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Percentage reduction	50%	59%	54%

Castro M et al. Lancet Respiratory Medicine 2015;3:355–66

# Efekt reslizumabu na exacerbace astmatu

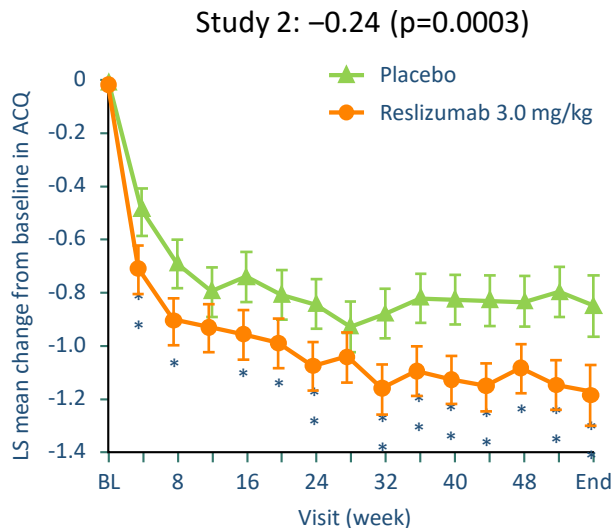
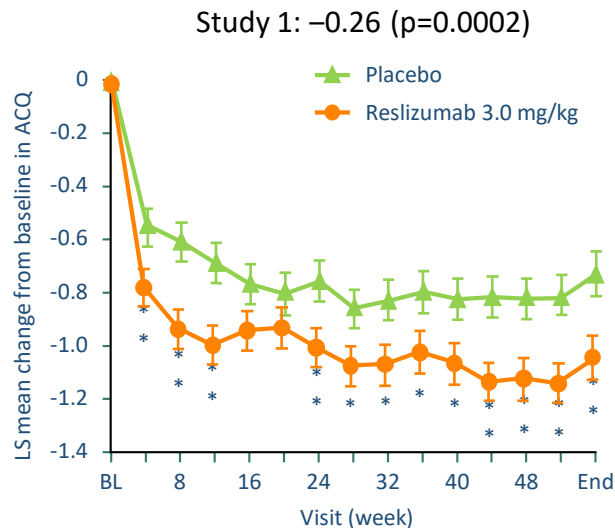


Reslizumab redukoval počet AE o 53% a 72% u GINA 4, resp. GINA 5 populace astmatiků vs. placebo

Brusselle G et al. ERJ Open Res 2017;3:00004-2017

# Reslizumab – zlepšení ACQ

Δ ACQ over 52 weeks: Reslizumab – Placebo



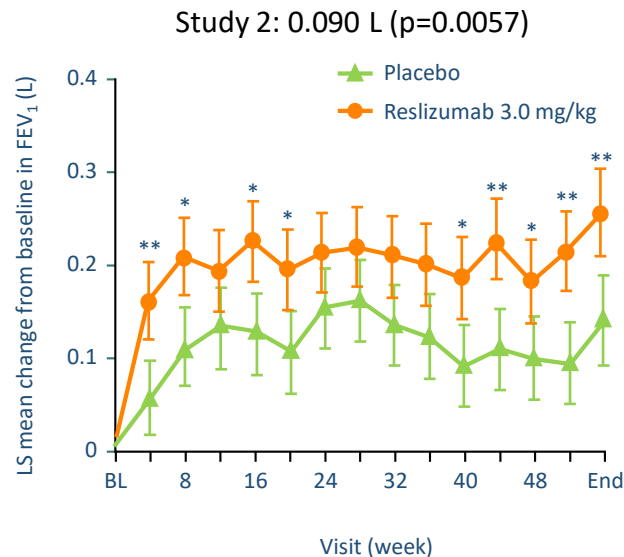
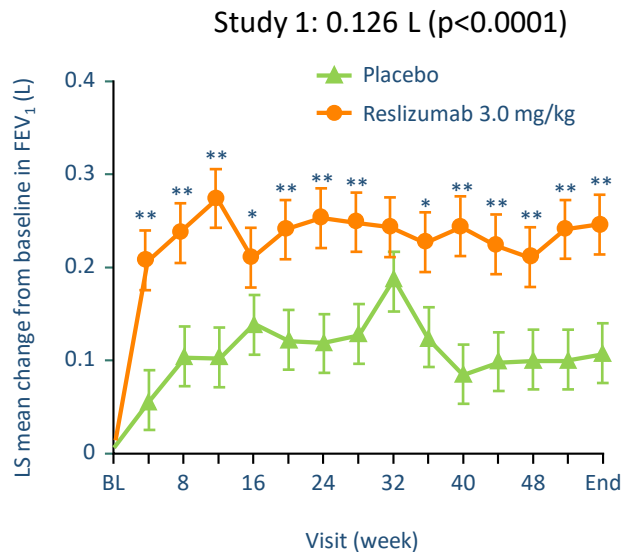
Podíl pacientů se zlepšením ACQ-7 skóre o  $\geq 0.5$  bodů byl vyšší u reslizumabu ve srovnání s placebem.  
Study 1: 76% vs 63%, p=0.0002; study 2: 77% vs 61%, p=0.0002

