

Asma grave eosinofilo. Benralizumab, nello studio di fase III BORA, dimostra un profilo di sicurezza ed efficacia mantenuto nel lungo termine

Il 74% dei pazienti trattati in modo continuativo con benralizumab non ha avuto nessuna esacerbazione nel secondo anno di trattamento

I dati sono stati presentati al Congresso Internazionale della European Respiratory Society (ERS)

18 settembre 2018 - AstraZeneca ha annunciato oggi i risultati dello studio BORA, prolungamento degli studi di fase III, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia nel lungo periodo di benralizumab come trattamento di mantenimento aggiuntivo nei pazienti con asma grave eosinofilo che avevano precedentemente completato uno degli studi di fase III, SIROCCO e CALIMA.

Nello studio BORA, benralizumab somministrato per 56 ulteriori settimane ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità sovrapponibile a quello osservato negli studi SIROCCO e CALIMA controllati verso placebo, senza che si sia verificato alcun aumento della frequenza di eventi avversi gravi. I risultati dimostrati da benralizumab negli studi SIROCCO e CALIMA sono stati confermati nel corso del secondo anno di trattamento. I pazienti che erano stati trattati con placebo negli studi SIROCCO e CALIMA e che successivamente hanno ricevuto benralizumab nello studio BORA, hanno mostrato miglioramenti in termini di outcomes coerenti con quelli osservati nei pazienti trattati con benralizumab negli studi precedenti.¹

Il 74% dei pazienti con una conta degli eosinofili nel sangue di almeno 300 cellule per μL (la popolazione dell'endpoint primario di efficacia) e che aveva ricevuto benralizumab ogni otto settimane in modo continuativo prima nel corso degli studi SIROCCO o CALIMA e poi BORA, non ha presentato nel corso di questo secondo studio alcuna esacerbazione nell'anno di trattamento e ha mantenuto i miglioramenti della funzionalità polmonare e nel controllo dell'asma.¹

I dati di BORA saranno presentati oggi nel corso di una sessione dedicata alle ultime novità in programma nell'ambito del Congresso Internazionale 2018 della European Respiratory Society a Parigi.

Il Dottor Andrea Matucci del Dipartimento di Allergologia e Immunologia clinica, AO Careggi di Firenze ha commentato: *“I risultati dello studio BORA sono estremamente incoraggianti per i pazienti affetti da asma grave eosinofilo e per il loro bisogno di ricevere un trattamento che dimostri un'efficacia sostenuta nel tempo, per controllare la propria condizione clinica con un buon profilo di sicurezza anche nel lungo periodo. Tali dati confermano ulteriormente l'efficacia e il profilo di sicurezza del benralizumab, già largamente dimostrato negli studi registrativi precedentemente pubblicati”*.

Il tasso complessivo annuale di esacerbazioni di asma per i pazienti con conta eosinofilo nel sangue pari o maggiore a 300 cellule per μL che hanno assunto *benralizumab* in modo continuativo ogni 8 settimane era coerente con quanto riscontrato negli studi precedenti SIROCCO e CALIMA (0,46 nello studio BORA; 0,65 e 0,66 rispettivamente negli studi SIROCCO e CALIMA).^{2,3} I miglioramenti complessivi nella funzione polmonare, nel controllo

dell'asma e i punteggi di qualità della vita legati all'asma e alle condizioni generali di salute sono stati confermati nei pazienti che hanno ricevuto *benralizumab* in modo continuativo e i risultati sono migliorati nei pazienti che avevano ricevuto il placebo nei precedenti studi SIROCCO o nel CALIMA.¹ È inoltre stata mantenuta una riduzione quasi completa degli eosinofili nei pazienti che hanno assunto in maniera continuativa *benralizumab*.¹

Benralizumab è il primo trattamento biologico della ricerca AstraZeneca nell'area respiratoria ed è approvato come trattamento di mantenimento aggiuntivo per l'asma grave eosinofilo in Europa, Stati Uniti, Giappone e diversi altri Paesi.

