

Benralizumab (Fasenra®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Benralizumab (Fasenra®, hoofdstuk 12.3.2.2.3, subcutaan) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de α -receptoren van interleukine 5 (IL-5). Het werd op de markt gebracht voor de behandeling van ernstig eosinofiel astma dat onvoldoende onder controle is ondanks een hooggedoseerd inhalatiecorticosteroïd (ICS) in combinatie met een langwerkend β_2 -mimeticum (long-acting β_2 -agonist: LABA) (synthese van de SKP).

Benralizumab wordt subcutaan toegediend: om de 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna om de 8 weken.

Sinds de commercialisering heeft benralizumab geen nieuwe indicaties gekregen.

Er werden studies gepubliceerd over het gebruik bij COPD en andere ziekten die verband houden met eosinofilie, zoals eosinofiele oesofagitis en eosinofiele granulomatose met polyangiitis. Die indicaties werden nog niet goedgekeurd door het EMA (situatie op 18 juni 2024).

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering

Recente gegevens bevestigen **de werkzaamheid van benralizumab voor het verminderen van het aantal exacerbaties en het verminderen van de onderhoudsbehandeling met ICS + LABA of orale corticosteroïden (OCS) in een specifieke en beperkte astmapopulatie.**

Het eventuele verminderen van de onderhoudsbehandeling met ICS + LABA moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico van een verslechtering van het astma op langere termijn, aangezien inhalatiecorticosteroïden de basis van de behandeling vormen. Er moet ook rekening worden gehouden met het veiligheidsprofiel van benralizumab, dat **zeldzame maar ernstige ongewenste effecten** kan veroorzaken, en met de **kosten, die veel hoger zijn dan die van de associaties ICS + LABA.**

Stand van zaken over de werkzaamheid bij astma en de ongewenste effecten

Werkzaamheid

Er werden nieuwe studies gepubliceerd over de werkzaamheid op langere termijn en over het effect van het gebruik van benralizumab op de vermindering van orale corticosteroïden (OCS) en op de vermindering van de onderhoudsbehandeling met ICS + LABA. Een *Cochrane Review* over de IL-5-inhibitoren bij astma werd ook bijgewerkt.

- **Langetermijnstudie (MELTEMI):** open-label extensiestudie die een blijvende werkzaamheid van benralizumab na 3,4 jaar toont bij patiënten met ernstig astma die worden behandeld met ICS + LABA, met of zonder andere onderhoudsbehandeling (0,47 exacerbaties per jaar tegenover 0,48 tot 0,65 in de kortetermijnstudies).¹
- **Studie over de vermindering van de orale corticosteroïden (PONENTE):** eenarmige open-label studie tot 32 weken die een goede controle van het astma liet zien bij patiënten met ernstig, OCS-afhankelijk eosinofiel astma bij wie het OCS werd verminderd of stopgezet. 63% van de patiënten kon stoppen met het OCS, 82% kon het OCS sterk verminderen. Het aantal exacerbaties per jaar was vergelijkbaar met het aantal exacerbaties per jaar vermeld in de andere studies over benralizumab.¹
- **Studie over de vermindering van de inhalatiecorticosteroïden (SHAMAL):** een 48 weken durende open-label studie bij volwassenen met ernstig eosinofiel astma die goed onder controle waren met benralizumab en hooggedoseerd ICS + formoterol. De combinatiebehandeling met ICS + formoterol werd verminderd tot die enkel nog werd behouden als on-demand behandeling (*zo nodig*) indien mogelijk. Vergeleken met de groep die de hooggedoseerde combinatiebehandeling met ICS + formoterol bleef gebruiken, was er in de groep die de behandeling verminderde geen groter aantal exacerbaties. 92% van de patiënten kon de dosis ICS + formoterol verlagen: 15% naar een gemiddelde dosis, 17% naar een lage dosis en 61% naar een gebruik on-demand (*zo nodig*). Na 48 weken gold die vermindering nog steeds. 91% van de personen in de groep met de verminderde dosis had geen

exacerbaties.²

Volgens een commentaar van de *ACP Journal Club* wezen de door de patiënten gerapporteerde klinische criteria niet op een verminderde werkzaamheid in de groep met verminderde dosis ten opzichte van de groep die de hooggedoseerde combinatiebehandeling bleef toepassen, maar waren de astma-gerelateerde ontstekingsparameters (FeNO en ESW) minder goed in de groep met verminderde dosis. Of dit wijst op een risico van verslechtering van het astma na verloop van tijd, is niet bekend.³