\*p $\leq$ 0.05; \*\*p $\leq$ 0.005

Castro M et al. Lancet Respiratory Medicine 2015;3:355–66

# Reslizumab – zlepšení FEV<sub>1</sub>

Δ FEV<sub>1</sub> over 52 weeks: Reslizumab – Placebo

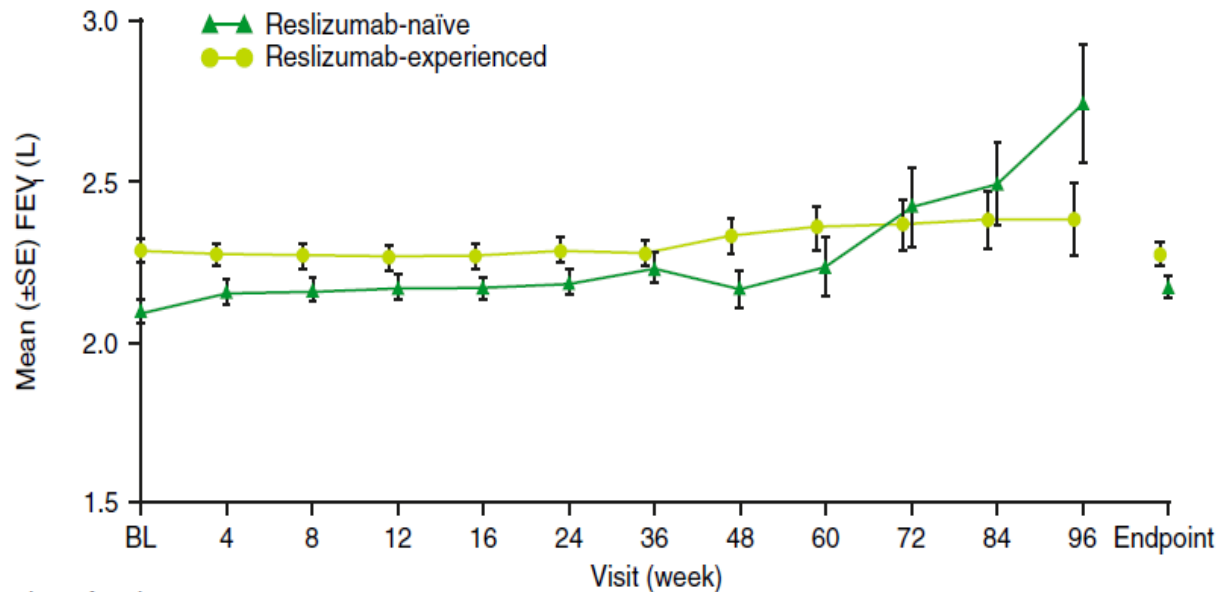


V obou studiích bylo zjištěno zlepšení FEV<sub>1</sub> po 4 týdnech a udrželo se v týdnech 16 a 52.

