

ASMA GRAVE EOSINOFILICO – Dati dello studio di fase IIIb PONENTE mostrano che benralizumab elimina la necessità di ricorrere ai corticosteroidi orali nella maggior parte dei pazienti asmatici gravi

Nel più vasto studio mai condotto sul risparmio di steroidi nell'asma grave, il 62% dei pazienti ha interrotto l'uso di OCS

Milano, 3 novembre 2020 - I principali risultati di PONENTE, studio clinico di fase IIIb condotto in aperto, hanno dimostrato che **benralizumab è stato capace di eliminare la necessità di utilizzare i corticosteroidi orali (OCS) nei pazienti asmatici ipereosinofilici dipendenti dagli OCS per il controllo della sintomatologia asmatica.**

L'asma grave è una patologia spesso debilitante che **colpisce circa 35 milioni di persone** in tutto il mondo.^{1,2} In Italia, più del 64% dei pazienti che ne sono affetti, utilizza un OCS in modo cronico o intermittente, in aggiunta alla tradizionale terapia di fondo massimale, per controllare i sintomi e le riacutizzazioni³. I dati scientifici dimostrano che l'uso degli OCS è associato ad eventi avversi⁵⁻⁷, e vi è quindi una sempre maggiore necessità di trattare l'asma grave senza l'uso cronico di OCS²⁵.

Per quanto riguarda il primo dei due *endpoints* primari dello studio, il **62% dei pazienti ha ottenuto la completa eliminazione dell'uso quotidiano di OCS**; per l'altro *endpoint* primario, complessivamente nell'81% dei pazienti, si è raggiunta o l'eliminazione completa della dose giornaliera di OCS oppure, quando non possibile a causa della presenza di insufficienza surrenalica come conseguenza dell'uso prolungato di OCS, la riduzione della dose giornaliera a 5 mg o meno. L'effetto di entrambi gli *endpoints* è stato sostenuto per almeno quattro settimane, garantendo il controllo dell'asma.

“Questi promettenti e rilevanti risultati dimostrano gli effetti di benralizumab nell'eliminare o ridurre significativamente l'uso della terapia sistemica con corticosteroidi orali, evitando quindi gli effetti collaterali anche gravi ad essa conseguenti” – commenta il **Dott. Andrea Matucci, Dir. Medico presso la SOD di Allergologia e Immunologia Clinica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.** - *“Grazie a farmaci biologici come benralizumab, è possibile cambiare ulteriormente l'approccio terapeutico alle forme gravi di questa patologia cronica. È auspicabile che questi risultati siano “raccolti” dalla comunità scientifica al fine di essere integrati nelle Linee Guida Internazionali della terapia dell'asma, e di migliorare la pratica clinica, permettendo ai medici di gestire con maggiore fiducia l'eliminazione dell'uso cronico di corticosteroidi orali nei loro pazienti”.*

“L'utilizzo di cortisone orale nella cura dell'asma grave comporta gravi conseguenze per la salute dei pazienti ed enormi costi di gestione sanitaria. Ogni anno in Italia si spendono oltre 41 milioni di euro per curare gli effetti collaterali derivanti dalla terapia con corticosteroidi orali solo per i pazienti con asma grave¹⁴” - spiega il **Prof. Giorgio Walter Canonica, Direttore del Centro di Medicina Personalizzata Asma e Allergie, Humanitas University & IRCCS di Milano.** *“I dati dello studio PONENTE supportano quindi ulteriormente il profilo clinico di benralizumab nell'eliminazione dell'uso di corticosteroidi orali a beneficio di una ampia popolazione di pazienti con asma grave, e allo stesso tempo, contestualizzano l'uso di questa*

terapia biologica anche come strumento per una migliore sostenibilità del nostro Sistema Sanitario”.

