Zintegrowana analiza bezpieczeństwa i skuteczności benralizumabu u pacjentów z ciężką astmą

Obserwacja **do pięciu lat**

Benralizumab jest przeciwciałem monoklonalnym anty-IL-5R, stosowanym u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Wcześniejsze długoterminowe wyniki dla benralizumabu były ograniczone do dwuletniego okresu obserwacji w badaniu wydłużonym BORA (NCT02258542). W tej zintegrowanej analizie badania MELTEMI uzyskano wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w okresie obserwacji do pięciu lat.[1,2]

Kryteria włączenia i projekt badania[1,2]

Kryteria włączenia

- Dorośli (wiek 18-75 lat) z ciężką, niekontrolowaną astmą
- Ukończenie jednego z trzech wcześniejszych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań fazy 3
- Włączenie do badania przedłużonego BORA z podwójnie ślepą próbą

Ukończone

Badania wcześniejsze: podwójnie ślepa próba (fazy 3, randomizowane, kontrolowane placebo) [Benralizumab 30 mg Q4W., 30 mg Q8W i placebo]

Włączenie

Badanie przedłużone: podwójnie zaślepione (randomizowane, kontynuacja układu grup równoległych) [Benralizumab 30 mg Q4W, 30 mg Q8W]

Przejście

Badanie przedłużone: Open-label (układu grup równoległych) [Benralizumab 30 mg Q4W, 30 mg Q8W]

SIROCCO (48-tygodni) zaostrzenia[3] (N = 1205)

CALIMA (56-tygodni) zaostrzenia[4] (N = 1306)

ZONDA (28-tygodni) Redukcja dGKS[5] (N = 220)

BORA (56-weeks) Badanie przedłużone bezpieczeństwo[6a] (N = 2123)

≥16 i <40 tygodni w **BORA**

384 (86%) pacjentów zakończyło badanie

MELTEMI (do 5 lat) Badanie przedłużone bezpieczeństwo[1,2b] (N = 446[c])

Zintegrowana analiza: benralizumab do 5 lat (n=446)

Analiza populacji[2]

- Analizy bezpieczeństwa: Wszyscy pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu MELTEMI i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
- Analizy skuteczności (zaostrzenie astmy i liczba bEOS)[d]

Punkty końcowe[1]

Pierwszorzędowy punkt końcowy

- Bezpieczeństwo i tolerancja mierzone wskaźnikami AEs i SAEs

Drugorzędowy punkt końcowy

- Roczny wskaźnik zaostrzeń astmy
- Hospitalizacje
- Wizyty na oddziale ratunkowym
- Liczba bEOS w trakcie okresu leczenia
- Immunogenność

Charakterystyka chorych (FAS, N = 446)[2]

- Średni czas trwania leczenia: ≥3 lata w każdej grupie
- Ogólnie, 157 (35.2%) pacjentów otrzymało leczenie benralizumabem (Q4W or Q8W) przez ≥4 lata
- 16% pacjentów w grupie benralizumabu od początku leczenia, kontynuowało terapię przez ≥5 lat
- Częstość występowania ADA była zgodna z wcześniejszymi badaniami benralizumabu

	Benra Q4W (N = 150)	Benra Q8W (N = 159)	PBO/Q4W (N = 70)	PBO/Q8W (N = 67)
Czas trwania terapii, n (%)[e]				
≥2 lata	147 (98.0)	157 (98.7)	60 (85.7)	62 (92.5)
≥3 lata	132 (88.0)	128 (80.5)	36 (51.4)	38 (56.7)
≥4 lata	63 (42.0)	63 (39.6)	17 (24.3)	14 (20.9)
≥5 lat	25 (16.7)	23 (14.5)	0	0

Profil bezpieczeństwa[2]

- **Benralizumab był dobrze tolerowany w obserwacji 5-letniej, długoterminowy profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami III fazy.** brak częstości występowania AE i SAE w tym czasie
- Częstość występowania ciężkich infekcji, reakcji nadwrażliwości, immunogenności i nowotworów była niska i zliżona we wszystkich grupach