\*p<0.05; \*\*p<0.01

Castro M et al. Lancet Respiratory Medicine 2015;3:355–66

# Reslizumab – změna FEV<sub>1</sub> (open-label studie)



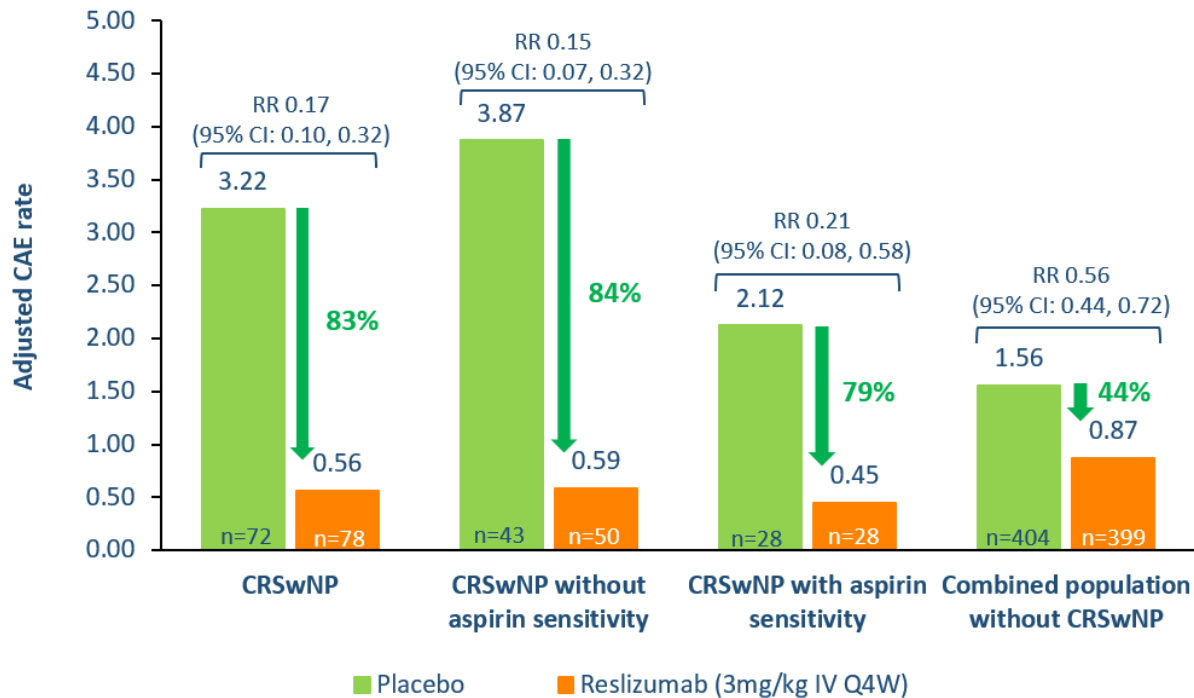
Number of patients

Res-exp	571	552	518	499	488	458	354	250	143	105	88	46	596
Res-naïve	480	457	437	426	418	386	291	198	101	56	45	23	478

Murphy K et al. J Allergy ClinImmunolPract2017;5(6):1572–1581



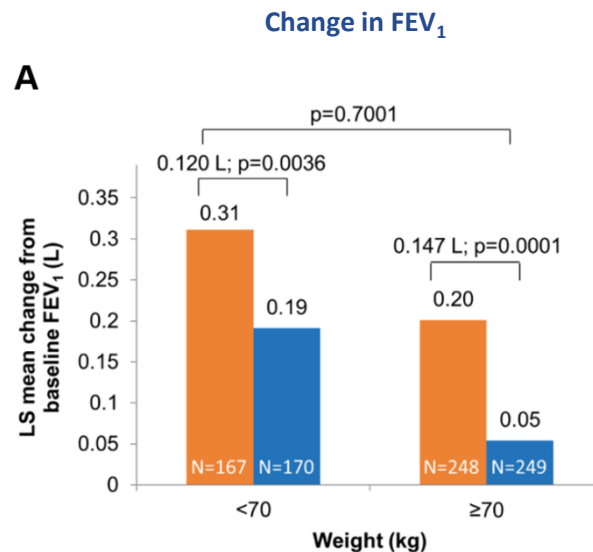
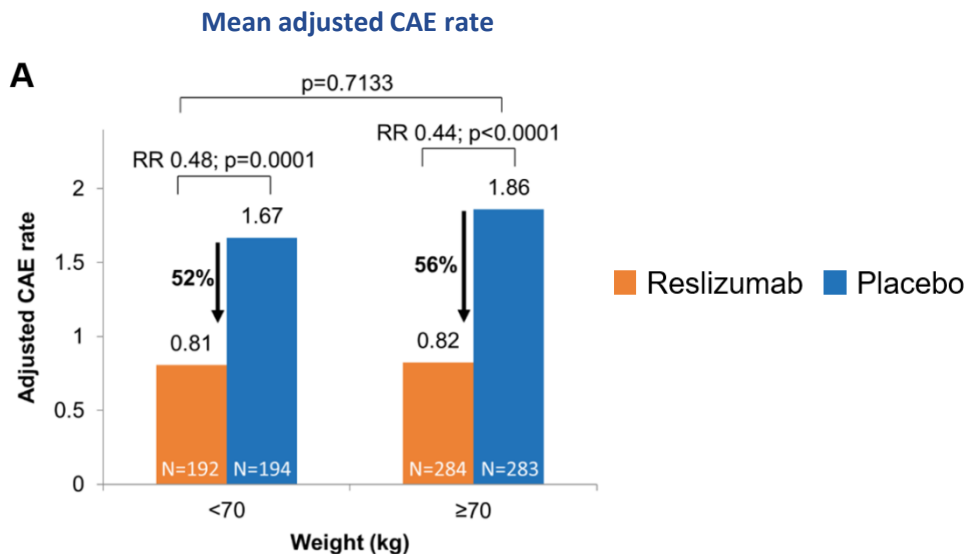
# Eozinofilní astma s chronickou rinosinuitidou s nazální polypózou - frekvence exacerbací astmatu po 52 týdnech léčby reslizumabem



Weinstein SF et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018.

