

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita.

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in penna preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di benralizumab\* in 1 mL.

Penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 30 mg di benralizumab\* in 1 mL.

\*Benralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) tramite la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione in siringa preriempita (iniezione).

Soluzione per iniezione in penna preriempita (iniezione) (Fasenra Pen).

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo, che può contenere particelle traslucide o di colore da bianco a bianco sporco.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Fasenra è indicato come terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilo severo non adeguatamente controllato malgrado l'impiego di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate e  $\beta$ -agonisti a lunga durata d'azione (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Fasenra deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di forme gravi di asma. Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea ed informazioni riguardo ai segni e sintomi delle reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4), i pazienti senza storia nota di anafilassi o coloro che se ne prendono cura possono somministrare Fasenra se il loro medico lo ritiene opportuno, con follow-up medico se necessario. **L'autosomministrazione deve essere considerata solo in pazienti che hanno già esperienza con il trattamento con Fasenra.** **Posologia** La dose raccomandata di benralizumab è 30 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 8 settimane. Se un'iniezione non viene effettuata nella data prevista, la somministrazione deve riprendere al più presto con la dose e il regime indicati; non somministrare una dose doppia per compensare la dose dimenticata. Fasenra deve essere impiegato per un trattamento a lungo termine. La decisione di proseguire la terapia deve essere presa almeno ogni anno in base alla gravità della malattia, al livello di controllo delle esacerbazioni e alla conta ematica degli eosinofili. *Pazienti anziani* Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

*Compromissione renale ed epatica* Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2). *Popolazione pediatrica* La sicurezza e l'efficacia di Fasenra nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni. I dati al momento disponibili per i bambini di età compresa tra 12 e meno di 18 anni sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può

essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. **Modo di somministrazione** Fasenra è somministrato tramite iniezione sottocutanea. Deve essere somministrato nella coscia o nell'addome. Se l'operatore sanitario o la persona che assiste somministra l'iniezione è possibile utilizzare anche la parte superiore del braccio. Non deve essere iniettato in zone in cui la cute è sensibile, contusa, eritematosa o indurita. Le istruzioni complete per la somministrazione mediante siringa preriempita/penna preriempita (Fasenra Pen) sono riportate nelle 'Istruzioni per l'uso'.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fasenra non deve essere usato per il trattamento di esacerbazioni acute di asma. I pazienti devono essere informati della necessità di consultare il medico in caso di persistenza di asma non controllato o peggioramento dopo l'inizio del trattamento. Si sconsiglia l'interruzione brusca del trattamento con corticosteroidi dopo l'inizio della terapia con Fasenra. La riduzione delle dosi di corticosteroidi, se opportuna, deve essere graduale ed effettuata sotto la supervisione di un medico. **Reazioni di ipersensibilità.** In seguito alla somministrazione di benralizumab (vedere paragrafo 4.8) sono insorte reazioni sistemiche acute incluse reazioni anafilattiche e di ipersensibilità (ad esempio orticaria, orticaria papulosa, eruzione cutanea). Queste reazioni possono comparire generalmente entro alcune ore dalla somministrazione, ma in alcuni casi hanno un esordio ritardato (entro alcuni giorni). Una storia di anafilassi non correlata a benralizumab può essere un fattore di rischio per l'anafilassi in seguito alla somministrazione di Fasenra (vedere paragrafo 4.3). In accordo con la pratica clinica, i pazienti devono essere monitorati per un tempo sufficiente dopo la somministrazione di Fasenra. In caso di comparsa di una reazione di ipersensibilità, il trattamento con Fasenra deve essere interrotto permanentemente e deve essere iniziata una terapia appropriata. **Infezione parassitaria (causata da elminti).** Gli eosinofili possono essere coinvolti nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. I pazienti con note infezioni da elminti sono stati esclusi dalla partecipazione agli studi clinici. Non è noto se Fasenra possa influenzare la risposta di un paziente a infezioni da elminti. I pazienti con infezioni da elminti preesistenti devono essere trattati prima di iniziare la terapia con Fasenra. Se i pazienti contraggono un'infezione durante il trattamento con Fasenra e non rispondono alla terapia antielmintica, il trattamento con Fasenra deve essere interrotto fino alla risoluzione dell'infezione.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto su 103 pazienti di età compresa tra i 12 e i 21 anni, con asma grave, la risposta immunitaria umorale indotta dal vaccino del virus influenzale stagionale non sembra essere influenzata dal trattamento con benralizumab. Non è previsto alcun effetto di benralizumab sui parametri farmacocinetici di medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2). Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso e i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance di benralizumab. Non sono emerse evidenze a conferma dell'espressione di IL-5Ra sugli epatociti. La deplezione di eosinofili non causa alterazioni sistemiche croniche di citochine proinfiammatorie.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza** I dati relativi all'uso di benralizumab in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Gli anticorpi monoclonali, come benralizumab, sono trasportati attraverso la placenta linearmente con la progressione della gravidanza; pertanto, la potenziale esposizione del feto è probabilmente superiore durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. È preferibile evitare l'uso di Fasentra durante la gravidanza. La somministrazione di questo medicinale in donne in gravidanza deve essere presa in considerazione soltanto se il beneficio previsto per la madre è superiore a qualsiasi possibile rischio per il feto. **Allattamento** Non è noto se benralizumab o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Fasentra tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

