



## PRÆPARATANMELDELSE

Indsatser for Rationel Farmakoterapi

Estimeret læsetid: 15 minutter

### Xofluza® (baloxavirmarboxil)

#### Antiviralt lægemiddel med begrænset plads i almen praksis til behandling og forebyggelse af influenza

Vaccination er fortsat førstevalgsintervention til patienter i en risikogruppe der disponerer til alvorlig influenzasygdom, og denne tilbydes gratis og kan tilkøbes af ikke-risikogrupper. I perioder med øget influenza-aktivitet kan antiviral terapi overvejes til patienter, tilhørende en risikogruppe, med influenza-lignende symptomer. I de tilfælde kan Tamiflu (oseltamivir) eller Xofluza (baloxavirmarboxil) bruges. Effekten af de to er sammenlignelig, men Tamiflu er væsentligt billigere og kan bruges i alle aldersgrupper. For nogle få patienter kan det være en fordel, at Xofluza er en engangsdosis fremfor Tamiflu, der skal administreres to gange dagligt i fem dage. Forebyggende antiviral behandling efter influenzaeksponering anbefales generelt ikke.

Xofluza, som enkeltdosis inden for 48 timer efter symptomdebut, reducerer sygdomsvarigheden af ukompliceret influenza et døgn sammenlignet med ingen behandling og er lige så effektivt som Tamiflu. I højrisikopatienter ses færre influenzaerelaterede komplikationer sammenlignet med ingen behandling og på niveau med Tamiflu. En enkeltdosis efter influenzaeksponering reducerer risikoen for at få influenza. Der er få bivirkninger, men der er dog set hypersensitivitetsreaktioner. Xofluza og Tamiflu er ikke tilskudsberettiget.

#### Hvad skal jeg vide om Xofluza?

**Præparatets bestanddele:** Xofluza indeholder baloxavirmarboxil. Det er et prodrug der hydrolyseres til baloxavir. Tabletterne fås i pakker af to stk. indeholdende 20 eller 40 mg.

**Administration/dosis:**

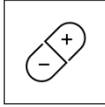
Ved behandling af influenza tages en enkeltdosis så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter symptomdebut. Som influenzaproylakse tages en enkeltdosis så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter tæt kontakt med en person, som vides eller formodes at have influenza.

Den anbefalede enkeltdosis afhænger af patientens vægt: <80 kg enkeltdosis på 40 mg tages som 2 X 20 mg tabletter, ≥80 kg enkeltdosis på 80 mg taget som 2 X 40 mg tabletter.

**Virkningsmekanisme:** Baloxavir hæmmer den virale replikation ved at hæmme den CAP-afhængige endonuklease i polymerase acidie underenheden af det virale RNA polymerase kompleks. Herved hindres transkription og replikation af influenzavirus.

**Indikation:** Behandling af ukompliceret influenza eller influenzaproylakse efter eksponering hos personer på 12 år eller derover.

## Konklusion



### Effekt

De kliniske studier viste en reduceret sygdomsvarighed af ukompliceret influenza sammenlignet med placebo fra 3 døgn til 2 døgn. Sammenlignet med Tamiflu (oseltamivir) fandtes ingen forskel.

Der sås færre influenzarelaterede komplikationer hos patienter med mindst en risikofaktor sammenlignet med placebo, men ingen forskel i forhold til behandling med Tamiflu.

Der sås færre tilfælde af influenza i tætte kontakter behandlet profylaktisk sammenlignet med placebo, der er ikke sammenlignet med Tamiflu.



### Bivirkninger

I de kliniske studier blev fundet bivirkninger på niveau med placebo. Der er efter markedsføring i USA og Japan observeret hypersensitivetsreaktioner inklusiv anafylaksi/anafylaktiske reaktioner, urticaria og angioødem.



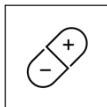
### Pris

Aktuel pris for Xofluza (per 26. juli 2021) er 1279 kr for to tabletter af enten 20 eller 40 mg.

Tamiflu koster 127 kr for 10 stk. 30 mg tabletter og 222 kr for 10 stk. 45 mg tabletter (per 26. juli 2021). Anbefalet dosis til børn og voksne >40kg er 75 mg x 2 dagligt i fem dage, hvilket koster 349 kr. 75 mg tabletter findes kun som beredskabsmedicin.

Hverken Xofluza eller Tamiflu er tilskudsberettigede.

## Er præparatet effektivt?



### Effekt

#### Tid til symptomlindring ved verificeret influenza

I CAPSTONE-1 blev tid til symptomlindring reduceret 27 timer sammenlignet med placebo-gruppen (53,7 timer (49,5; 58,5, 95%CI) versus 80,2 timer (72,6; 87,1, 95%CI) = -26,5 timer,  $p < 0,0001$ ). Der var ingen forskel mellem baloxavirmarboxil og oseltamivir (53,7 timer versus 53,8 timer). I CAPSTONE-2 blev tid til influenzasymptomlindring reduceret 29 timer sammenlignet med placebo (73,2 timer (67,5; 85,1, 95%CI) vs. 102,3 timer (92,7; 113,1, 95%CI) = -29,1 timer,  $p < 0,0001$ ). Der var ingen statistisk forskel mellem baloxavirmarboxil og oseltamivir (73,2 timer vs. 81,0 timer).