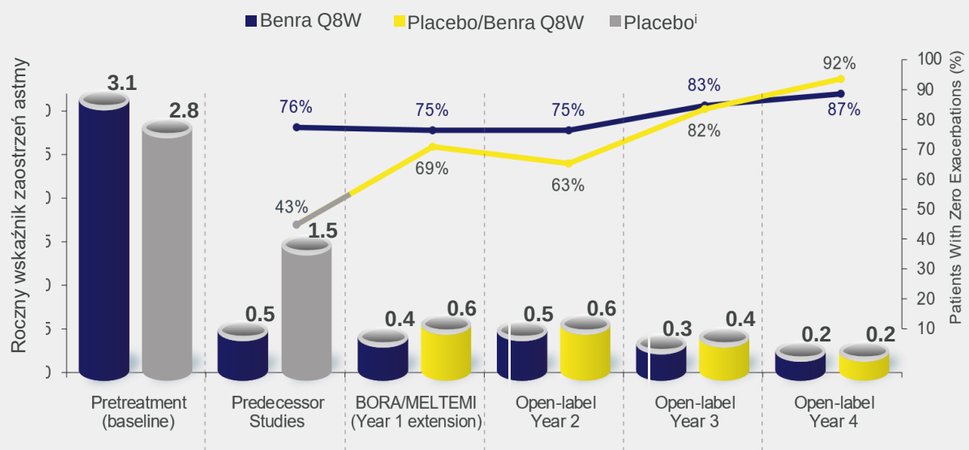
	Badania wcześniejsze			Badania przedłużone[f]			
Parametr	Placebo (N = 137) [Exp = 124][g]	Benra Q4W (N = 150) [Exp = 135][g]	Benra Q8W (N = 159) [Exp = 146][g]	Benra Q4W (N = 150) [Exp = 443][g]	Benra Q8W (N = 159) [Exp = 444][g]	PBO/Q4W (N = 70) [Exp = 207][g]	PBO/Q8W (N = 67) [Exp = 207][g]
Jakiekolwiek AE, n (ER)	111 (89.4)	104 (77.1)	115 (78.7)	139 (31.4)	136 (30.7)	67 (32.4)	59 (28.5)
Zapalenie jamy nowsowo-gardłowej	27 (21.7)	26 (19.3)	26 (17.8)	49 (11.1)	53 (11.9)	24 (11.6)	25 (12.1)
Astma	33 (26.6)	27 (20)	15 (10.3)	23 (5.2)	33 (7.4)	10 (4.8)	9 (4.3)
Zapalenie oskrzeli	24 (19.3)	8 (5.9)	14 (9.6)	14 (3.2)	19 (4.3)	14 (6.8)	13 (6.3)
Ból głowy	9 (7.2)	17 (12.6)	12 (8.2)	28 (6.3)	22 (5.0)	11 (5.3)	8 (3.9)

Nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa ani zgonów w okresie leczenia

Skuteczność[2]

Wskaźnik zaostrzeń (Pacjenci z wyjściową liczbą bEOS ≥300 µL/ HD wGKS[h]): Benralizumab Q8W

Ponad 75% pacjentów w grupie Q8W miało 0 zaostrzeń rocznie



	Pretreatment (baseline)		Predecessor Studies		BORA/MELTEMI (Year 1 extension)		Open-label Year 2		Open-label Year 3		Open-label Year 4	
Pacjenci (N)	110	91	110	91	110	42	110	41	93	38	45	24
Całkowita liczba lat w follow-up			97	81	110	42	103	40	64	32	26	14

Podsumowanie[2]

- W badaniu MELTEM w 5-letniej obserwacji benralizumab był dobrze tolerowany, długoterminowy profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami III fazy.
- Roczne wskaźniki zaostrzeń utrzymywały się na niskim poziomie w ciągu 5-letniego okresu leczenia, a redukcje z wcześniejszych badań zostały utrzymane w okresie zintegrowanej analizy

[a]Kwalifikujący się pacjenci przeszli z poprzedniego badania do badania BORA podczas wizyty EOT w poprzednim badaniu.

[b]Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu MELTEMI, ale uczestniczyli we wszystkich wizytach w ramach badania..

[c]447pacjentów włączonych do MELTEMI; 1 pacjent nie był leczony badanym lekiem i nie został włączony do pełnego zestawu analiz.

[d]Podgrupa pacjentów z FAS z bEOS ≥300 komórek/µl otrzymujących HD wGKS (bEOS ≥300 µl/HD wGKS) podczas wizyty początkowej w poprzednich badaniach.

[e]Okres leczenia zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki benralizumabu do ostatniej daty leczenia.

[f]Badania przedłużone obejmują czas trwania leczenia w badaniu przedłużonym BORA z podwójnie ślepą próbą, jak również w badaniu przedłużonym MELTEMI.

[g]Całkowita ekspozycja w latach u pacjentów w grupie leczonej i okresie badania.

[h]Zgodnie z wytycznymi GINA, HD wGKS zdefiniowano jako >500 µg propionianu flutykazonu (lub równoważników) dziennie.

[i]Placebo obejmuje N = 49 pacjentów w grupie placebo/ benralizumab co 4 tyg. i N = 42 pacjentów w grupie placebo/ benralizumab co 8 tyg.w badaniach przedłużonych (BORA i Meltemi)..

[j]Roczny wskaźnik zaostrzeń zdefiniowany jako 365,25 x całkowita liczba zaostrzeń/całkowity czas trwania obserwacji w trakcie leczenia w grupie leczonej i przedziale czasowym (dni).

ADA = przeciwciała przeciw-lekowi; AE = zdarzenie niepożądane; bEOS = eozynofile we krwi obwodowej; benra = benralizumab; EOT = koniec leczenia; ER = częstość zdarzeń na 100 pacjento-lat; Exp-ekspozycja; FAS = pełny zestaw do analizy; GINA = Globalna inicjatywa na rzecz astmy; HD wGKS = wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów; dGKS = doustne kortykosteroidy; PBO = placebo; Q4W = co 4 tygodnie; Q8W = co 8 tygodni (first 3 doses Q4W); SAE = poważne zdarzenie niepożądane.

References: 1. Bourdin A et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203. [Abstract A1205]. **2.** Bourdin A et al. Presented at ATS International Virtual Conference; May 14-19, 2021. **3.** Bleecker ER et al. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127. **4.** FitzGerald JM et al. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141. **5.** Nair P et al. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458. **6.** Busse WW et al. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):46-59.

NS ID XL-2066-Revision date 06/2021-VA Local code 743
Approved Date: May 2021
Expiration date: May 2022

PL-8135 Expiration Date: 11/4/2022

AstraZeneca ©2021 AstraZeneca.