Partendo dai dati emersi dal precedente studio ZONDA sul risparmio di OCS, il PONENTE, utilizzando uno schema più rapido di *tapering* degli steroidi nei pazienti che non hanno evidenziato un'insufficienza surrenalica, al fine di ridurre l'uso dei dosaggi più elevati di OCS, fornisce delle informazioni aggiuntive importanti in merito all'efficacia di benralizumab nell'eliminare l'uso di OCS. Lo studio PONENTE ha anche una fase di mantenimento più lunga (circa 24-32 settimane), la quale dimostra una riduzione di OCS e un controllo dell'asma più duraturi di quelli osservati in ZONDA e in tutti gli altri studi condotti con medicinali biologici pubblicati^{8,9} Il profilo di sicurezza e tollerabilità di *benralizumab* nello studio clinico PONENTE è stato coerente con il profilo noto del farmaco. I risultati della sperimentazione nella loro totalità saranno presto pubblicati.

Benralizumab è attualmente approvato (anche in autosomministrazione) negli Stati Uniti, nell'Unione europea, in Giappone e in altri Paesi per il trattamento dell'asma grave eosinofilo quando non adeguatamente controllato dalla terapia standard. Nel gennaio 2020, AstraZeneca ha [annunciato](#) che *benralizumab* è in studio anche in otto malattie ipereosinofiliiche.

NOTE PER I REDATTORI

L'asma grave

L'asma colpisce circa 339 milioni di persone in tutto il mondo.^{1,2} Circa il 10% dei pazienti asmatici soffre di asma grave, che può essere incontrollato nonostante gli alti dosaggi dei farmaci che costituiscono lo standard di cura per il suo controllo, e che può richiedere l'uso di OCS a lungo termine.^{2,10,11} L'asma grave e incontrollato è debilitante e potenzialmente fatale, con i pazienti che presentano frequenti esacerbazioni e significative limitazioni della funzione polmonare e della qualità della vita correlata alla salute.^{2,10,11} L'asma grave e incontrollato presenta un rischio di mortalità maggiore rispetto all'asma grave.¹⁰ Il 70% o più delle persone con asma grave ha una conta elevata di eosinofili (un tipo di globuli bianchi che fanno normalmente parte del sistema immunitario e che in alcuni pazienti possono stimolare l'infiammazione delle vie aeree).^{9,10,12,13}

L'asma grave e incontrollato può portare a una dipendenza da OCS, con un'esposizione cumulativa agli steroidi e con conseguenti gravi effetti avversi a breve e lungo termine, ivi inclusi aumento di peso, diabete, osteoporosi, glaucoma, ansia, depressione, malattie cardiovascolari, immunosoppressione e insufficienza surrenalica.⁴⁻⁶

L'insufficienza surrenalica è una patologia a causa della quale le ghiandole surrenali non producono quantità adeguate di ormoni steroidei.^{15,16} Gli ormoni steroidei sono importanti per aiutare a controllare il metabolismo, le infiammazioni, le funzioni immunitarie e l'equilibrio idro-elettrolitico, oltre ad altre funzioni critiche.¹⁶ L'insufficienza surrenalica può svilupparsi come conseguenza dell'assunzione cronica di OCS, e può persistere dopo la riduzione o l'interruzione degli steroidi, causando potenzialmente gravi conseguenze cliniche, tra cui shock, convulsioni, coma e persino la morte, in caso di crisi surrenalica acuta.^{15,16}

PONENTE

PONENTE è uno studio multicentrico di fase IIIb, a singolo braccio, condotto in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza della riduzione dell'uso quotidiano di OCS dopo l'avvio di un dosaggio di 30 mg di *benralizumab* somministrato per via sottocutanea (sc) in pazienti adulti con asma grave eosinofilo in trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS, *inhaled corticosteroid*) ad alte dosi più

beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA, *long-acting beta2-agonist*) e uso a lungo termine della terapia con OCS, con o senza *controller* supplementari dell'asma. I pazienti arruolati nello studio (circa 600 tra Europa, Nord e Sud America e Taiwan) avevano assunto una dose di OCS di mantenimento di ≥ 5 mg di prednisone per almeno tre mesi, e avevano una conta degli eosinofili nel sangue periferico al basale di ≥ 150 cellule/ μ l o di eosinofili al basale inferiore a 150 cellule/ μ l, con una conta documentata di eosinofili di ≥ 300 cellule/ μ l negli ultimi 12 mesi. Il periodo di trattamento consisteva in una fase di induzione di quattro settimane senza aggiustamenti dell'OCS, una fase variabile di graduale riduzione (*tapering*) dell'OCS e una fase di mantenimento continuativa di 24-32 settimane.^{7,17}