# Reslizumab i.v.: Klinický efekt při dávkování podle tělesné hmotnosti

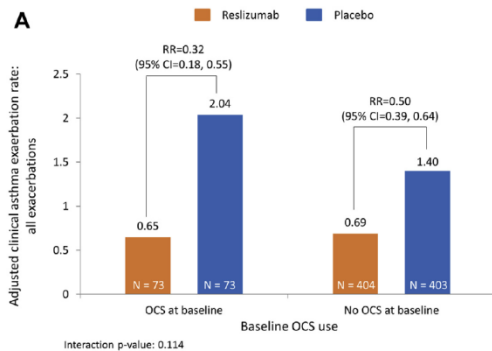
Post-hoc analýza dat z klinických studií fáze 3: dávkování podle tělesné hmotnosti IV reslizumabu zlepšilo výskyt exacerbací a plicní funkce u pacientů s eozinofilním astmatem nezávisle na hmotnosti (<70kg or ≥70kg)



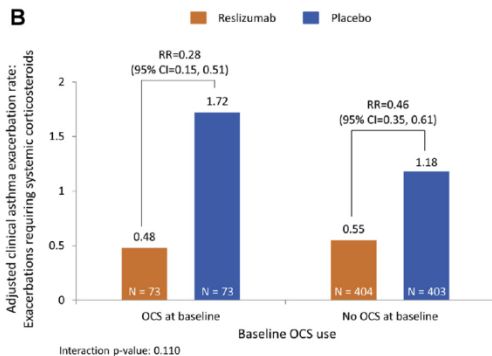
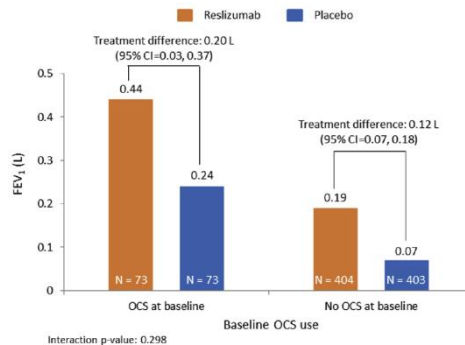
Murphy K, et al. Am J Resp Crit Care Med 2018;197:A1356

# Efektivita reslizumabu u kortikodependentního astmatu (post-hoc analýza)

## Snížení počtu exacerbací



## Zlepšení plicních funkcí



**Reslizumab vs. placebo  
redukoval celkovou spotřebu  
systémových kortikoidů u pacientů  
s kortikodependentním astmatem.**

Nair P et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8:555-564.

# Jaká anti-IL-5 terapie?

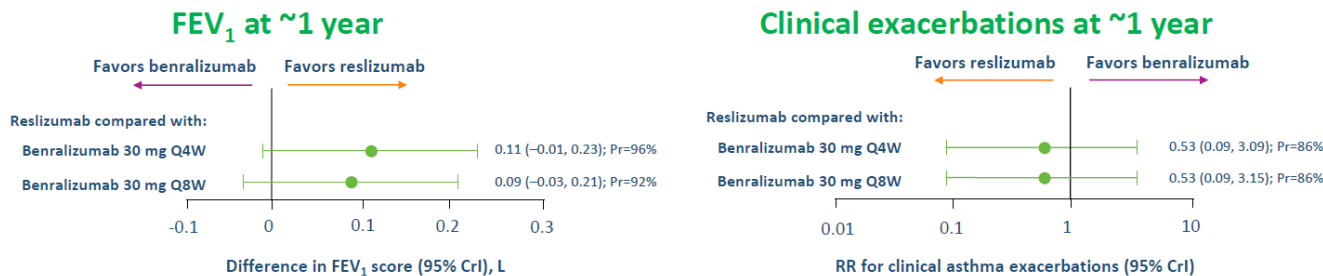
# RRR (relative risk reduction) exacerbací u anti-IL-5 mAb u astmatu v klinických studiích

