

## Leiðbeiningar um notkun á belímúmab (Benlysta®)

### Inngangur

Belímúmab (Benlysta) er mannaðlagað einstofna mótefni sem virkar gegn BLYS (B-lymphocyte stimulator), cytokin/boðefni sem er mikilvægt fyrir lifun og þroska B-eitilfruma. Rauðir úlfar (SLE – systemic lupus erythematosus) eru sjálfsofnæmissjúkdómur þar sem B-frumur gegna mikilvægu hlutverki í meingerðinni.

Belímúmab er fyrsta lyfið sem hefur verið þróað við rauðum úlfum. Búið er að gera tvær fasa III rannsóknir þar sem „primary endpoint“ hefur verið náð. Lyfið er nú skráð með rauða úlfa sem ábendingu. Í þessum rannsóknum voru sjúklingar með alvarlegan sjúkdóm svo sem í nýrum og heila ekki með og því ekki hægt að mæla með notkun belímúmabs við alvarlegum rauðum úlfum. Lyfið virkaði gegn rauðum úlfum hjá sjúklingum með mild til meðal mikil einkenni á húð, slímhimnum og liðum, sérstaklega þar sem einnig var til staðar hækkun á anti-ds DNA mótefnum og/eða lækun á magnþáttum (complimentum). Talið er rétt að nota lyfið þegar hefðbundin lyfjameðferð hefur ekki gagnast. Rétt er að taka fram að klíníska myndin ræður mestu um notkun lyfsins en ekki einungis hækkun áður nefndra mótefna/lækun magnþátta.

Aukaverkanir eru vægar samkvæmt rannsóknum en enn er ekki hægt að segja til um áhrif til lengri tíma.

### Belímúmab (Benlysta)

Belímúmab (Benlysta) er mannaðlagað einstofna mótefni, IgG1 mótefni gegn B-frumu örva (B-lymphocyte stimulator) sem er mikilvægt boðefni fyrir áframhaldandi líf/lifun og þroska B-frumna þegar þær eru komnar úr beinmerg. Belímúmab kemur í veg fyrir bindingu BLYS við viðtaka sinn. Áhrifin eru fyrst og fremst á „transitional“ og „naive“ B-frumur. Einnig eru áhrif á minnisfrumur, plasmablasta og plasmafrumur en líklega er það vegna almennrar fækkunar á B-frumum og kemur helst í ljós við langtímameðferð. Það hefur verið sýnt í dýratilraunum og hjá mönnum að magn BLYS tengist meingerð rauðra úlfa og blokkun þess hefur áhrif á sjúkdómsganginn.

Belímúmab er gefið í æð, fyrstu tvö skiptin með 14 daga millibili en eftir það einu sinni í mánuði. Lyfjaskammturinn er 10mg/kg. Lyfið belímúmab var samþykkt af FDA og EMA árið 2011. Ábendingin er: Rauðir úlfar hjá fullorðnum þar sem virkni er í klínískri mynd sjúkdómsins og í ónæmiskerfinu, þrátt fyrir hefðbundna meðferð.

### Hefðbundin meðferð og belímúmab

Í rauðum úlfum getur sjúkdómamyndin verið mjög breytileg og meðferðin því oft mismunandi. Sterar eru töluvert notaðir, jafnvel sem langtíma meðferð. Hætta er á alvarlegum aukaverkunum og því er reynt að halda skammtinum í lágmarki. Anti-malaríu lyf

(hydroxýklórókín og klórókínfosfat) eru grunnmeðferð, þau eru bæði notuð sem undirstöðumeðferð og við vægari sjúkdómseinkennum (s.s. sjúkdómsvirkni í húð/liðum). Önnur ónæmisbælandi lyf eins og azathioprín og methotrexat eru notuð ef anti-malaríu lyfin duga ekki til. Við alvarlegu formi rauðra úlfa (t.d. sjúkdómi í nýrum og miðtaugakerfi) er cýklófosfamíð og mýkófénólatmófetíl notað, oftast ásamt háskammta sterameðferð. Síðastliðin 5 ár hefur rítúxímab einnig verið notað ef ofanskráð meðferð virkar ekki eða þolist ekki, þótt rauðir úlfar séu ekki skráð ábending þess lyfs. Það gagnast sumum sjúklingum en 2 stórar slembiraðaðar rannsóknir sýndu ekki marktæk áhrif af rítúxímabi hjá sjúklingum með rauða úlfa. Vert er að geta þess að TNF-alfa blokkandi lyf eru ekki notuð við rauðum úlfum og er sjúkdómurinn fráþending. Belímúmab er nú valkostur sem nota má við meðalvirka rauða úlfa sem svara ekki hefðbundinni meðferð.