**Fertilità** Non esistono dati sulla fertilità nell'uomo. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti avversi del trattamento con benralizumab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fasentra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza** Le reazioni avverse segnalate più comunemente durante il trattamento sono la cefalea (8%) e la faringite (3%). Sono state riportate reazioni anafilattiche. **Elenco delle reazioni avverse** In totale 2.514 pazienti, di cui 1.663 soffrivano di una forma severa di asma eosinofilo non controllato, hanno ricevuto benralizumab nel corso di studi clinici della durata di 48-56 settimane. La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono indicate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Faringite*	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità**	Comune
	Reazioni anafilattiche	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Reazione nel sito di iniezione	Comune

\* La faringite è stata definita usando i seguenti termini preferiti raggruppati: 'Faringite', 'Faringite batterica', 'Faringite virale', 'Faringite streptococcica'.

\*\* Le reazioni di ipersensibilità sono state definite usando i seguenti termini preferiti raggruppati: 'Orticaria', 'Orticaria papulosa' ed 'Eruzione cutanea'. Per esempi delle manifestazioni associate riportate e una descrizione del tempo all'esordio, vedere paragrafo 4.4.

**Descrizione della reazione avversa selezionata** *Reazioni nel sito di iniezione* Nel corso degli studi clinici controllati verso placebo sono insorte reazioni nel sito di iniezione (es. dolore, eritema, prurito, papule) nel 2,2% dei pazienti trattati con la dose raccomandata di benralizumab, in confronto all'1,9% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo.

**Sicurezza a lungo termine** In uno studio di estensione di 56 settimane in pazienti con asma provenienti dagli studi 1, 2 e 3, 842 pazienti sono stati trattati con Fasentra alla dose raccomandata e sono rimasti nello studio. Il profilo generale degli eventi avversi era simile agli studi

sull'asma sopra descritti. **Popolazione pediatrica** I dati per i pazienti pediatrici sono limitati (vedere paragrafo 5.1). La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione di adolescenti erano simili a quelli negli adulti. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito di studi clinici, dosi fino a 200 mg sono state somministrate per via sottocutanea a pazienti affetti da asma eosinofilo, senza riscontrare evidenze di tossicità correlate alla dose. Non esiste alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio di benralizumab. In tale caso, il paziente deve essere sottoposto a una terapia di supporto e a un monitoraggio appropriato, a seconda delle necessità.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03DX10. **Meccanismo d'azione** Benralizumab è un anticorpo monoclonale anti-eosinofilo afucosilato umanizzato (IgG1, kappa). Si lega alla subunità alfa del recettore umano per l'interleuchina 5 (IL-5R $\alpha$ ) con alta affinità e specificità. Il recettore IL-5 è espresso specificatamente sulla superficie di eosinofili e basofili. L'assenza di fucosio nel dominio Fc di benralizumab determina alta affinità per recettori Fc $\gamma$ R111 su cellule effettrici immunitarie, fra cui cellule natural killer (NK). Questo effetto provoca l'apoptosi di eosinofili e basofili mediante una citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) potenziata, che riduce l'infiammazione eosinofila.

**Effetti farmacodinamici** *Effetto sugli eosinofili presenti nel sangue* Il trattamento con benralizumab causa una deplezione quasi totale degli eosinofili nel sangue entro 24 ore dalla somministrazione della prima dose, che è mantenuta per tutta la durata del trattamento. La deplezione degli eosinofili nel sangue è associata a una riduzione delle proteine granulari eosinofile presenti nel siero, della neurotossina derivata dagli eosinofili (EDN) e della proteina cationica eosinofila (ECP), e a una diminuzione dei basofili nel sangue. *Effetto sugli eosinofili presenti nella mucosa delle vie respiratorie* L'effetto di benralizumab sugli eosinofili presenti nella mucosa delle vie respiratorie in pazienti asmatici con conte elevate degli eosinofili nell'espessorato (almeno 2,5%) è stato valutato nell'ambito di uno studio clinico di fase 1 randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, condotto con 100 o 200 mg di benralizumab somministrati per via SC. In questo studio clinico è stata rilevata una diminuzione mediana degli eosinofili presenti nella mucosa delle vie respiratorie pari al 96% a partire dalla visita basale nel gruppo di trattamento con benralizumab, in confronto a una riduzione del 47% nel gruppo placebo ( $p=0,039$ ). **Efficacia clinica** L'efficacia di Fasentra è stata valutata in 3 studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 28-56 settimane, condotti in pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni. In questi studi clinici, Fasentra è stato somministrato a una dose di 30 mg una volta ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 4 o 8 settimane come terapia aggiuntiva al trattamento di base ed è stato valutato in confronto al placebo. Nei due studi clinici sulle esacerbazioni, SIROCCO (studio 1) e CALIMA (studio 2), sono stati arruolati in totale 2.510 pazienti affetti da asma severo non controllato, di cui 64% donne, con un'età media di 49 anni. I pazienti avevano un'anamnesi positiva per 2 o più esacerbazioni asmatiche che hanno richiesto il trattamento con corticosteroidi orali o sistemici (media di 3) nel corso dei precedenti 12 mesi, un punteggio ACQ-6 pari o superiore a 1,5 allo *screening* e ridotta funzionalità polmonare alla visita basale (volume espiratorio massimo in 1 secondo [FEV $_1$ ] medio predetto prima dell'uso del broncodilatatore del 57,5%) malgrado il trattamento regolare con alte dosi di corticosteroidi inalatori (ICS) (studio 1) o con dosi medie o alte di ICS (studio 2) e un  $\beta$ -agonista a lunga durata d'azione (LABA); almeno un ulteriore medicinale di controllo è stato somministrato rispettivamente nel 51% e 41% di questi pazienti. Nello studio sulla riduzione delle dosi