Gli endpoint primari dello studio erano la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione del 100% della dose giornaliera di OCS e la percentuale di pazienti che raggiungevano una riduzione del 100% o una dose giornaliera di OCS di ≤ 5 mg, quando non vi fosse possibilità di ridurre ulteriormente la dose di OCS a causa di insufficienza surrenalica. In entrambi i casi, l'effetto misurato dai suddetti endpoint doveva persistere per almeno quattro settimane senza che vi fosse peggioramento dell'asma.^{7,17}

Rispetto agli studi pubblicati, PONENTE ha un programma di *tapering* dell'OCS personalizzato, che consente una più rapida riduzione dell'OCS da dosi elevate, seguita da una valutazione della funzione surrenale come parte del processo decisionale atto a gestire il rischio di insufficienza surrenalica. PONENTE ha anche una fase di mantenimento significativamente più lunga (circa 24-32 settimane, rispetto alle quattro settimane degli studi pubblicati di altri farmaci biologici), la quale consente di valutare la durata della riduzione dell'OCS.^{7,17}

Benralizumab

Benralizumab (benralizumab) è un anticorpo monoclonale che si lega direttamente al recettore IL-5 α sugli eosinofili e che attrae le cellule NK (*natural killer*) al fine di indurre una rapida e quasi completa deplezione degli eosinofili tramite apoptosi (morte cellulare programmata).^{18,19}

Benralizumab è in fase di sviluppo per altre malattie eosinofile e per la broncopneumopatia cronica ostruttiva.²⁰⁻²⁴ La *US Food and Drug Administration* ha concesso a *benralizumab* la designazione di *farmaco orfano* per il trattamento della granulomatosi eosinofila con poliangioite nel 2018, e della sindrome ipereosinofila e dell'esofagite eosinofila nel 2019.

Benralizumab è stato sviluppato da AstraZeneca ed è oggetto di un accordo di licenza con BioWa, Inc., una consociata interamente controllata da Kyowa Kirin Co., Ltd., Giappone.

AstraZeneca nell'area Respiratorio & Immunologia

Quella respiratoria e immunologica è una delle tre aree terapeutiche in cui opera AstraZeneca e rappresenta un fattore di crescita fondamentale per l'azienda. AstraZeneca è leader affermato nel trattamento delle patologie respiratorie tramite i suoi farmaci inalatori e biologici. Con 50 anni di esperienza nelle malattie respiratorie, l'obiettivo dell'Azienda è quello di trasformare il paradigma di trattamento dell'asma e della BPCO mediante trattamenti biologici precoci, azzerando gli attacchi d'asma che possono essere prevenuti ed eliminando la BPCO come una delle principali cause di morte. Le ricerche in ambito respiratorio di AstraZeneca sono incentrate sulle nuove conoscenze scientifiche riguardanti meccanismi immunitari, danni ai polmoni e anormali processi di riparazione cellulare nella malattia e nelle disfunzioni neuronali.

AstraZeneca sta proseguendo la ricerca scientifica nelle aree delle malattie polmonari croniche e immunologiche mediante lo studio dei percorsi comuni e dei driver alla base di patologie respiratorie e immunologiche. La crescente presenza dell'Azienda in campo immunologico si focalizza su 5 franchise a medio-lungo termine con la possibilità di trattare più patologie, in aree terapeutiche che comprendono la reumatologia (tra cui il lupus eritematoso sistemico), la dermatologia, la gastroenterologia e le malattie sistemiche di origine eosinofila. L'obiettivo di AstraZeneca in campo respiratorio e immunologico è quello di modificare l'andamento della patologia e assicurare una duratura regressione della malattia per milioni di pazienti nel mondo.