Informazioni sull'asma grave

L'asma colpisce circa 339 milioni di persone in tutto il mondo.^{4,5} Fino al 10% dei casi di asma sono gravi, con esacerbazioni incontrollate nonostante l'utilizzo di alte dosi di farmaci asmatici standard e possono richiedere l'utilizzo cronico di corticosteroidi orali (OCS).^{6,7,8} L'asma grave non controllata è una forma debilitante e potenzialmente fatale della malattia, per la quale i pazienti subiscono frequenti esacerbazioni e presentano notevoli limitazioni della funzionalità polmonare e della qualità della vita.^{6,8,9,10} L'asma grave, se non controllata, presenta un rischio più elevato di mortalità rispetto all'asma grave in generale.⁸

L'asma grave non controllata può portare a una dipendenza dagli OCS, con un'esposizione sistemica agli steroidi che può causare effetti avversi gravi nel breve e nel lungo periodo, tra i quali un aumento di peso, diabete, osteoporosi, glaucoma, ansietà, depressione, malattie cardiovascolari e immunodepressione.^{11,12,13,14} Anche il peso fisico e socio-economico dell'asma grave non controllata su questi pazienti è significativo e, nonostante riguardi solo il 10% della popolazione asmatica, rappresenta il 50% dei costi associati all'asma.^{7,15}

Le caratteristiche cliniche associate al fenotipo eosinofilo che possono fungere da marcatori per una maggiore efficacia della terapia mirata nell'asma grave includono: conta basale eosinofilo elevata, un alto numero di pregresse esacerbazioni, l'utilizzo cronico di OCS e una storia di poliposi nasale.^{8,16}

Informazioni su *benralizumab*

Benralizumab è un anticorpo monoclonale che si lega direttamente al recettore IL-5α sugli eosinofili e attrae le cellule natural killer per indurre una deplezione rapida e quasi completa degli eosinofili tramite apoptosi (morte cellulare programmata).^{17,18} Gli eosinofili sono un tipo di globuli bianchi presenti naturalmente nel sistema immunitario del nostro corpo e sono presenti in quantità elevate in circa la metà dei pazienti con asma grave.^{9,19} Alti livelli di eosinofili incidono sull'infiammazione e sull'ipersensibilità delle vie aeree, con un peggioramento della gravità e dei sintomi dell'asma, una riduzione della funzionalità polmonare e un aumento del rischio di esacerbazioni.^{7,9}

Benralizumab è il primo farmaco biologico dell'area respiratoria di AstraZeneca, ora approvato come trattamento di mantenimento aggiuntivo per l'asma grave eosinofilo in Europa, Stati Uniti, Giappone e diversi altri Paesi e sotto esame regolatorio in altre giurisdizioni. Dove approvato, *benralizumab* è disponibile come iniezione sottocutanea a dose fissa in una siringa preriempita somministrata una volta ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e poi una volta ogni 8 settimane.²⁰ *Benralizumab* è attualmente in studio anche per la poliposi nasale grave.

Benralizumab è stato sviluppato da AstraZeneca con MedImmune, sua divisione aziendale di ricerca e sviluppo biologico globale, ed è acquisito in licenza da BioWa, Inc., una società interamente controllata di Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., Giappone.

Informazioni sullo studio BORA

BORA è uno dei sei trial di Fase III del programma WINDWARD *benralizumab* per l'asma grave, che include anche gli studi SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BISE e GREGALE. BORA è un trial di estensione di Fase III randomizzato, a doppio cieco, in parallelo, per i pazienti che hanno completato uno dei tre trial principali di fase III, SIROCCO, CALIMA o ZONDA. 21 L'analisi attuale include i risultati di 1926 pazienti dai due trial di esacerbazione controllati verso placebo, SIROCCO (48 settimane) e CALIMA (56 settimane). I pazienti hanno continuato il trattamento aggiuntivo con *benralizumab* 30 mg sottocutaneo ogni 4 settimane (Q4W) od ogni 8 settimane (Q8W, prime tre dosi ogni 4 settimane) oppure, quelli che in precedenza avevano ricevuto un placebo, sono stati nuovamente randomizzati 1:1 per Q4W o Q8W.