dei corticosteroidi orali (OCS) ZONDA (studio 3) sono stati arruolati in totale 220 pazienti asmatici (61% donne; età media pari a 51 anni); erano sottoposti a un trattamento giornaliero con OCS (8-40 mg al giorno; mediana di 10 mg) in aggiunta all'uso regolare di alte dosi di ICS e LABA in associazione con almeno un ulteriore medicinale di controllo per mantenere il controllo dell'asma nel 53% dei casi. Questo studio prevedeva un periodo di *run-in* di 8 settimane durante il quale l'OCS è stato titolato fino alla dose minima efficace senza perdere il controllo dell'asma. I pazienti avevano conte ematiche degli eosinofili  $\geq 150$  cellule/ $\mu\text{L}$  e un'anamnesi positiva per almeno un'esacerbazione nel corso dei precedenti 12 mesi. Benché negli studi 1, 2 e 3 siano stati valutati 2 regimi posologici, il regime di dosaggio raccomandato prevede la somministrazione di Faserna ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 8 settimane (vedere paragrafo 4.2), dato che non è stato ottenuto alcun beneficio supplementare da una somministrazione più frequente. I risultati riportati di seguito sono relativi al regime di dosaggio raccomandato. **Studi clinici sulle esacerbazioni** L'endpoint primario era il tasso annuo di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative in pazienti con conte ematiche basali degli eosinofili  $\geq 300$  cellule/ $\mu\text{L}$  che stavano assumendo alte

dosi di ICS e LABA. L'esacerbazione asmatica clinicamente significativa è stata definita come un peggioramento dell'asma che ha richiesto l'uso di corticosteroidi orali/sistemici per almeno 3 giorni e/o visite al pronto soccorso che hanno comportato l'impiego di corticosteroidi orali/sistemici e/o il ricovero in ospedale. Per i pazienti sottoposti alla terapia di mantenimento con corticosteroidi orali, è stato definito un aumento temporaneo delle dosi fisse di corticosteroidi orali/sistemici per almeno 3 giorni o una singola dose di corticosteroidi somministrata tramite iniezione depot. In entrambi gli studi, i pazienti trattati con Faserna hanno evidenziato riduzioni significative dei tassi annui di esacerbazione, in confronto al placebo, nei soggetti con conta ematica degli eosinofili  $\geq 300$  cellule/ $\mu\text{L}$ . Inoltre, la variazione del FEV<sub>1</sub> medio a partire dalla visita basale ha mostrato benefici già dopo 4 settimane ed è stata mantenuta fino alla fine del trattamento (**Tabella 2**). Sono state riscontrate riduzioni dei tassi di esacerbazione a prescindere dalla conta basale degli eosinofili; tuttavia, conte basali crescenti degli eosinofili sono state identificate come un potenziale fattore predittivo di una risposta migliore, in particolare per FEV<sub>1</sub>, al trattamento.

**Tabella 2. Risultati relativi al tasso annuo di esacerbazioni e alla funzione polmonare al termine del trattamento degli studi 1 e 2 in base alla conta degli eosinofili.**

	Studio 1		Studio 2	
	Faserna	Placebo	Faserna	Placebo
<b>Conta ematica degli eosinofili <math>\geq 300</math> cellule/<math>\mu\text{L}</math><sup>a</sup></b>	n=267	n=267	n=239	n=248
<b>Esacerbazioni clinicamente significative</b>				
Tasso	0,74	1,52	0,73	1,01
Differenza	-0,78		-0,29	
Rate ratio (IC 95%)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)	
Valore di p	<0,001		0,019	
<b>FEV<sub>1</sub> prima dell'uso del broncodilatatore (L)</b>				
Media basale	1,660	1,654	1,758	1,815
Miglioramento dal basale	0,398	0,239	0,330	0,215
Differenza (IC 95%)	0,159 (0,068; 0,249)		0,116 (0,028; 0,204)	
Valore di p	0,001		0,010	
<b>Conta ematica degli eosinofili &lt;300 cellule/<math>\mu\text{L}</math><sup>b</sup></b>	n=131	n=140	n=125	n=122
<b>Esacerbazioni clinicamente significative</b>				
Tasso	1,11	1,34	0,83	1,38
Differenza	-0,23		-0,55	
Rate ratio (IC 95%)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)	
<b>FEV<sub>1</sub> prima dell'uso del broncodilatatore (L)</b>				
Variazione media	0,248	0,145	0,140	0,156
Differenza (IC 95%)	0,102 (-0,003; 0,208)		-0,015 (-0,127; 0,096)	

<sup>a</sup> Popolazione *intent-to-treat* (pazienti trattati con alte dosi di ICS e conte ematiche degli eosinofili  $\geq 300$  cellule/ $\mu\text{L}$ ).  
<sup>b</sup> Potenza insufficiente per rilevare una differenza di trattamento nei pazienti con conte ematiche degli eosinofili <300 cellule/ $\mu\text{L}$ .

