

Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	The Lancet Respiratory Medicine	21.466	Asma grave no controlada	FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al.	6(1): 51-64

Texto en inglés

BACKGROUND

Benralizumab is an anti-eosinophilic, anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody that has been shown to significantly reduce asthma exacerbations and improve lung function for patients with severe, uncontrolled asthma. We further explored the efficacy of benralizumab for patients with different baseline blood eosinophil thresholds and exacerbation histories.

METHODS

This study is a pooled analysis of the results from the randomised, double-blind, placebo-controlled SIROCCO (NCT01928771) and CALIMA (NCT01914757) phase 3 studies. In these studies, patients with severe, uncontrolled asthma were randomly assigned (1:1:1) to receive subcutaneous benralizumab 30 mg, either every 4 weeks or every 8 weeks (with first three doses given every 4 weeks), or placebo every 4 weeks. The primary endpoint was annual exacerbation rate (AER) ratio versus placebo, analysed by baseline eosinophil counts (≥ 0 , ≥ 150 , ≥ 300 , or ≥ 450 cells per μL) and by number of exacerbations (two vs three or more) during the year before enrolment. The analyses were done in accordance with the intention-to-treat principle.

FINDINGS

Of 2295 patients, 756 received benralizumab every 4 weeks, 762 received benralizumab every 8 weeks, and 777 patients received placebo. AER among patients with baseline blood eosinophil counts of at least 0 cells per μL was 1.16 (95% CI 1.05–1.28) in patients who received placebo versus 0.75 (0.66–0.84) in patients who received benralizumab every 8 weeks (rate ratio 0.64, 0.55–0.75; $p < 0.0001$). In patients who received benralizumab every 4 weeks who had eosinophil counts of 0 or more cells per μL , AER was 0.73 (0.65–0.82); rate ratio versus placebo was 0.63 (0.54–0.74; $p < 0.0001$). The extent to which exacerbation rates were reduced increased with increasing blood eosinophil thresholds and with greater exacerbation history in patients in the 4-weekly and 8-weekly benralizumab groups. Greater improvements in AER were seen with benralizumab compared with placebo for patients with a combination of high blood eosinophil thresholds and a history of more frequent exacerbations.

INTERPRETATION

These results will help to guide clinicians when they are deciding whether to use benralizumab to treat patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma.

Funding AstraZeneca.

Predictores de mejor respuesta a benralizumab en pacientes con asma grave: análisis combinado de los estudios SIROCCO y CALIMA

ANTECEDENTES

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal antieosinófilo, antirreceptor α de la interleucina 5 que ha demostrado reducir significativamente las crisis de asma y mejorar la función pulmonar en pacientes con asma grave, no controlada. Se investigó la eficacia de benralizumab en pacientes con diferentes puntos de cortes basales de eosinófilos en sangre e historia de exacerbaciones.

MÉTODOS

Este estudio es un análisis agrupado de los resultados de los estudios de fase 3 aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo, SIROCCO (NCT01928771) y CALIMA (NCT01914757). En estos estudios, los pacientes con asma grave no controlada fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) para recibir 30 mg de benralizumab por vía subcutánea, cada 4 o cada 8 semanas (con las tres primeras dosis administradas cada 4 semanas) o placebo cada 4 semanas. El criterio principal de valoración fue la tasa anual de exacerbaciones (TAE) frente a placebo, analizado según el recuento de eosinófilos en sangre basal (≥ 0 , ≥ 150 , ≥ 300 o ≥ 450 células por μl) y el número de exacerbaciones (2 vs. 3 o más) durante el año previo a la inclusión en el estudio. Se realizó el análisis por intención de tratar.

RESULTADOS

De 2.295 pacientes, 756 recibieron benralizumab cada 4 semanas, 762 recibieron benralizumab cada 8 semanas y 777 pacientes recibieron placebo. La TAE entre los pacientes con recuento basal de eosinófilos en sangre de al menos 0 células por μl fue de 1,16 (IC 95 % 1,05-1,28) en pacientes que recibieron placebo *versus* 0,75 (0,66-0,84) en pacientes que recibieron benralizumab cada 8 semanas (razón de tasas 0,64, 0,55-0,75; $p < 0,0001$). En pacientes que recibieron benralizumab cada 4 semanas con recuento de eosinófilos de 0 o más células por μl , la TAE fue de 0,73 (0,65-0,82); la razón de tasas frente a placebo fue de 0,63 (0,54-0,74; $p < 0,0001$). Las tasas de exacerbaciones se redujeron en mayor medida según aumentaba el recuento sanguíneo de eosinófilos y los pacientes tenían una mayor historia de exacerbaciones en los grupos de 4 y 8 semanas de benralizumab. Las mejorías de mayor magnitud en la TAE se observaron con benralizumab en comparación con placebo en pacientes con altos niveles de eosinófilos en sangre y un historial de exacerbaciones más frecuentes.

INTERPRETACIÓN

Estos resultados ayudarán a guiar a los clínicos al decidir utilizar benralizumab para tratar a pacientes con asma eosinofílica grave, no controlada.

(Financiado por AstraZeneca.)

Comentario del autor (Dr. Antonio José Aguilar Fernández)

Mediante un análisis agrupado de los resultados de los estudios SIROCCO y CALIMA (1.204 y 1.091 pacientes respectivamente); ensayos de fase 3 aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo, se estudian posibles factores predictores de mejor respuesta a benralizumab, un anticuerpo monoclonal antirreceptor a de la interleucina 5, en pacientes mayores de 12 años de edad con asma grave no controlada, principalmente niveles basales de eosinófilos en sangre e historia previa de crisis asmáticas. Se administraron 30 mg de benralizumab por vía subcutánea, cada 4 o cada 8 semanas (las tres primeras dosis cada 4 semanas) o placebo cada 4 semanas, definiéndose como criterio principal de valoración, la tasa anual de exacerbaciones (TAE). Ambos estudios habían demostrado que añadir benralizumab al tratamiento previo con glucocorticoides a altas dosis y un broncodilatador de acción prolongada disminuía la TAE, mejoraba la función pulmonar y las puntuaciones de los cuestionarios de síntomas de asma en pacientes con un recuento de eosinófilos sanguíneos superior a 300/ml comparado con placebo. Al agrupar los datos se observa que también se consiguen los efectos referidos con 150 o más eosinófilos sanguíneos por ml, siendo la magnitud del efecto mayor conforme aumentaba el recuento de eosinófilos sanguíneos y el número de crisis de asma previas al inicio del tratamiento.

Estos hallazgos amplían el número de pacientes susceptibles de obtener beneficios del tratamiento con benralizumab y facilitan al clínico herramientas accesibles de forma generalizada, como el recuento de eosinófilos sanguíneos y la anamnesis, para definir qué pacientes podrían responder mejor al tratamiento.

El estudio fue financiado por AstraZeneca que participó en el diseño, recogida de datos, interpretación y redacción del artículo publicado.