### **Undirbúningur fyrir meðferð með belímúmab**

Mælt er með svipuðum undirbúningi og við líftækniyfjameðferð við öðrum gigtarsjúkdómum (röntgenmynd af lungum, berklapróf, bólusetningar og lifrabólgutíter). Upplýsingar um sjúkdómsmynd og virkni sjúkdóms eru færðar inn í gagnagrunninn IceBio. Rétt er að meðferð sé ákveðin á samráðsfundi gigtarlækna. Við mat á sjúkdómsvirkni ræður klíníska myndin mestu þótt breyting á ónæmisþáttum skipti einnig máli.

### **Eftirfylgni**

Við eftirfylgni verður notað virknismat, svokallað SLEDAI (SLE Disease Activity Index) sem gert er í IceBio fyrir og eftir 6 mánaða meðferð. Þá er einnig gert PGA (Physician Global Assessment). Mat á bata sjúklings verður alltaf klínískt enda þótt ofangreind mælitæki séu til stuðnings. Fyrsta meðferðarárið með belímúmabi á sjúklingur að mæta hjá meðferðarlækni á a.m.k. 3 mánaða fresti. Auk klínískrar skoðunar eru teknar blóðrannsóknir bæði til að meta virkni sjúkdóms og m.t.t. mögulegra aukaverkana. Ekki virðist þörf á að fylgja eftir fjölda B-frumna með FACS-rannsókn. Hafi sjúklingur ekki svarað meðferðinni að 6 mánuðum liðnum ber að hætta meðferðinni.

### **Aukaverkanir**

Vísast í sérlyfjaskrá. Öryggisupplýsingar eru til um 2200 sjúklinga með rauða úlfa sem hafa fengið belímúmab.

### **Umsóknarferli**

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal komi fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga LSH til endanlegs úrskurðar.

## Höfundur og ábyrgðarmaður

Gerður Gröndal, læknir.

Þessar leiðbeiningar voru samdar í maí 2013 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.

### Heimildir:

Regionala riktlinjer för Belímúmab (Benlysta) vid SLE, Region Skane, Lakemedelsradet, Svíþjóð. Sótt 28.mars 2013 á

<http://www.skane.se/Upload/Webbplatser/Lakemedel/Dokument/PDF/L%C3%A4kemedelsriktlinjer/2012/Regionala%20riktlinjer%20f%C3%B6r%20Benlysta%20publ%2020121126.pdf>

Bertsias KG et al. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1603-11.

Chatham WW, Wallace DJ, Stohl W, Latinis KM, Manzi S, McCune WJ, Tegzová D, McKay JD, Avila-Armengol HE, Utset TO, Zhong ZJ, Hough DR, Freimuth WW, Migone TS; BLISS-76 Study Group. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial. *J Rheumatol.* 2012 Aug;39(8):1632-40. Epub 2012 Jun 15.

Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.

Furie R, Lonney RJ, Rovin B, Latinis KM, Appel G, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double blind phase III Lunar study. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Suppl 1):S429.

Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B-cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010 Jan;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189.

Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989 May;68(3):141-50.

Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, Ginzler EM, D'Cruz DP, Doria A, Cooper S, Zhong ZJ, Hough D, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus

erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1833-8. Epub 2012 May 1.

Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, Wellborne FR, Burnette M, Condemi J, Zhong ZJ, Pineda L, Klein J, Freimuth WW; LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564.

Merrill JT et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):222-33.

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of Belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Feb 26;377(9767):721-31. Epub 2011 Feb 4.

Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 1991 Aug; 34(8):937-44.

Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):550-7.

Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, Aranow C, Wellborne FR, Abud- Mendoza C, Hough DR, Pineda L, Migone TS, Zhong ZJ, Freimuth WW, Chatham WW; BLISS-52 Study Group; BLISS-76 Study Group. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2328-37. doi: 10.1002/art.34400.

Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW. A phase II, randomized, double blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1168-78.

van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1343-9. Epub 2012 Feb 15.