Negli studi 1 e 2 combinati è stata riscontrata una riduzione numericamente superiore del tasso di esacerbazioni e miglioramenti superiori di FEV<sub>1</sub> con conte ematiche basali crescenti degli eosinofili. Il tasso di esacerbazioni che hanno comportato il ricovero in ospedale e/o visite al pronto soccorso per i pazienti trattati con Faserna, in confronto al placebo, era 0,09 *versus* 0,25 nello studio 1 (rate ratio: 0,37; IC 95%: 0,20-0,67; p<0,001) e 0,12 *versus* 0,10 nello studio 2 (rate ratio: 1,23; IC 95%: 0,64-2,35; p=0,538). Nello studio 2 è stato registrato un numero troppo esiguo di eventi nel braccio di trattamento con placebo per poter trarre conclusioni sulle esacerbazioni

che hanno richiesto il ricovero in ospedale o visite al pronto soccorso. In entrambi gli studi clinici 1 e 2, i pazienti trattati con Faserna hanno evidenziato riduzioni statisticamente significative dei sintomi dell'asma (*Total Asthma Score*), in confronto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo. Un miglioramento simile, a favore dell'impiego di Faserna, è stato riscontrato nei questionari *Asthma Control Questionnaire-6* (ACQ-6) e *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older* (AQLQ(S)+12) (**Tabella 3**).

**Tabella 3. Differenza di trattamento in termini di variazione media dei punteggi totali relativi ai sintomi dell'asma a partire dalla visita basale, ACQ-6 e AQLQ(s)+12 alla fine del trattamento -Pazienti in trattamento con alte dosi di ICS e conte ematiche degli eosinofili  $\geq 300$  cellule/ $\mu\text{L}$ .**

	Studio 1		Studio 2	
	Fasenra (n <sup>a</sup> =267)	Placebo (n <sup>a</sup> =267)	Fasenra (n <sup>a</sup> =239)	Placebo (n <sup>a</sup> =248)
<b>Punteggio totale dei sintomi dell'asma<sup>b</sup></b>				
Media basale	2,68	2,74	2,76	2,71
Miglioramento dal basale	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Differenza (IC 95%)	-0,25 (-0,45; -0,06)		-0,23 (-0,43; -0,04)	
Valore di p	0,012		0,019	
<b>ACQ-6</b>				
Media basale	2,81	2,90	2,80	2,75
Miglioramento dal basale	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Differenza (IC 95%)	-0,29 (-0,48; -0,10)		-0,25 (-0,44; -0,07)	
<b>AQLQ(S)+12</b>				
Media basale	3,93	3,87	3,87	3,93
Miglioramento dal basale	1,56	1,26	1,56	1,31
Differenza (IC 95%)	0,30 (0,10; 0,50)		0,24 (0,04; 0,45)	
<sup>a</sup> Il numero di pazienti (n) varia leggermente a causa del numero di soggetti i cui dati erano disponibili per ogni variabile. I risultati riportati sono basati sugli ultimi dati disponibili per ogni variabile.				
<sup>b</sup> Scala di valutazione dei sintomi dell'asma: punteggio totale da 0 (minimo) a 6 (massimo); punteggi relativi ai sintomi diurni e notturni dell'asma da 0 (minimo) a 3 (massimo). I singoli punteggi diurni e notturni erano simili.				

Analisi di sottogruppi in base all'anamnesi positiva per esacerbazioni precedenti. Le analisi di sottogruppi degli studi clinici 1 e 2 hanno identificato pazienti con un'anamnesi positiva per un numero maggiore di esacerbazioni precedenti come un potenziale fattore predittivo di una risposta migliore al trattamento. Quando vengono considerati

da soli o in combinazione con la conta ematica basale degli eosinofili, questi fattori consentono inoltre di identificare i soggetti che possono ottenere una risposta superiore dal trattamento con brenalizumab (**Tabella 4**).

**Tabella 4. Tasso di esacerbazioni e funzionalità polmonare (FEV<sub>1</sub>) alla fine del trattamento in base al numero di esacerbazioni insorte nel corso dell'anno precedente. Pazienti in trattamento con alte dosi di ICS e conte ematiche degli eosinofili  $\geq 300$  cellule/ $\mu$ L.**

	Studio 1		Studio 2	
	Fasenra (N=267)	Placebo (N=267)	Fasenra (N=239)	Placebo (N=248)
<b>Basale di 2 esacerbazioni</b>				
n	164	149	144	151
Tasso di esacerbazioni	0,57	1,04	0,63	0,62
Differenza	-0,47		0,01	
Rate ratio (IC 95%)	0,55 (0,37; 0,80)		1,01 (0,70; 1,46)	
Variazione media di FEV <sub>1</sub> prima del broncodilatatore	0,343	0,230	0,266	0,236
Differenza (IC 95%)	0,113 (-0,002; 0,228)		0,029 (-0,079; 0,137)	
<b>Basale di 3 o più esacerbazioni</b>				
n	103	118	95	97
Tasso di esacerbazioni	0,95	2,23	0,82	1,65
Differenza	-1,28		-0,84	
Rate ratio (IC 95%)	0,43 (0,29; 0,63)		0,49 (0,33; 0,74)	
Variazione media di FEV <sub>1</sub> prima del broncodilatatore	0,486	0,251	0,440	0,174
Differenza (IC 95%)	0,235 (0,088; 0,382)		0,265 (0,115; 0,415)	