- Mepolizumab (100 mg s.c. á 4 týdny) 53%
  - Eo v periferní krvi ( $\geq 150, 300, 500$ ) 52% (59%, 66%, 70%)
- Reslizumab (3m/kg i.v./měs.)
  - BREATHE 1 50%
  - BREATHE 2 59%
- Benralizumab (30mg s.c. á 4 nebo 8 týdnů)
  - CALIMA 36%
  - SIROCCO 45%

Adaptováno Lacy P, Nair P, Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition, prezentováno na ERS Madrid 2019

# Srovnání reslizumabu a benralizumabu (meta-analýza)

- Reslizumab je efektivnější než benralizumab u pacientů s astmatem stupně GINA 4/5 s eozinofilií  $\geq 300/\mu\text{l}$  a  $\geq 2$  exacerbacemi za poslední rok při srovnání počtu exacerbací, FEV<sub>1</sub>, ACQ, AQLQ skóre (u některých parametrů rozdíl nedosahuje statistické významnosti).
- Snášenlivost reslizumabu a benralizumabu je srovnatelná, u reslizumabu bylo méně časté ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků.



Casale TB et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018.

# Srovnání reslizumabu a mepolizumabu (meta-analýza)

- Nepřímé srovnání reslizumabu a mepolizumabu neprokázalo významné rozdíly v efektivitě a bezpečnosti léčby.
- Srovnání 19 RCT studií - v 16 studiích nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi reslizumabem a mepolizumabem.
- 3 studie prokázaly statisticky významné rozdíly preferující reslizumab při srovnání závažných exacerbací u dospělé populace, zlepšení FEV1 po 4 týdnech léčby a počtu eozinofilů.

# Vliv eozinofilů v dýchacích cestách a lokální eozinofilopoetické mechanismy

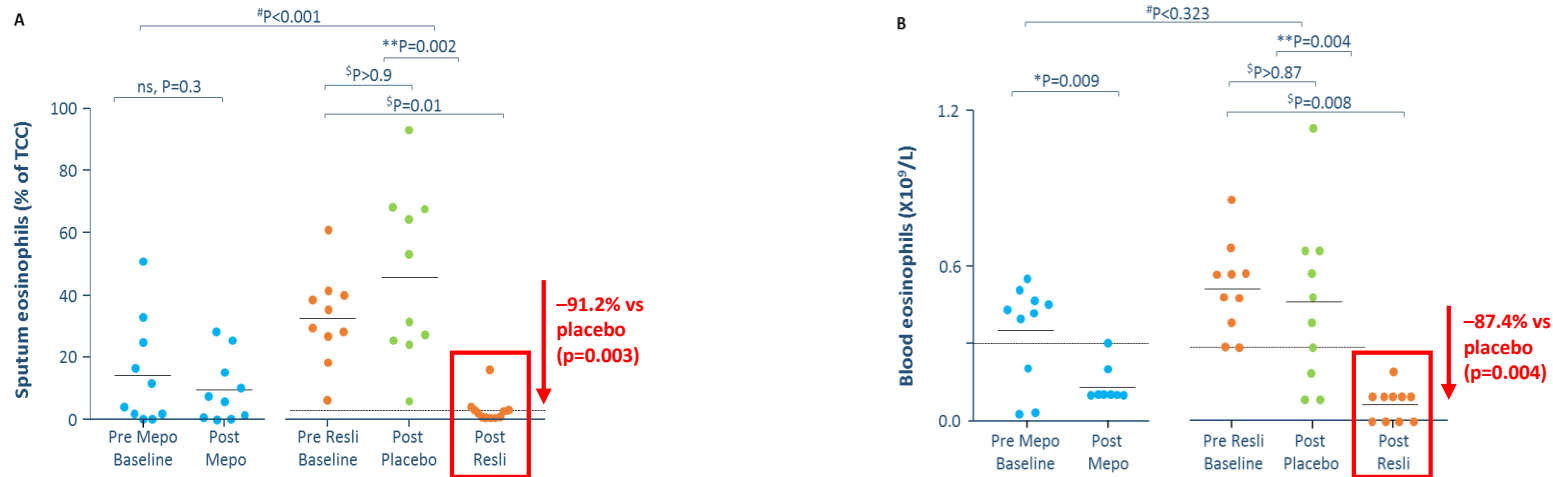
- Hladina Eo v periferní krvi koreluje s počtem Eo v dýchacích cestách (sputum) u pacientů s nízkými/středními dávkami IKS, ale ne u pacientů se systémovou kortikoterapií.
- Diskonkordance mezi systémovým a lumenálním anti-IL-5 účinkem léčby svědčí pro alternativní mechanismy *in situ* eozinofilního zánětu, který může být příčinou přetrvávajících symptomů.
- Byly prokázány rozdíly v lokální supresi eozinofilního zánětu mezi podáním i.v. a s.c. dávky mepolizumabu. Menší s.c. dávka mepolizumabu nesuprimovala lokální eozinofilopoetickou aktivitu (ILC2 buňky tvořící IL-5).

