

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



Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	Lancet	39,207	Tratamiento	Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P3, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al	pii: S0140-6736(16)31324-1

Texto en inglés

BACKGROUND:

Eosinophilia is associated with worsening asthma severity and decreased lung function, with increased exacerbation frequency. We assessed the safety and efficacy of benralizumab, a monoclonal antibody against interleukin-5 receptor α that depletes eosinophils by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, for patients with severe, uncontrolled asthma with eosinophilia.

METHODS:

We did a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 study at 374 sites in 17 countries. We recruited patients (aged 12-75 years) with a physician-based diagnosis of asthma for at least 1 year and at least two exacerbations while on high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β ₂-agonists (ICS plus LABA) in the previous year. Patients were randomly assigned (1:1:1) by an interactive web-based voice response system to benralizumab 30 mg either every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first three doses every 4 weeks) or placebo Q4W for 48 weeks as add on to their standard treatment. Patients were stratified 2:1 according to blood eosinophil counts of at least 300 cells per μ L and less than 300 cells per μ L. All patients and investigators involved in patient treatment or clinical assessment were masked to treatment allocation. The primary endpoint was annual exacerbation rate ratio versus placebo, and key secondary endpoints were prebronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) and total asthma symptom score at week 48, for patients with blood eosinophil counts of at least 300 cells per μ L. Efficacy analyses were by intention to treat (based on the full analysis set); safety analyses included patients according to study drug received. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01928771.

FINDINGS:

Between Sept 19, 2013, and March 16, 2015, 2681 patients were enrolled, 1205 of whom met the study criteria and were randomly assigned: 407 to placebo, 400 to benralizumab 30 mg Q4W, and 398 to benralizumab 30 mg Q8W. 267 patients in the placebo group, 275 in the benralizumab 30 mg Q4W group, and 267 in the benralizumab 30 mg Q8W group had blood eosinophil counts at least 300 cells per μL and were included in the primary analysis population. Compared with placebo, benralizumab reduced the annual asthma exacerbation rate over 48 weeks when given Q4W (rate ratio 0,55, 95% CI 0,42-0,71; $p < 0,0001$) or Q8W (0,49, 0,37-0,64; $p < 0,0001$). Both benralizumab dosing regimens significantly improved prebronchodilator FEV_1 in patients at week 48 compared with placebo (least-squares mean change from baseline: Q4W group 0,106 L, 95% CI 0,016-0,196; Q8W group 0,159 L, 0,068-0,249). Compared with placebo, asthma symptoms were improved by the Q8W regimen (least-squares mean difference -0,25, 95% CI -0,45 to -0,06), but not the Q4W regimen (-0,08, -0,27 to 0,12). The most common adverse events were worsening asthma (105 [13%] of 797 benralizumab-treated patients vs 78 [19%] of 407 placebo-treated patients) and nasopharyngitis (93 [12%] vs 47 [12%]).

INTERPRETATION:

These results confirm the efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma and elevated eosinophils, which are uncontrolled by high-dosage ICS plus LABA, and provide support for benralizumab to be an additional option to treat this disease in this patient population.

Eficacia y seguridad del benralizumab en pacientes con asma grave no controla con glucocorticosteroides inhalados a altas dosis y agonistas β_2 de acción prolongada (SIROCCO): ensayo clínico aleatorizado fase 3, multicéntrico, con

FUNDAMENTO: la eosinofilia se asocia con el empeoramiento de la gravedad del asma, con la disminución de la función pulmonar y con una mayor frecuencia de exacerbaciones. Se evaluó la seguridad y la eficacia del benralizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor α de la interleucina-5 que disminuye los eosinófilos mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, para pacientes con asma grave no controlada con eosinofilia.

MÉTODOS: se realizó un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo en 374 sitios en 17 países. Se reclutó a pacientes (de 12 a 75 años) con un diagnóstico médico de asma durante al menos 1 año y por lo menos dos exacerbaciones y que estuvieran en tratamiento con altas dosis de glucocorticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada (ICS más LABA) en el anterior año. Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1) por un sistema interactivo de respuesta al benralizumab 30 mg cada 4 semanas (Q4W) o cada 8 semanas (Q8W, las primeras tres dosis cada 4 semanas) o placebo Q4W durante 48 semanas añadidos a su tratamiento estándar. Los pacientes fueron estratificados 2: 1 de acuerdo con los recuentos de eosinófilos en sangre de al menos 300 células por μL y menos de 300 células por μL . Todos los pacientes e investigadores involucrados en el tratamiento del paciente o la evaluación clínica fueron enmascarados a la asignación del tratamiento. El criterio de valoración primaria fue la tasa de exacerbación anual *versus* placebo, y los parámetros secundarios fueron el volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV_1) prebroncodilatador y la puntuación total de síntomas asmáticos a la semana 48 en pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre de al menos 300 células por μL . Los análisis de eficacia fueron por intención de tratar (basado en el conjunto de análisis completo). Los análisis de seguridad incluyeron pacientes según el fármaco del estudio recibido. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov bajo el número NCT01928771.

RESULTADOS: entre el 19 de septiembre de 2013 y el 16 de marzo de 2015, se registraron 2.681 pacientes, 1.205 de los cuales cumplieron los criterios del estudio y fueron asignados aleatoriamente: 407 a placebo, 400 a benralizumab 30 mg (Q4W) y 398 a benralizumab 30 mg (Q8W). 267 pacientes en el grupo de placebo, 275 en el grupo de 30 mg de benralizumab (Q4W) y 267 en el grupo de benralizumab de 30 mg (Q8W) tenían recuentos de eosinófilos en sangre de al menos 300 células por μl y se incluyeron en la población de análisis primario. En comparación con el placebo, el benralizumab redujo la tasa anual de exacerbación del asma durante 48 semanas cuando se le administró Q4W (proporción de la tasa 0,55, 95 % IC 0,42-0,71; $p < 0,0001$) o Q8W (0,49, 0,37-0,64; $p < 0,0001$). Ambas pautas de dosificación de benralizumab mejoraron significativamente el FEV₁ prebroncodilatador en los pacientes a la semana 48 en comparación con el placebo (cambio medio de los mínimos cuadrados desde la línea de base: Q4W grupo 0,106 l, IC 95 % 0,016-0,196; Q8W grupo 0,159 l, 0,068-0,249). En comparación con el placebo, los síntomas del asma se mejoraron con la pauta Q8W (diferencia de medias de mínimos cuadrados -0,25, IC del 95 %: -0,45 a -0,06), pero no con la pauta de Q4W (-0,08, -0,27 a 0,12). Los eventos adversos más frecuentes fueron empeoramiento del asma (105 [13 %] de 797 pacientes tratados con benralizumab versus 78 [19 %] de 407 pacientes tratados con placebo) y nasofaringitis (93 [12 %] frente a 47 [12 %]).

INTERPRETACIÓN: estos resultados confirman la eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes con asma grave y eosinófilos elevados, que no están controlados por ICS a altas dosis y LABA, y proporcionan apoyo para que el benralizumab sea una opción adicional para tratar esta enfermedad en esta población de pacientes.