**Studio sulla riduzione delle dosi di corticosteroidi orali** Lo studio clinico 3 ha valutato l'effetto di Fasenra sulla riduzione dell'uso di corticosteroidi orali come terapia di mantenimento. L'endpoint primario era la riduzione in percentuale della dose finale di OCS a partire

dalla visita basale nel corso delle settimane 24-28, mantenendo nel contempo il controllo dell'asma. Nella **Tabella 5** sono riassunti i risultati dello studio 3.

**Tabella 5. Effetto di Fasentra sulla riduzione delle dosi di OCS nello studio 3**

	Fasentra (N=73)	Placebo (N=75)
<b>Test della somma dei ranghi di Wilcoxon (metodo di analisi primaria)</b>		
Riduzione % mediana della dose giornaliera di OCS a partire dal basale (IC 95%)	75 (60; 88)	25 (0; 33)
Valore di p del test della somma dei ranghi di Wilcoxon	<0,001	
<b>Modello a odds proporzionali (analisi di sensibilità)</b>		
Riduzione in percentuale di OCS dalla visita basale alla settimana 28		
Riduzione ≥90%	27 (37%)	9 (12%)
Riduzione ≥75%	37 (51%)	15 (20%)
Riduzione ≥50%	48 (66%)	28 (37%)
Riduzione >0%	58 (79%)	40 (53%)
Nessuna variazione o nessuna riduzione di OCS	15 (21%)	35 (47%)
Odds ratio (IC 95%)	4,12 (2,22; 7,63)	
Riduzione della dose giornaliera di OCS a 0 mg/giorno*	22 (52%)	8 (19%)
Odds ratio (IC 95%)	4,19 (1,58; 11,12)	
Riduzione della dose giornaliera di OCS a ≤5 mg/giorno	43 (59%)	25 (33%)
Odds ratio (IC 95%)	2,74 (1,41; 5,31)	
Tasso di esacerbazioni	0,54	1,83
Rate ratio (IC 95%)	0,30 (0,17; 0,53)	
Tasso di esacerbazioni che hanno richiesto ricovero in ospedale/visita al pronto soccorso	0,02	0,32
Rate ratio (IC 95%)	0,07 (0,01; 0,63)	
*Soltanto i pazienti che assumevano una dose basale ottimizzata di OCS pari o inferiore a 12,5 mg avevano i requisiti necessari per ottenere una riduzione della dose di OCS del 100% durante lo studio.		

La funzione polmonare, il punteggio relativo ai sintomi dell'asma, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 sono stati valutati anche nello studio clinico 3 e hanno evidenziato risultati simili a quelli conseguiti negli studi clinici 1 e 2. **Studio di estensione a lungo termine.** L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Fasentra sono state valutate in uno studio di estensione BORA di fase 3, di 56 settimane (studio 4). Lo studio ha arruolato 2123 pazienti, 2037 pazienti adulti e 86 pazienti adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni) dagli studi 1, 2 e 3. Lo studio 4 ha valutato l'effetto a lungo termine di Fasentra sul tasso annuale di esacerbazioni, la funzione polmonare,

ACQ-6, AQLQ(S)+12 e il mantenimento della riduzione di OCS ai due regimi di dosaggio studiati negli studi precedenti. Al regime di dosaggio raccomandato, la riduzione nel tasso annuale di esacerbazioni osservato nei precedenti studi 1 e 2 controllati con placebo (in pazienti con conta ematica basale degli eosinofili ≥300 cellule/μL che stavano assumendo ICS ad alte dosi) è stata mantenuta per il secondo anno di trattamento (Tabella 6). Nei pazienti che hanno ricevuto Fasentra nei precedenti studi 1 e 2, il 73% è stato privo di esacerbazioni nello studio di estensione 4.

**Tabella 6. Esacerbazioni su un periodo di trattamento prolungato<sup>a</sup>**

	Placebo <sup>b</sup> (N=338)		Fasentra (N=318)	
	Studio 1 e 2	Studio 1 e 2	Studio 4	Studio 1, 2 e 4 <sup>c</sup>
Tasso	1,23	0,65	0,48	0,56

<sup>a</sup> Pazienti che sono entrati nello studio 4 dai precedenti studi 1 e 2 con una conta ematica basale degli eosinofili ≥300 cellule/μL e che stavano assumendo ICS ad alte dosi.

<sup>b</sup> I pazienti placebo negli studi 1 e 2 sono inclusi fino alla fine dello studio precedente (Settimana 48 nello studio 1, Settimana 56 nello studio 2).

<sup>c</sup> Durata totale del trattamento: 104 - 112 settimane.

Un simile mantenimento dell'effetto è stato osservato durante lo studio 4 nella funzione polmonare, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 (Tabella 7).