McGregor MC et al. Am J Resp Crit Care Med 2019; 199(4).



# Změny v počtu Eo ve sputu a periferní krvi u pacientů s astmatem léčených i.v. reslizumabem a s.c. mepolizumabem

Changes from pre-Mab baseline in (A) sputum eosinophils and (B) blood eosinophils

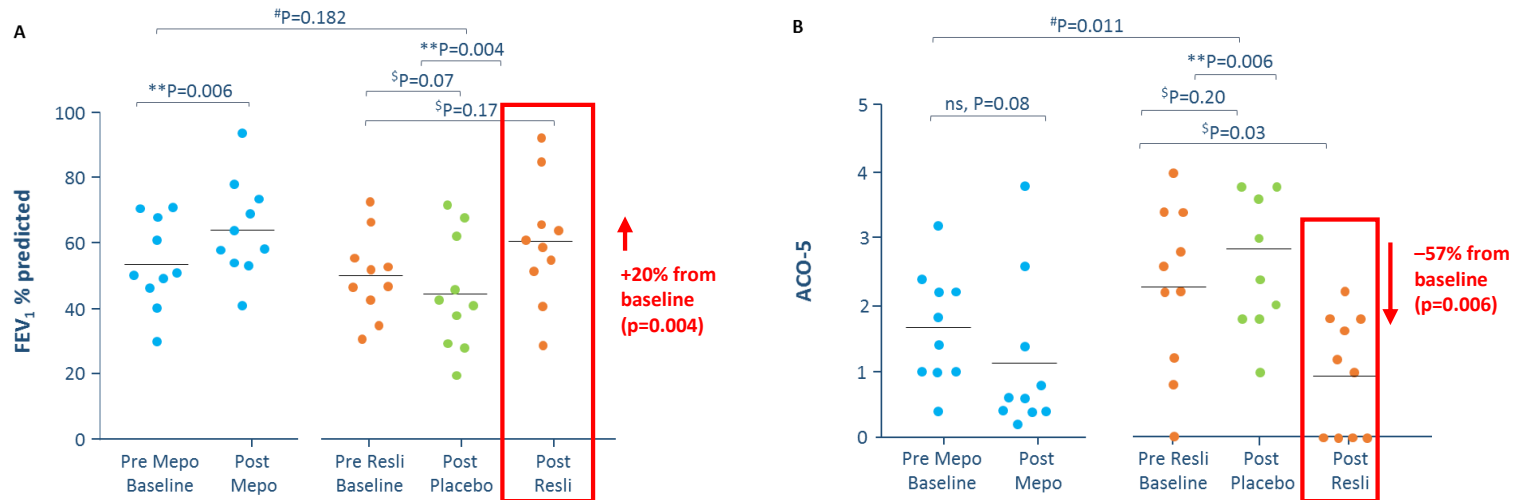


#, p-value from ANCOVA analysis; \*\*, p-value from Wilcoxon test; §, p-value from Friedman test

**Eo v periferní krvi byly signifikantně sníženy ve srovnání se vstupními hodnotami u SC mepolizumabu a IV reslizumabu**  
**Eo ve sputu byly signifikantně sníženy ve srovnání se vstupními hodnotami pouze u IV reslizumabu**

# Změny ve FEV<sub>1</sub> a ACQ-5 u pacientů s astmatem léčených i.v. reslizumabem a s.c. mepolizumabem

Change from pre-treatment baseline in (A) % predicted FEV<sub>1</sub> and (B) ACQ-5 score



FEV<sub>1</sub> % bylo signifikantně zlepšeno u SC mepolizumabu i IV reslizumabu.

