

Il trial ZONDA di Fase III per benralizumab mostra la capacità di ridurre l'utilizzo di steroidi orali nei pazienti con asma grave

I pazienti trattati con benralizumab hanno mostrato una probabilità quattro volte superiore di ridurre la dose di corticosteroidi orali (OCS) rispetto a quelli trattati con placebo

Benralizumab ha anche ridotto del 70% la frequenza complessiva di esacerbazioni e del 93% la frequenza delle esacerbazioni che richiedono l'accesso al pronto soccorso o l'ospedalizzazione nei pazienti con asma eosinofila grave non controllata

I risultati del trial sono stati pubblicati contemporaneamente sul New England Journal of Medicine

Milano, 31-05-2017 - I risultati del trial ZONDA di Fase III presentati al Congresso Internazionale 2017 della Società Toracica Americana (ATS) hanno mostrato che l'aggiunta di benralizumab al trattamento standard permetteva ai pazienti dipendenti dagli OCS di ridurli in modo significativo o di sospenderli, pur mantenendo il controllo dell'asma. I risultati dettagliati sul trial ZONDA sono stati pubblicati online sul New England Journal of Medicine.

Il trial ha raggiunto il suo endpoint primario sull'efficacia, dimostrando una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'uso degli OCS per il mantenimento giornaliero con un regime posologico di due benralizumab rispetto al placebo. I pazienti trattati con benralizumab hanno mostrato una probabilità quattro volte superiore di ridurre la loro dose di OCS rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione mediana della dose di OCS è stata del 75% per i pazienti trattati con benralizumab e del 25% per quelli trattati con placebo.

Il trial ZONDA ha fornito risultati significativi per gli endpoint secondari. Livelli di riduzione di OCS nel regime posologico di 8 settimane:

- il 66% dei pazienti trattati con benralizumab ha ridotto le dosi di OCS del $\geq 50\%$ rispetto al 37% di quelli trattati con placebo
- il 37% dei pazienti trattati con benralizumab ha ridotto le dosi di OCS del $\geq 90\%$ rispetto al 12% di quelli trattati con placebo
- il 52% dei pazienti trattati con benralizumab dichiarati idonei a interrompere gli OCS come da protocollo del trial è stato in grado di sospenderli completamente, rispetto al 19% di quelli trattati con placebo

Le analisi della prevenzione o della riduzione di crisi asmatiche acute nei pazienti trattati con benralizumab nel regime posologico di 8 settimane hanno dimostrato:

- una riduzione del 70% nel tasso di esacerbazioni complessive annuali rispetto ai pazienti trattati con placebo
- una riduzione del 93% nel tasso di esacerbazioni che richiedono l'accesso al pronto soccorso o l'ospedalizzazione rispetto ai pazienti trattati con placebo

Il Prof. Giorgio Walter Canonica, Responsabile del Centro Medicina Specializzata: Asma e Allergologia dell'Ospedale Humanitas, ha dichiarato: "Benralizumab ha dimostrato una notevole

Comunicato stampa

efficacia clinica, riducendo il tasso di esacerbazioni di oltre il 70% e permettendo ai pazienti con asma grave di diminuire sensibilmente la loro dose di prednisone e di mantenere la loro funzionalità polmonare. Ciò è dovuto probabilmente al suo meccanismo unico di inibizione del recettore dell'interleuchina-5 e di deplezione degli eosinofili dal sangue e dalle vie respiratorie.”

Sean Bohan, Vice Direttore Esecutivo dell'unità globale di Sviluppo dei farmaci e Direttore Medico di AstraZeneca, ha affermato: “Una delle caratteristiche cliniche conosciute del fenotipo dell'asma eosinofila è un'eccessiva dipendenza dagli steroidi orali per gestire una malattia grave non controllata. Ciò che rende interessante il trial ZONDA è la capacità di benralizumab di portare, per questa popolazione di pazienti difficile da trattare, a una riduzione clinicamente significativa degli OCS, oltre a una riduzione sostanziale nel tasso di esacerbazioni asmatiche che possono anche richiedere l'accesso al pronto soccorso o l'ospedalizzazione.”

Il trial ZONDA ha valutato l'effetto di 30 mg di benralizumab somministrati per via sottocutanea (SC) seguendo un regime posologico di 8 o 4 settimane per 28 settimane in pazienti adulti con asma eosinofila grave e non controllata che ricevevano una dose alta di corticosteroidi inalatori (ICS)/beta2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e OCS con o senza ulteriori controllori asmatici. Benralizumab è stato ben tollerato, con un profilo di effetti collaterali complessivo simile a quello per il placebo e a quello osservato nel precedente trial di Fase III. I più comuni effetti collaterali ($\geq 10\%$) nei pazienti trattati con benralizumab nel trial ZONDA sono stati nasofaringite, peggioramento dell'asma e bronchite.

I dati del trial ZONDA, insieme a quelli degli studi registrativi di Fase III SIROCCO e CALIMA, sono stati inclusi nella documentazione da presentare alle autorità regolatorie per benralizumab. Il farmaco è sottoposto a revisione da parte degli enti regolatori negli Stati Uniti, in Europa, in Giappone e in diversi altri Paesi con un PDUFA statunitense fissato per il quarto trimestre del 2017.

NOTE PER I REDATTORI

Informazioni sull'asma grave

L'asma colpisce 315 milioni di persone in tutto il mondo e fino al 10% dei pazienti con asma presenta un'asma grave, che può essere incontrollata nonostante le alte dosi di farmaci controllori asmatici standard e può richiedere l'utilizzo cronico di corticosteroidi orali (OCS).