**Tabella 7. Variazione dal basale per funzione polmonare, ACQ-6 e AQLQ(S)+12<sup>a</sup>**

	Studio 1 e 2 Basale <sup>b</sup>	Studio 1 e 2 EOT <sup>c</sup>	Studio 4 EOT <sup>d</sup>
<b>Pre-broncodilatatore FEV<sub>1</sub> (L)</b>			
n	318	305	290
Media basale (SD)	1.741 (0.621)	-	-
Variazione dal basale (SD) <sup>e</sup>	-	0.343 (0.507)	0.404 (0.555)

	Studio 1 e 2 Basale <sup>b</sup>	Studio 1 e 2 EOT <sup>c</sup>	Studio 4 EOT <sup>d</sup>
<b>ACQ-6</b>			
n	318	315	296
Media basale (SD)	2.74 (0.90)	-	-
Variazione dal basale (SD) <sup>e</sup>	-	-1.44 (1.13)	-1.47 (1.05)
<b>AQLQ(S)+12</b>			
n	307	306	287
Media basale (SD)	3.90 (0.99)	-	-
Variazione dal basale (SD) <sup>e</sup>	-	1.58 (1.23)	1.61 (1.21)

n= numero di pazienti con dati al time point. SD = deviazione standard

<sup>a</sup> Conta ematica basale degli eosinofili  $\geq 300$  cellule/ $\mu$ L e assunzione di ICS ad alte dosi: Fasenna somministrato al regime di dosaggio raccomandato.

<sup>b</sup> L'analisi integrata del basale degli Studi 1 e 2 comprende adulti e adolescenti.

<sup>c</sup> L'analisi integrata alla fine del trattamento (EOT) dello Studio 1 (Settimana 48) e dello Studio 2 (Settimana 56).

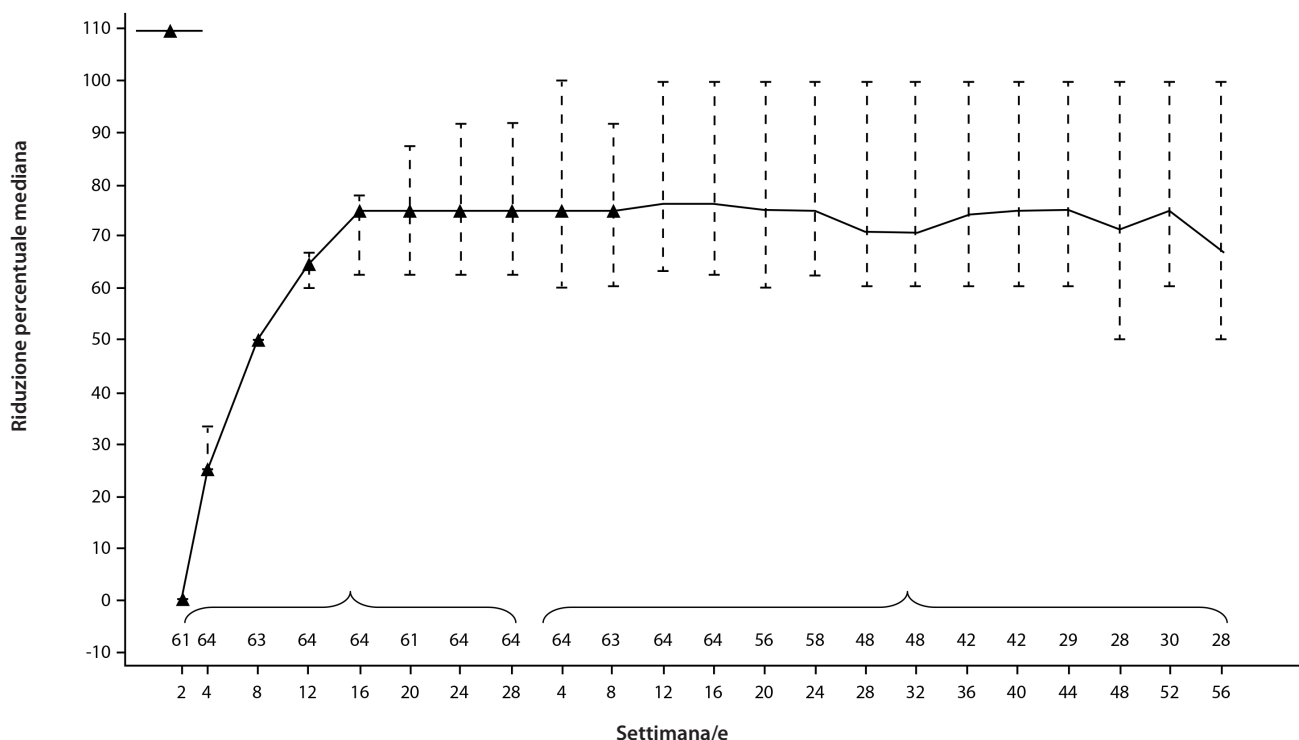
<sup>d</sup> La EOT per lo Studio 4 era la Settimana 48 (l'ultimo time point per i dati di adulti e adolescenti).

<sup>e</sup> Il basale negli Studi 1 e 2 è precedente al trattamento con Fasenna.