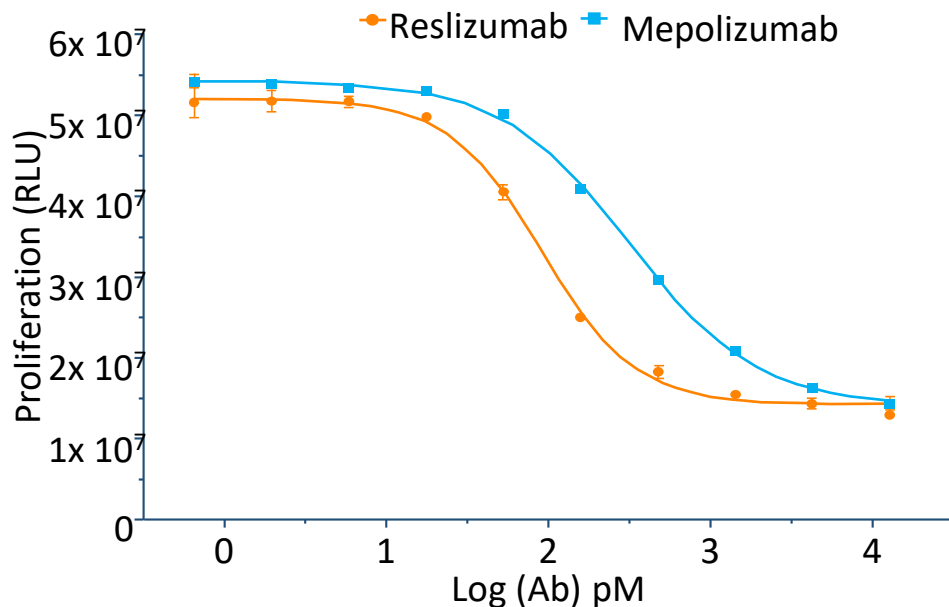
Zlepšení ACQ-5 skóre u IV reslizumabu (-1.90) bylo signifikantně vyšší než u SC mepolizumabu (-0.54).

#, p-value from ANCOVA analysis;

\*\* , p-value from Wilcoxon test; \$, p-value from Friedman test

Mukherjee M et al. Am J RespirCritCare Med 2018;197(1):38-46

# Vyšší vazebná afinita k IL-5 a *in vitro* potence reslizumabu ve srovnání s mepolizumabem



Log [Ab] pM

Antibody	IC <sub>50</sub> (pM)	
	Repeat 1	Repeat 2
Reslizumab	90.9	91.3
Mepolizumab	315	258

**Reslizumab má přibližně 3,1x vyšší potenci než mepolizumab v inhibici buněčné proliferace závislé na IL-5.**

# Závěr

- Pro terapii těžkého refrakterního eozinofilního astmatu jsou v současnosti dostupné tři monoklonální protilátky blokuující efekt IL-5.
- Zatím neexistuje doporučený postup pro výběr anti-IL-5 mAb, není prokázána jednoznačná superiorita jednotlivých mAb.
- Reslizumab snižuje počet exacerbací astmatu, zlepšuje kvalitu života, plicní funkce, snižuje počet eozinofilů v periferní krvi i sputu a spotřebu systémových kortikoidů.

# Závěr

- Výhodou reslizumabu je dávkování dle hmotnosti pacienta s dosažením pozitivních výsledků i u pacientů s vyšší tělesnou hmotností.
- IV podání reslizumabu umožňuje dosažení výraznější lokální suprese eozinofilního zánětu v dýchacích cestách.
- Pozitivní vliv reslizumabu byl prokázán i u eozinofilního astmatu s chronickou rinosinusitidou a nosní polypózou.