- *Cochrane Review* Farne 2022: bevestiging van de werkzaamheid van de IL-5-inhibitoren (waaronder benralizumab) bij ernstig eosinofiel astma met een **halvering van het aantal exacerbaties in vergelijking met placebo**, maar met **beperkt bewijs voor de levenskwaliteit** in studies tot maximaal 56 weken.⁴

Veiligheid

- Het EMA-dossier vermeldt twee studies (BORA en MELTEMI) die de veiligheid van benralizumab na 3 jaar beoordeelden. Die studies hebben geleid tot:
 - het wegnemen van het voorbehoud over een risico op ernstige overgevoelighedsreacties;
 - het wegnemen van het voorbehoud over een verminderde werkzaamheid op lange termijn door de ontwikkeling van antilichamen tegen benralizumab;
 - het aanpassen van de kwalificatie van het risico op worminfecties van "geïdentificeerd risico" naar "mogelijk risico".¹
- De *Cochrane Review* Farne 2022 vermeldt dat het aantal **significante ongewenste effecten die leidden tot de stopzetting van de behandeling met benralizumab dubbel zo hoog** was in de benralizumabgroep als in de placebogroep, wat niet gold voor mepolizumab en reslizumab (twee andere IL-5-inhibitoren met een enigszins verschillend werkingsmechanisme). Dat verdient volgens de auteurs **verder onderzoek**.⁴

Standpunt van de richtlijnen

- Volgens NICE 2019 en GINA 2024 kan benralizumab, net als andere biologische behandelingen, worden overwogen bij **patiënten met ernstig eosinofiel astma, ondanks een optimale behandeling met ICS + LABA** (hooggedoseerd indien nodig) of een onderhoudsbehandeling met OCS.^{5,6}
- NICE verduidelijkt dat de **noodzaak van een behandeling met IL-5-inhibitoren beperkt is wanneer** de patiënten worden behandeld in gespecialiseerde centra en hun **onderhoudsbehandeling met ICS + LABA geoptimaliseerd is**.⁵
- Volgens GINA 2024 zijn voorspellende factoren voor een goede respons op IL-5-inhibitoren een verhoogde eosinofilie en een hoog aantal exacerbaties in het voorgaande jaar. Volgens de richtlijn kan benralizumab worden gegeven vanaf 12 jaar (het gebruik is offlabel onder de 18 jaar).⁶

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

- De huidige gegevens bevestigen de **werkzaamheid van benralizumab voor een beperkte astmapopulatie**: personen met **ernstig eosinofiel astma dat niet onder controle is met een optimale behandeling met ICS + LABA**. Benralizumab laat toe om **de exacerbaties en de doses orale corticosteroïden en inhalatiecorticosteroïden (ICS) te verminderen**.
- Uit gegevens blijkt dat een vermindering van de onderhoudsbehandeling met ICS + LABA mogelijk is. **ICS vormen tot op heden de hoeksteen van de astmabehandeling**. Of het verminderen of zelfs stopzetten ervan op termijn een negatief effect kan hebben op de astmacontrole, is niet geweten.
- Bovendien is het veiligheidsprofiel van ICS + LABA op lange termijn goed bekend en redelijk veilig. Dat is niet zo voor benralizumab, dat **weinig frequente maar ernstige laattijdige overgevoelighedsreacties** kan veroorzaken.
- Een behandeling met benralizumab is **veel duurder** voor de maatschappij **dan de associaties van ICS + LABA**: € 2 420 voor een behandeling van 2 maanden tegenover ongeveer € 60 voor ICS + LABA.

Bronnen

¹ Fasenra-Procedural steps taken and scientific information after authorization-update 13/02/2024-EMA.

2 Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al; SHAMAL Investigators. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024;403:271-281. 38071986.

3 In severe eosinophilic asthma controlled with benralizumab, tapering high-dose ICS reduced dose while maintaining control. *ACP Journal Club* 2 April 2024. doi:10.7326/J24-0014.

4 Farne_HA, Wilson_A, Milan_S, Bancho__E, Yang_F, Powell_CVE. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 7. Art. No.: CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub4.

5 <https://www.nice.org.uk/guidance/TA565/chapter/1-Recommendations>

6 Global Strategy for Asthma Management and Prevention update 2024. GINA.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.