## Influenzarelaterede komplikationer

I CAPSTONE-2 sås influenzarelaterede komplikationer (død, hospitalisering, sinuitis, otitis media, bronkitis og/eller lungebetændelse) hos 2,8% (11/388) i baloxavirmarboxil-gruppen, 10,4% (40/386) i placebo-gruppen og 4,6% (18/389) i oseltamivir-gruppen. Forskellen mellem baloxavirmarboxil og placebo var drevet af lavere incidens af bronkitis og sinuitis. Number needed to treat (NNT) var 13 i forhold til placebo.



## Laboratorie-valideret influenza efter eksponering

I BLOCKSTONE sås statistisk signifikant færre tilfælde af laboratorie-valideret (RT-PCR) klinisk influenza (feber og mindst et respiratorisk symptom) i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen 1,9% vs. 13,6% (risk ratio 0,14; 95% CI 0,06-0,30,  $p < 0,0001$ ). NNT var 9 i forhold til placebo.

### Hvad er der af ulemper?



#### **Bivirkninger**

I de kliniske studier blev fundet bivirkninger for Xofluza på niveau med placebo. Der er efter markedsføring observeret hypersensitivitetsreaktioner inkl. anafylaksi/anafylaktiske reaktioner, urticaria og angioødem. Af disse bivirkninger, er det alene urticaria, der også er blevet set i de kliniske studier.

### Hvordan er præparatet undersøgt?

Xofluza til behandling af ukompliceret influenza blev undersøgt i to randomiserede kliniske studier – CAPSTONE-1 og CAPSTONE-2. Begge studier sammenlignede en enkelt vægtbaseret dosis baloxavirmarboxil med enten 75 mg oseltamivir (Tamiflu) to gange dagligt i fem dage eller placebo. Behandlingen blev iværksat inden for 48 timer efter symptomdebut af RT-PCR verificeret influenza.

CAPSTONE-1 inkluderede 1436 sunde og raske unge og voksne mellem 12 og 64 år. 1064 patienter havde verificeret influenza og blev behandlet (baloxavirmarboxil (n=456), placebo (n=231), oseltamivir (n= 377)).

CAPSTONE-2 inkluderede 2184 unge og voksne mellem 12 og 89 år med mindst en risikofaktor, der prædisponerede til influenzarelaterede komplikationer (hyppigst astma eller KOL (39%), endokrinologiske sygdomme (33%) og alder over 64 (27%)). 1163 patienter havde verificeret influenza og blev behandlet (baloxavirmarboxil (n=388), placebo (n=386), oseltamivir (n=389)).

Xofluza til influenzaprophylakse efter eksponering blev undersøgt i et randomiseret klinisk studie – BLOCKSTONE. En enkelt vægtbaseret dosis baloxavirmarboxil blev sammenlignet med placebo i individer som havde opholdt sig mindst 48 timer før inkludering i en hustand med en indekspatient med verificeret influenza. 749 modtog behandling (baloxavirmarboxil (n=374), placebo (n=375) og 72.5% inden for 24 timer efter symptomdebut hos indekspatienten.

### Hvad mere skal jeg vide?

#### **Begrænset viden:**

Der er ingen eller begrænset viden angående behandling af gravide og ammende og dette bør undgås. Der er ingen viden angående behandling af børn under 12.

#### **Kontraindikationer:**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller en eller flere hjælpestoffer er eneste kontraindikation.



### **Interaktioner:**

Xofluza må ikke tages med produkter der indeholder polyvalente kationer, såsom laksantia, antacida eller orale kosttilskud indeholdende jern, zink, selen, calcium eller magnesium da disse kan nedsætte plasmakoncentrationen af baloxavir.

### **Patientpræferencer og særlige forhold:**

Det kan være svært at nå at stille en laboratorie-valideret influenza diagnose inden for 48 timer i primærsektoren, da både kontakten til egen læge efter symptomdebut og ventetiden på testsvar kan tage dage. Der findes endvidere ikke klare anbefalinger om test for influenza i almen praksis.

### **Referencer**

Produktresumé for Xofluza 20 mg og 40 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 22. januar 2021. Opdateret 22. januar 2021. Besøgt 24. juni 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xofluza-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xofluza-epar-product-information_da.pdf)

Medicintilskudsnævnets tilskudsafgørelse for Xofluza, Lægemiddelstyrelsen 3. maj 2021. Tilgængelig fra: [https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2021/xofluza-faar-ikke-generelt-klausuleret-tilskud/~/\\_media/617DC99DDC3649C8A9295DC604CB520E.ashx](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2021/xofluza-faar-ikke-generelt-klausuleret-tilskud/~/_media/617DC99DDC3649C8A9295DC604CB520E.ashx)

Retningslinjer for håndtering af influenza. Dansk selskab for infektionsmedicin 2018. Tilgængelig fra: <https://infmed.dk/site/tools/download.php?UID=97eb817cf47d1e20171d11bd9a13d030c311d852>

Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. N Engl J Med. 2018 Sep 6;379(10):913-923. [CAPSTONE-1]

Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1204-1214. [CAPSTONE-2]

Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, de Jong MD et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. N Engl J Med. 2020 Jul 23;383(4):309-320. [BLOCKSTONE]