L'efficacia nello Studio 4 è stata anche valutata in pazienti con conta ematica basale degli eosinofili  $< 300$  cellule/ $\mu$ L ed era coerente con gli studi 1 e 2. Il mantenimento della riduzione della dose giornaliera di

OCS è stato osservato anche durante lo studio di estensione nei pazienti arruolati dallo Studio 3 (**Figura 1**).

**Figura 1. Riduzioni percentuali mediane dell'OCS giornaliero nel tempo (Studio 3 e 4)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Pazienti del precedente Studio 3 che hanno continuato il trattamento con Fasenna nello Studio 4. Ai pazienti è stato permesso di entrare in un secondo studio di estensione dopo un minimo di 8 settimane nello studio 4 senza avere completato il periodo di estensione di 56 settimane.

**Immunogenicità** Nel complesso, una risposta anticorpale anti-farmaco emergente dal trattamento è insorta in 107 pazienti su 809 (13%) trattati con Fasenna secondo il regime posologico raccomandato durante il periodo di trattamento di 48-56 settimane degli studi clinici sulle esacerbazioni di fase 3 controllati con placebo. Nella maggior parte dei casi, gli anticorpi erano neutralizzanti e persistenti. Gli anticorpi anti-benralizumab sono stati associati a un aumento della clearance di benralizumab e ad un incremento dei livelli ematici degli eosinofili nei pazienti con alti titoli anticorpali anti-farmaco, in confronto ai soggetti negativi per gli anticorpi; in rari casi, i livelli ematici degli eosinofili sono tornati ai livelli osservati prima del trattamento. Sulla base dell'attuale follow-up del paziente

non sono emerse evidenze a conferma di un'associazione tra anticorpi anti-farmaco ed efficacia o sicurezza. In seguito a un secondo anno di trattamento di questi pazienti dagli studi di fase 3 controllati con placebo, ulteriori 18 su 510 (4%) avevano da poco sviluppato anticorpi emersi dal trattamento. Complessivamente, nei pazienti che erano positivi agli anticorpi anti-farmaco negli studi precedenti, i titoli sono rimasti stabili o sono diminuiti nel secondo anno di trattamento. Non sono state osservate evidenze di un'associazione tra anticorpi anti-farmaco ed efficacia o sicurezza. **Popolazione pediatrica** Negli studi clinici di fase 3 sono stati arruolati 108 adolescenti affetti da asma, di età compresa tra 12 e 17 anni (studio 1: n=53; studio 2: n=55). Di questi, 46 soggetti hanno