Informazioni su AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale focalizzata sulla ricerca scientifica, sullo sviluppo e sulla commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per il trattamento di patologie oncologiche, cardiovascolari, renali, metaboliche e respiratorie. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci sono utilizzati da milioni di pazienti in tutto il mondo. In Italia, AstraZeneca conta 700 dipendenti e ha investito, nel 2019, 18,2 milioni di euro in Ricerca e Sviluppo. Nello stesso anno, l'azienda ha attivato solo nel nostro paese 72 studi clinici in 800 centri, a beneficio di circa 18.000 pazienti. Maggiori informazioni su: <http://www.astrazeneca.it>

Per maggiori informazioni:

AstraZeneca Italia

Ilaria Piuze - M: +39 340 9420016 - ilaria.piuze@astrazeneca.com

Ufficio stampa – Noesis

Samanta Iannoni - M: +39 348 1511488 - samanta.iannoni@noesis.net

Valeria Riccobono - T: +39 02 83105195 - valeria.riccobono@noesis.net

Riferimenti

1. The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. [Online]. Disponibile all'indirizzo: http://www.globalasthmanetwork.org/publications/Global_Asthma_Report_2018.pdf. [Ultimo accesso: ottobre 2020].
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73.
3. Heffler *et al.* 2018_ The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives_ J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT VOLUME 7, NUMBER 5 Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, *et al.* Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015; 46: 1308–1321.
4. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, *et al.* Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016; 71 (4): 339-346
5. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (1): 110-116.e7
6. Hyland ME, Whalley B, Jones RC, *et al.* A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Quality of Life Research*. 2015; 24 (3) 631-619.
7. Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, *et al.* Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00009-2019.
8. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, *et al.*, on behalf of the ZONDA trial investigators. Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-2458
9. Wenzel S. Severe Asthma in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172; 149–60.
10. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, *et al.* Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med* 2006; 100 (7): 1139-51.
11. Fernandes AG, Souza-Machado C, Coelho RC, *et al.* Risk factors for death in patients with severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2014; 40 (4): 364-372.
12. Schleich F, Demarche S, Louis R. Biomarkers in the Management of Difficult Asthma. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2016;16(14):1561-1573.

13. Leckie MJ, Brinke AT, Khan J, *et al.* Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *The Lancet*. 2000;356(9248):2144-2148.
14. G.W. Canonica *et al.* Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organization Journal* 12 (2019) 100007
15. Paragliola RM, Corsello SM. Secondary adrenal insufficiency: from the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment. *Minerva Endocrinol.* 2018 Jun;43(2):183-197. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02701-8. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28750490.
16. NIDDK. Adrenal Insufficiency and Addison's Disease. Disponibile all'indirizzo: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/adrenal-insufficiency-addisons-disease/definition-facts>. [Ultimo accesso: ottobre 2020].
17. Clinicaltrials.gov. Study to Evaluate Efficacy and Safety of Benralizumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adult Patients With Severe Asthma (PONENTE). Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03557307> [Ultimo accesso: ottobre 2020].
18. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, *et al.* MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (6): 1344-1353.e2.
19. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016; 111: 21-29.
20. Clinicaltrials.gov. Effect of Benralizumab in Atopic Dermatitis. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03563066> [Ultimo accesso: ottobre 2020].
21. AstraZeneca data on file (MESSINA trial).
22. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate if Benralizumab Compared to Mepolizumab May be Beneficial in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) (MANDARA). Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157348>. [Ultimo accesso: ottobre 2020].
23. Clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Hypereosinophilic Syndrome (HES) (NATRON). Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04191304> [Ultimo accesso: ottobre 2020].
24. Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With a History of Frequent Exacerbations (RESOLUTE). Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04053634> [Ultimo accesso: ottobre 2020].
25. Andrew Menzies-Gow *et al.* *Adv Ther* (2018) 35:1485–1496