L'asma grave non controllata è una forma debilitante e potenzialmente fatale della malattia, per cui i pazienti subiscono frequenti esacerbazioni e presentano notevoli limitazioni della funzionalità polmonare e della qualità di vita. L'asma grave non controllata presenta un rischio di mortalità otto volte superiore rispetto a quello dell'asma grave.

L'asma non controllata può portare a una dipendenza dagli OCS, con un'esposizione sistemica agli steroidi che può portare a effetti avversi gravi e irreversibili nel breve e nel lungo periodo, tra cui aumento di peso, diabete, osteoporosi, glaucoma, ansia, depressione, malattie cardiovascolari e immunosoppressione. Anche il peso fisico e socio-economico dell'asma grave su questi pazienti è significativo e rappresenta il 50% dei costi associati all'asma.

Informazioni sul trial ZONDA

ZONDA era un trial di Fase III di 28 settimane, randomizzato, a doppio cieco, in parallelo, controllato verso placebo e multicentrico che include 220 pazienti adulti con asma grave non controllata con un alto dosaggio di ICS oltre a LABA e uso cronico di OCS e con valori di eosinofili nel sangue di almeno 150 cellule/ μl ^[1]. Il trial ha verificato gli effetti di benralizumab (30 mg ogni 4 settimane oppure ogni 8 settimane, prime tre dosi ogni 4 settimane) rispetto al placebo su una riduzione della dose di OCS con il mantenimento del controllo dell'asma in pazienti adulti con asma grave. L'endpoint primario era il cambiamento percentuale nella dose di OCS dal basale alla settimana 28.

I pazienti sono stati randomizzati alla settimana 0 per ricevere benralizumab o il placebo e hanno cominciato la fase di induzione di 4 settimane, durante la quale sono state mantenute dosi ottimizzate di OCS. Nella successiva fase di riduzione (settimane 4-24), le dosi di OCS sono state ridotte di 2,5-5,0 mg/giorno a intervalli di 4 settimane. Solo i pazienti con dosi di OCS ottimizzate al basale $\leq 12,5$

Comunicato stampa

mg/giorno sono stati dichiarati idonei a una riduzione pari al 100% della dose. Per ulteriori informazioni sul protocollo della dose di OCS nel trial, vedere il *New England Journal of Medicine*.

Informazioni su benralizumab

Benralizumab è un anticorpo monoclonale anti-eosinofilo che induce un esaurimento diretto e quasi completo degli eosinofili tramite citotossicità cellulare mediata da anticorpi (ADCC). La riduzione degli eosinofili è rapida, con un inizio dell'azione entro 24 ore come confermato nei primi trial di fase I/II. Nei trial cruciali di Fase III SIROCCO e CALIMA, benralizumab ha dimostrato una riduzione significativa delle esacerbazioni e ha migliorato la funzione polmonare e i sintomi dell'asma nei pazienti con asma eosinofila grave non controllata. Gli eosinofili sono cellule biologiche effettrici che innescano infiammazione e iperreattività delle vie aeree nel 50% circa dei pazienti affetti da asma, comportando quindi frequenti esacerbazioni, disturbi della funzionalità polmonare e sintomi dell'asma. Benralizumab è sottoposto a revisione da parte degli enti regolatori negli Stati Uniti, in Europa, in Giappone e in diversi altri Paesi.

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

Informazioni sull'attività di AstraZeneca per le malattie respiratorie

Il Respiratorio è una delle principali aree terapeutiche di AstraZeneca e disponiamo di un portafoglio di farmaci sempre più ampio che ha raggiunto più di 18 milioni di pazienti nel 2016. Il nostro obiettivo è quello di trasformare il trattamento per asma e BPCO incentrandolo su combinazioni inalatorie del nucleo terapeutico, biologici per bisogni clinici insoddisfatti di specifiche popolazioni di pazienti e progressi scientifici in termini di decorso della malattia.

Abbiamo alle spalle 40 anni di esperienza nelle malattie respiratorie e le capacità delle nostre tecnologie inalatorie spaziano dai pMDI agli inalatori di polvere e ancora alla nostra innovativa tecnologia di rilascio Co-Suspension™. I nostri biologici includono benralizumab (anti-eosinofilo, anti-IL-5 α), che è stato accettato per una revisione da parte degli enti regolatori negli Stati Uniti, in Europa e in Giappone, tralokinumab (anti-IL-13), attualmente in Fase III, e tezepelumab (anti-TSLP), che ha raggiunto il suo endpoint primario 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.

AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale orientata all'innovazione e focalizzata su scala internazionale nella ricerca scientifica, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni, oncologiche, infezioni e disturbi del sistema nervoso centrale. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci innovativi sono utilizzati da milioni di pazienti nel mondo. Nel 2015 ha investito in R&S 5,6 miliardi di dollari pari a circa il 23% del proprio fatturato globale. In Italia AZ ha in corso 91 studi clinici che coinvolgono oltre 800 centri di ricerca e oltre 19 mila pazienti (dato a dic 2016). Maggiori informazioni su: <http://www.astrazeneca.it>

Contatti Ufficio Stampa

AstraZeneca Italia – Ilaria Piuzzi T: +39 340 9420016 ilaria.piuzzi@astrazeneca.com

APCO Worldwide – Rossella Carrara T: +39 349 7668005 rcarrara@apcoworldwide.com

APCO Worldwide – Valentina Del Prete T: +39 342 9282237 vdelprete@apcoworldwide.com

APCO Worldwide – Eugenia Isoletti T: +39 366 4527515 eisoletti@apcoworldwide.com