assunto il placebo, 40 hanno ricevuto Fasentra ogni 4 settimane per 3 dosi e successivamente ogni 8 settimane, e 22 hanno ricevuto Fasentra ogni 4 settimane. In questi studi clinici, il tasso di esacerbazioni asmatiche nei pazienti adolescenti trattati con Fasentra, somministrato secondo il regime posologico raccomandato, è stato 0.70 (n=40; IC 95%: 0.42-1.18), in confronto a 0,41 per il placebo (n=46; IC 95%: 0.23-0.73) [rate ratio: 1.70; IC 95%: 0.78-3.69]. I pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (n=86) degli Studi 1 e 2 hanno continuato il trattamento con Fasentra nello Studio 4 per un massimo di 108 settimane. L'efficacia e la sicurezza erano coerenti con gli studi precedenti. Non è possibile trarre alcuna conclusione in merito all'efficacia sull'asma nella popolazione pediatrica. L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Fasentra nella popolazione pediatrica a partire dalla nascita fino a meno di 6 anni di età per l'asma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Fasentra in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'asma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di benralizumab sono risultati proporzionali alla dose in seguito alla somministrazione sottocutanea di un range di dosi pari a 2-200 mg in pazienti asmatici. **Assorbimento** In seguito alla somministrazione sottocutanea in pazienti asmatici, l'emivita di assorbimento era 3,5 giorni. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la biodisponibilità assoluta stimata era pari approssimativamente al 59% e non è stata riscontrata alcuna differenza clinicamente rilevante in termini di biodisponibilità relativa nella somministrazione nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. **Distribuzione** In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume centrale e periferico di distribuzione di benralizumab era rispettivamente 3,1 L e 2,5 L per un soggetto di 70 kg. **Biotrasformazione** Benralizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente diffusi nel corpo e non confinati nel tessuto epatico. **Eliminazione** In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, benralizumab ha evidenziato un profilo farmacocinetico lineare e nessuna evidenza di una via di clearance mediata dal recettore target. La clearance (CL) sistemica stimata per benralizumab era 0,29 L/d. In seguito a somministrazione sottocutanea, l'emivita di eliminazione era approssimativamente 15.5 giorni. **Popolazioni speciali** *Pazienti anziani (≥65 anni)* In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha influito sulla clearance di benralizumab. Tuttavia non ci sono dati disponibili in pazienti con età superiore ai 75 anni. *Pazienti pediatrici* In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, i parametri farmacocinetici di benralizumab negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono risultati compatibili con quelli degli adulti. L'impiego di benralizumab non è stato studiato nei bambini (età compresa tra 5 e 11 anni) (vedere paragrafo 4.2). *Sesso, etnia* L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato alcun effetto significativo del sesso e della etnia sulla clearance di benralizumab. *Compromissione renale* Non sono stati realizzati studi clinici ufficiali per valutare l'effetto dell'insufficienza renale su benralizumab. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance di benralizumab era simile nei soggetti con valori di clearance della creatinina compresi tra 30 e 80 mL/min e nei pazienti con funzione renale normale. Il numero di dati disponibili per i soggetti con valori di clearance della creatinina inferiori a 30 mL/min è limitato; tuttavia, benralizumab non viene eliminato per via renale. *Compromissione epatica* Non sono stati realizzati studi clinici ufficiali per valutare l'effetto della compromissione epatica su benralizumab. Gli anticorpi monoclonali IgG non vengono eliminati primariamente attraverso la via epatica; la variazione della funzione epatica non influisce presumibilmente sulla clearance di benralizumab. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, i biomarcatori della funzione epatica basale (ALT, AST e bilirubina) non hanno prodotto alcun effetto clinicamente rilevante sulla clearance di benralizumab. *Interazione farmacologica* Non è previsto alcun effetto di benralizumab sui parametri farmacocinetici di medicinali somministrati in concomitanza. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, medicinali cosomministrati comunemente (montelukast, paracetamolo, inibitori della pompa protonica, macrolidi e teofillina/aminofillina) non hanno prodotto alcun effetto sulla clearance di benralizumab nei pazienti asmatici.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dato che benralizumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati realizzati studi di genotossicità o cancerogenicità. **Tossicologia e/o farmacologia negli animali** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica o tossicità a dosi ripetute condotti su scimmie. La somministrazione endovenosa e sottocutanea in scimmie cinomolge è stata associata a riduzioni delle conte di eosinofili nel sangue periferico e nel midollo osseo, senza riscontrare reperti tossicologici. **Gravidanza** In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale condotto su scimmie cinomolge durante il periodo della gestazione, non sono stati osservati effetti materni, embrio-fetali o postnatali correlati all'impiego di benralizumab. **Fertilità** Non sono stati condotti studi dedicati sugli animali. Non è stata riscontrata alcuna compromissione dei parametri riproduttivi di scimmie cinomolge di sesso maschile e femminile in correlazione all'impiego di benralizumab. L'esame dei parametri di fertilità surrogata (che comprendevano i pesi dell'organo e l'istopatologia dei tessuti riproduttivi) in animali trattati con benralizumab non ha suggerito alcuna compromissione della fertilità. Tuttavia nella prole di scimmie a cui era stato somministrato durante la gravidanza è stata riscontrata una riduzione degli eosinofili.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina  
Istidina cloridrato monoidrato  
Trealosio diidrato  
Polisorbato 20  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Fasentra può essere mantenuto a temperatura ambiente fino a 25 °C per un massimo di 14 giorni. Una volta che è stato tolto dal frigorifero Fasentra deve essere usato entro 14 giorni oppure smaltito. Conservare la siringa preriempita/penna preriempita (Fasentra Pen) nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare. Non agitare. Non esporre a fonti di calore.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

**Siringa preriempita.** Soluzione di 1 mL contenuta in una siringa preriempita monouso di vetro di tipo I con un ago infilato in acciaio inossidabile da ½ pollice (12.7 mm), di calibro 29, protezione rigida dell'ago e tappo dello stantuffo rivestito con Fluorotec in un dispositivo di sicurezza passivo. Confezione contenente 1 siringa preriempita monouso. **Penna preriempita.** Soluzione di 1 mL contenuta in una penna preriempita sterile, monouso di vetro di tipo I con un ago infilato in acciaio inossidabile da ½ pollice (12.7 mm), di calibro 29, protezione rigida dell'ago e tappo rivestito con Fluorotec in una penna preriempita. Confezione contenente 1 penna preriempita monouso (Fasentra Pen).

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fasentra soluzione per iniezione è fornito in una siringa preriempita monouso sterile o penna preriempita per uso personale. Non agitare. Non congelare. Prima della somministrazione, riscaldare Fasentra lasciando la confezione a temperatura ambiente. Sono necessari generalmente 30 minuti. Prima della somministrazione, controllare visivamente Fasentra per verificare l'assenza di particelle e alterazioni del colore. Fasentra ha un aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo, e può contenere particelle traslucide o di colore da bianco a bianco sporco. Non usare Fasentra se il liquido è torbido, presenta alterazioni di colore oppure se contiene particelle di grandi dimensioni o particelle estranee. Informazioni aggiuntive e istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Fasentra mediante siringa preriempita o penna preriempita (Fasentra Pen) sono riportate nel foglio illustrativo e nelle 'Istruzioni per l'uso'. Il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1252/001 1 siringa preimpita  
EU/1/17/1252/002 1 penna preimpita

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 8 gennaio 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

27 giugno 2019

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione

Classe A (PT/PHT)

Prezzo al pubblico € 3.823,25 \*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - pneumologo, immunologo, allergologo (RRL).

AIC n. 045931019/E, 045931021/E

\* Prezzo al pubblico € 3.823,25, temporaneamente ridotto a € 3.450,49 come da Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, Supplemento ordinario della G.U. n° 156 del 7 luglio 2006, e successiva Determinazione AIFA del 27 settembre, G.U. n° 227 del 29 settembre 2006