

Emne: Astma – Svær – Behandling med Cinqaro / Reslizumab	Dato: 30.06.2017 Dato for revision: 30.06.2019	Retningslinje nummer: 1.0
Udarbejdet af: Johannes Schmid, Ole Hilberg		Sider: 3

1.1. DEFINITION

Reslizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG4, κ), rettet mod interleukin (IL-5). 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.

Reslizumab fås som injektionsvæske i hætteglas á 10 ml med 100 mg Reslizumab (10mg/ml).

Hjælpestoffer: Natriumacetat trihydrat, Koncentreret eddikesyre, Saccharose og vand til injektionsvæsker

Reslizumab reducerer antallet af eksacerbationer hos patienter med svær eosinofil astma.

Yderligere er der påvist effekt på livskvalitet (AQLQ) daglig symptomkontrol (ACQ) og lungefunktion (FEV1), som indtraf så tidligt som uge 4 efter første dosis reslizumab.

1.2 INDIKATION

Reslizumab er indiceret som tillægsbehandling til voksne patienter med utilstrækkeligt kontrolleret svær eosinofil astma på trods af højdosis inhalerede kortikosteroider plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling, der opfylder *alle* fig. kriterier:

1. GINA behandlingstrin 4-5:

- Kombinationsbehandling med højdosis inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist, og/eller fast behandling med peroral steroid. Der bør være gjort behandlingsforsøg med tillæg af montelukast.

2. Eosinofili (mindst én af følgende):

- Blod eosinofile $\geq 0,40 \times 10^9$ aktuelt, eller $\geq 0,40 \times 10^9$ inden for det seneste år
- Sputum eosinofili $\geq 3\%$ inden for det seneste år
- FeNO ≥ 50 ppb% inden for det seneste år

3. Én af følgende:

- >1 exacerbation det seneste år, som har krævet behandling med systemisk steroid.
- Fast behandling med peroral steroid, hvor der ikke kan trappes ned uden tab af sygdomskontrol

4. Andre årsager til manglende astma kontrol bør så vidt muligt være udelukket (lav medicinadhærens, utilstrækkelig inhalationsteknik, komorbiditeter. Se også *Retningslinje for diagnostik og behandling af mulig svær astma*).

1.3 BEHANDLING

1.3.1. Behandlingssteder:

Behandlingen er hospitalsbaseret, og bør alene varetages i Lungemedicinsk-/Allergologisk-ambulatorium.

1.3.2. Dosering:

- Baseret på legemsvægt er den anbefalede dosis reslizumab 3 mg/kg. Dosis skal administreres én gang hver 4. uge.
- 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 natriumchlorid-infusionsvæske 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-pyrogent engangsinfusionsfilter med lav proteinbinding (0,2 µm). Reslizumab må ikke administreres som bolusinjektion eller som ufortyndet koncentrat.

1.3.3. Behandlingsvarighed og monitorering:

- Behandlingen bør gives iht. til en fast protokol med fastlagte evalueringer af effekten (se "*Behandlingsprotokol for Cinqaero (reslizumab)*").
- Forud for hver behandling foretages spirometri, klinisk vurdering af astma-kontrol (f.eks. inkl. ACQ), og evt. måling af blod eosinofile.
- Den første lægekontrol bør foretages 4 måneder efter behandlingsstart mhp. om der har været betydende bivirkninger.
- Den første evaluering af behandlingseffekten foretages efter 12 måneder, mhp. om der har været effekt på antallet af eksacerbationer, astmakontrol og lungefunktion. Reslizumab reducerer antallet af eksacerbationer med op til ca. 59%, hvorfor effekt af behandling hos mange patienter først kan vurderes efter 12 mdr.
- 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 tvivlsom effekt anbefales pausering, med en re-evaluering efter yderligere 4-6 måneder, mhp. at vurdere, om der er indikation for at genoptage behandlingen.
- Ved tilfredsstillende effekt fortsættes behandlingen med årlig evaluering af behovet for fortsat behandling herunder evaluering af antallet af eksacerbationer det seneste år, effekt på astmakontrol og lungefunktion.

1.3.4. Forsigtighedsregler og kontraindikationer:

- 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

1.3.5. Anafylaktiske reaktioner:

- Reslizumab 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 administration af reslizumab
- Patienter i reslizumab-behandling skal informeres om risikoen for allergiske reaktioner samt instrueres i at søge læge omgående, hvis allergiske reaktioner opstår.

1.3.6. Bivirkninger:

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

1.4 REFERENCER

1. Kips JC et al. Effect of SCH55700, a Humanized Anti-Human Interleukin-5 Antibody, in Severe Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1655-1659.
2. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1125-1132.
3. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355-366.

4. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016.
5. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: a Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016.
6. Jinfeng Li, Cunzhi Lin, Jianxin Du, Baohong Xiao, Chunhua Du, Jiaying Sun & Fangfang Wang (2016): The efficacy and safety of Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Asthma*, DOI: 10.1080/02770903.2016.1212371
7. SPC Reslizumab.