

## Leiðbeiningar um notkun á benralizumab (Fasenra<sup>®</sup>)

### Inngangur

Benralizumab er and-rauðkyrninga, mannaaðlagað einstofna mótefni (IgG1, kappa) án fúkósa. Það binst alfa undireiningu interleukin-5 (IL-5R $\alpha$ ) viðtaka hjá mönnum með mikilli sækni og sértækni. IL-5 viðtakinn er sérstækt tjáður á yfirborði rauðkyrninga og basakyrninga. Þar sem fúkósi er ekki til staðar á Fc hneppi benralizumabs verður mikil sækni í Fc $\gamma$ RIII viðtaka á ónæmisverkfrumum (immune effector cells) eins og náttúrulegum drápsfrumum. Þetta veldur frumudauða hjá rauðkyrningum og basakyrningum (basophils) vegna aukinnar mótefnaháðrar frumumiðlaðri eiturverkun á frumur (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) sem dregur úr rauðkyrningabólgu.

### Ábending

Benralizumab er ætlað sem viðbótarviðhaldsmeðferð við alvarlegum rauðkyrningaastma hjá fullorðnum sjúklingum.

Skilmerki fyrir að hefja meðferð á benralizumab eru eftirfarandi:

1. *Núverandi meðferð*: háir skammtar innöndunarstera ásamt öðru lyfi/lyfjum, með eða án stera til inntöku um munn.
2. *Saga um versnun (e. exacerbation)*: tvær eða fleiri versnanir á síðustu 12 mánuðum.
3. *Gildi rauðkyrninga í blóði*:  $\geq 250$  frumur/ $\mu$ L við upphaf meðferðar eða  $\geq 300$  frumur/ $\mu$ L á síðustu 12 mánuðum (greint með reglulegum blóðprufum).

Lyfin benralizumab, reslizumab og mepolizumab eru lögð að jöfnu og það lyf sem hefur lægsta meðferðarkostnað er að öllu jöfnu fyrsta meðferðarval.

### Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.

### Árangur

Verkun benralizumab var metin í þremur slembuðum, tvíblindum klínískum rannsóknum með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu í 28 til 56 vikur hjá sjúklingum 12 til 75 ára. Í rannsóknunum var 30 mg af Fasenra gefið, fyrstu 3 skammtarnir á 4 vikna fresti og síðan á 4 eða 8 vikna fresti, sem viðbót við bakgrunnsmeðferð og var metið með samanburði við lyfleysu. Sjá nánar í Sérlyfjaskrá.

Í rannsóknunum tveimur á versnun, SIROCCO (rannsókn 1) og CALIMA (rannsókn 2) tóku þátt alls 2.510 sjúklingar með alvarlegan astma sem ekki hafði náðst stjórn á. Sjúklingar voru með sögu um 2 eða fleiri tilvik versnunar á astma (3 að meðaltali) síðastliðna 12 mánuði þar sem meðferð með barksterum til inntöku eða altækum barksterum var nauðsynleg, ACQ-6 skor 1,5 eða meira við skimun og skerta lungnastarfsemi í upphafi (meðalgildi áætlaðs útöndunarrúmmáls fyrir

gjöf berkjuvíkkandi lyfs á 1 sekúndu [FEV<sub>1</sub>] 57,5%) þrátt fyrir reglulega háskammtameðferð með barksterum til innöndunar (rannsókn 1) eða meðferð með meðalstórum skömmtum eða háskammtameðferð með barksterum til innöndunar (rannsókn 2) og langverkandi beta-örvum. Minnst ein viðbótarmeðferð til að ná stjórn á astma var gefin 51% (rannsókn 1) og 41% (rannsókn 2) þessara sjúklinga.

Aðalendapunktur var árleg tíðni klínískt marktækrar versnunar astma hjá sjúklingum með upphafs fjölda rauðkyrninga í blóði  $\geq 300$  frumur/míkról sem höfðu verið á háskammtameðferð með barksterum til innöndunar og langverkandi beta-örvum. Í báðum rannsóknunum varð marktæk fækkun á tilvikum árlegrar versnunar hjá sjúklingum sem fengu benralizumab samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með rauðkyrninga  $\geq 300$  frumur/míkról í blóði.

Niðurstöður fyrir árlega tíðni versnunar og lungnastarfsemi í lok meðferðar í rannsóknum 1 og 2 eftir fjölda rauðkyrninga

	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
	Fasenra	Lyfleysa	Fasenra	Lyfleysa
<b>Fjöldi rauðkyrninga <math>\geq 300</math> frumur/míkról<sup>a</sup></b>	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
<b>Klínískt marktæk versnun</b>				
Tíðni	0,74	1,52	0,73	1,01
Mismunur	-0,78		-0,29	
Tíðnihlutfall (95% CI)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)	
p-gildi	<0,001		0,019	
<b>FEV<sub>1</sub> fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs (l)</b>				
Meðalupphafsgildi	1,660	1,654	1,758	1,815
Ávinningur miðað við upphafsgildi	0,398	0,239	0,330	0,215
Mismunur (95% CI)	0,159 (0,068; 0,249)		0,116 (0,028; 0,204)	
p-gildi	0,001		0,010	
<b>Fjöldi rauðkyrninga &lt;300 frumur/míkról<sup>b</sup></b>	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
<b>Klínískt marktæk versnun</b>				
Tíðni	1,11	1,34	0,83	1,38
Mismunur	-0,23		-0,55	
Tíðnihlutfall (95% CI)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)	
<b>FEV<sub>1</sub> fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs (l)</b>				
Meðalbreyting	0,248	0,145	0,140	0,156
Mismunur (95% CI)	0,102 (-0,003; 0,208)		-0,015 (-0,127; 0,096)	

<sup>a</sup> Þeir sem til stóð að meðhöndla (sjúklingar á háskammtameðferð með barksterum til innöndunar og rauðkyrningar í blóði  $\geq 300$  frumur/míkról).

<sup>b</sup> Ekki hægt að greina meðferðarmun hjá sjúklingum með rauðkyrninga í blóði <300 frumur/míkról.

## **Aukaverkanir**

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð voru höfuðverkur (8%) og kokbólga (3%), sjá nánar í Sérlyfjaskrá

## **Skammtar og lyfjagjöf**

Ráðlagður skammtur af benralizumabi er 30 mg með inndælingu undir húð, fyrstu 3 skammtana á 4 vikna fresti og síðan á 8 vikna fresti eftir það.

## **Umsóknarferli**

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til sex mánaða. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans til endanlegs úrskurðar.

Leiðbeiningarnar voru samdar í janúar 2019 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrr ef ástæða þykir til.

## **Höfundur og ábyrgðarmaður**

María I Gunnbjörnsdóttir, yfirlæknir

## **Heimildir**

*Sérlyfjaskrá:* [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fasenra-epar-product-information\\_is.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_is.pdf)

*FASS:* <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20161128000076>