Le analisi aggiuntive del trial BORA, tra cui il trattamento fino a 108 settimane negli adolescenti, saranno disponibili nella seconda metà del 2019.

Informazioni sull'attività di AstraZeneca per le malattie respiratorie

L'area delle malattie respiratorie è una delle principali aree terapeutiche in cui opera AstraZeneca e disponiamo di un portafoglio farmaci sempre più ampio che ha raggiunto più di 18 milioni di pazienti nel 2017. Il nostro obiettivo è quello di trasformare il trattamento per asma e BPCO (Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva) incentrandolo su combinazioni inalatorie e farmaci biologici mirati per i bisogni clinici insoddisfatti di specifiche popolazioni di pazienti.

Abbiamo alle spalle 40 anni di esperienza nelle malattie respiratorie e le nostre capacità in termini di tecnologie inalatorie spaziano dagli inalatori-dosatori pressurizzati (pMDI) agli inalatori di polvere (DPI) e ancora alla nostra tecnologia di delivery *Aerosphere*. AstraZeneca ha anche un portafoglio sempre più ampio di biologici respiratori tra cui *benralizumab* (anti-eosinofilo, anti-IL-5 α), ora approvato per l'asma grave eosinofila e in sviluppo per la poliposi nasale severa, e *tezepelumab* (anti-TSLP), che si trova nei trial di fase III e ha raggiunto i suoi endpoint primari e secondari di fase IIb. La ricerca di AstraZeneca è incentrata sui fattori all'origine della malattia, in particolare sullo studio di epitelio, immunità e rigenerazione polmonari.

Informazioni su AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale basata sulla scienza e focalizzata sulla ricerca scientifica, sullo sviluppo e sulla commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica, principalmente per il trattamento delle patologie di tre aree di terapia – malattie oncologiche, cardiovascolari, renali e metaboliche, e respiratorie. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci innovativi sono utilizzati da milioni di pazienti in tutto il mondo.

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

References

1. Busse WW, Bleeker ER, Fitzgerald JM, Ferguson GT, Barker P. Year-1 results from BORA, a randomised, phase 3 extension trial evaluating the long-term safety and efficacy of benralizumab in severe, uncontrolled asthma.
2. Bleeker ER, Fitzgerald MJ, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016. Volume 388, Issue 10056, 2115 – 2127.
3. FitzGerald MJ, Bleeker E, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016. Volume 388, Issue 10056, 2128 – 2141.
4. Chanez P, Humbert M. European respiratory review: Asthma: still a promising future? *European Respiratory Review*. 2014, 23 (134) 405-407.
5. The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2014. [Online]. Available at: http://www.globalasthmanetwork.org/publications/Global_Asthma_Report_2014.pdf. Last accessed: April 2018.
6. 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.
7. Wenzel, Severe Asthma in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172 VOL 172; 149–160, 2005.
8. 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.
9. Zhang, JY and Wenzel, SE. Tissue and BAL based biomarkers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27: 623–632 (vi.).
10. 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.
11. Sweeney J, et al. *Thorax* 2016;71:339–346
12. Hyland ME et al. *Qual Life Res*. 2016; 24:631-639
13. 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
14. Zeiger RS et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1050–1060;
15. World Allergy Organization (WAO). The management of severe asthma: economic analysis of the cost of treatments for severe asthma. Available from: http://www.worldallergy.org/educational_programs/world_allergy_forum/anaheim2005/blaiss.php. Last accessed April 2018.
16. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014; 12; 24: 14009.
17. 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 Jun;125(6):1344-1353.e2.
18. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016; 111:21-29.
19. Mukherjee M, Sehmi R, Nair P. Anti-IL5 therapy for asthma and beyond. *World Allergy Organ J*. 2014;7:32
20. FASENRA Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals LP.
21. A Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inhaled Corticosteroid Plus LABA (BORA). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02258542>. Accessed August 24, 2018.