**Děkuji za pozornost**

**Sponzorováno firmou Teva pharmaceuticals CR, s.r.o.**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

#### CINQAERO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jeden ml koncentrátu obsahuje reslizumabum 10 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje reslizumabum 100 mg v 10 ml (10 mg/ml). Reslizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vytvářená myšími myelomovými buňkami (NS0) technologií rekombinantní DNA. **Indikace:** Přípravek CINQAERO je indikován jako doplňková léčba u dospělých pacientů se závažným eozinofilním astmatem nedostatečně kontrolovaným i přes užívání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů plus dalšího léčivého přípravku pro kontrolu astmatu. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek CINQAERO musí předepisovat lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou výše zmíněné indikace. **Dávkování:** Doporučená dávka založená na tělesné hmotnosti je 3 mg/kg podávaná jednou za čtyři týdny. Přípravek CINQAERO je určen pro dlouhodobou léčbu. Rozhodnutí o pokračování léčby je třeba učinit nejméně jednou za rok podle závažnosti onemocnění a úrovně kontroly exacerbací. **Způsob podání:** Intravenózní podání. Přípravek CINQAERO je určen pouze pro intravenózní infuzi. Nesmí být podáván subkutánně, perorálně ani intramuskulárně. Do infuzního vaku obsahujícího 50 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) se nadávkuje odpovídající dávka přípravku CINQAERO. Objem roztoku (v ml) z injekční lahvičky (lahviček), který je třeba podat, se vypočítá následujícím způsobem: 0,3 x tělesná hmotnost pacienta (v kg). Naředěný léčivý přípravek se poté podává jako 20-50minutová intravenózní infuze skrze sterilní apyrogenní jednorázový infuzní filtr s nízkou vazbou proteinů (0,2 µm). Přípravek CINQAERO se nesmí podávat jako bolusová injekce ani jako neředěný koncentrát. Infuze musí být okamžitě ukončena, pokud se u pacienta dostaví hypersenzitivní reakce na reslizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Reslizumab se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu. Během léčby se mohou vyskytovat příznaky související s astmatem nebo exacerbace. Pacientům je nutno sdělit, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že je astma nadále nezvládnuté nebo se po zahájení léčby zhorší. **Hypersenzitivita a reakce v místě aplikace:** V souvislosti s podáváním reslizumabu byly hlášeny akutní systémové reakce, včetně anafylaktické reakce. Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány během infuze nebo do 20 minut po jejím dokončení. Během podávání reslizumabu a po odpovídající dobu po jeho podání pacienti mají být sledováni. Pokud dojde k anafylaktické reakci, podávání reslizumabu musí být okamžitě zastaveno a musí být zahájena vhodná léčba. **Infekce parazity (helmintóza):** Eozinofily mohou být součástí imunologické odpovědi na některé helmintické infekce. Pacienti s již existující helmintickou infekcí musí být přeléčení ještě před zahájením léčby reslizumabem. Pokud budou pacienti infikováni během léčby reslizumabem a nezareagují na léčbu anthelmintiky, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby.

**Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** S reslizumabem nebyly provedeny žádné formální klinické studie lékových interakcí. Údaje in vitro naznačují, že není pravděpodobné, že by IL-5 a reslizumab ovlivňovaly aktivitu CYP1A2, 3A4 nebo 2B6. Na základě vlastností reslizumabu se neočekávají mezilékové interakce. Reslizumab nebyl studován u pacientů současně užívajících jiné imunosupresivní léčivé přípravky než perorální kortikosteroidy (oral corticosteroids, OCS); proto je profil bezpečnosti a účinnosti reslizumabu u těchto pacientů neznámý. Reslizumab nebyl studován u pacientů, kterým byly podány živé vakcíny. Nejsou k dispozici žádné údaje o sekundárním přenosu infekce z osob, kterým byly podány živé vakcíny, na pacienty užívající reslizumab, ani o odpovědi pacientů užívajících reslizumab po provedení nové imunizace. **Těhotenství, kojení a fertilita:** Údaje o podávání reslizumabu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. Podávání přípravku CINQAERO během těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se reslizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. U člověka se během několika prvních dnů po porodu mohou předávat protilátky novorozencům mateřským mlékem. V tomto krátkém období nelze vyloučit riziko pro kojenče. Poté je možné přípravek CINQAERO používat během kojení tam, kde je to vhodné. Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě u člověka. Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek CINQAERO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby, který se vyskytl u cca 2 % pacientů, byla zvýšená kreatinofosfokináza v krvi. Anafylaktická reakce se projevila u méně než 1 % pacientů. Podrobnější informace o nežádoucích účincích naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, <http://www.sukl.cz/nahlasis-nezadouci-ucinek>. **Předávkování:** Nejvyšší jednotlivá uváděná dávka podaná intravenózně byla 12,1 mg/kg a neměla pro pacienta žádné klinické následky. Při předávkování se doporučuje sledovat, zda pacient nevykazuje známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a zajistit vhodnou symptomatickou léčbu. **Druh obalu a obsah balení:** 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce z čírého skla třída I uzavřená zátkou z butylové pryže potaženou kopolymerem polyethylenu a tetrafluorethylenu s hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Přípravek CINQAERO je dodáván jako koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce na jednorázové použití. Infuzní roztok je určen pouze pro intravenózní podání výhradně po naředění a musí být připraven s použitím aseptické techniky podle doporučeného postupu. Více informací o zacházení s přípravkem naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Teva Pharmaceuticals Limited; Ridings Point, Whistler Drive; Castleford, West Yorkshire, WF10 5HX; Velká Británie. **Datum první registrace:** 16.8.2016.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.

**DRÍVE NEŽ PŘÍPRAVEK PŘEDEPÍŠETE, SEZNAMTE SE, PROSÍM, S ÚPLNÝM SOUHRNEM ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU.**