



## Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2015	Lancet Respir Med	9,629	Asma grave no controlada	Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al	3(5): 355-66

### Texto en inglés

**Background** Elevated numbers of blood eosinophils are a risk factor for asthma exacerbations. Reslizumab is a humanised anti-interleukin 5 monoclonal antibody that disrupts eosinophil maturation and promotes programmed cell death. We aimed to assess the efficacy and safety of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate- to- severe asthma.

**Methods** We did two duplicate, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled phase 3 trials. Both trials enrolled patients with asthma aged 12–75 years (from 128 clinical research centres in study 1 and 104 centres in study 2) from Asia, Australia, North America, South America, South Africa, and Europe, whose asthma was inadequately controlled by medium- to-high doses of inhaled corticosteroid based therapy and who had blood eosinophils of 400 cells per  $\mu\text{L}$  or higher and one or more exacerbations in the previous year. Patients were randomly assigned (1:1) to receive either intravenous reslizumab (3  $\times$  0 mg/kg) or placebo every 4 weeks for 1 year by computerised central randomisation. Patients and investigators were masked to treatment assignment during the study. Each patient received

a specific volume of study drug (reslizumab or matching placebo) on the basis of the patient's body weight and randomly assigned treatment group. Additionally, the sponsor's clinical personnel involved in the study were masked to the study drug identity until the database was locked for analysis and the treatment assignment revealed. The primary outcome was the annual frequency of clinical asthma exacerbations and was analysed by intention to treat. We assessed safety outcomes in the patients who had received one or more dose of the drug. The trials have been completed and are registered with ClinicalTrials.gov, numbers NCT01287039 (study 1) and NCT01285323 (study 2).

**Findings** Study 1 was done between April 12, 2011, and March 3, 2014 and study 2 between March 22, 2011, and April 9, 2014. Of 2597 patients screened, 953 were randomly assigned to receive either reslizumab (n=477 [245 in study 1 and 232 in study 2]) or placebo (n=476 [244 and 232]). In both studies, patients receiving reslizumab had a significant reduction in the frequency of

asthma exacerbations (study 1: rate ratio [RR] 0.50 [95% CI 0.37-0.67]; study 2: 0.41 [0.28-0.59]; both  $p < 0.0001$ ) compared with those receiving placebo. Common adverse events on reslizumab were similar to placebo. The most common adverse events were worsening asthma symptoms (127 [52%] for placebo and 97 [40%] for reslizumab in study 1; 119 [51%] for placebo and 67 [29%] for reslizumab for study 2), upper respiratory tract infections (32 [13%] and 39 [16%]; 16 [7%] and eight [3%]), and nasopharyngitis (33 [14%] and 28 [11%]; 56 [24%] and 45 [19%]). Two patients in the reslizumab group had anaphylactic reactions; both responded to standard treatment at the study centre and resolved, and the patients were withdrawn from the study.

**Interpretation** These results support the use of reslizumab in patients with asthma and elevated blood eosinophil counts who are inadequately controlled on inhaled corticosteroid-based therapy.

**Funding:** Teva Branded Pharmaceutical Products R&D.

## Reslizumab para asma no controlada con cuantificación de eosinófilos elevados en sangre: resultados de 2 ensayos en fase III multicéntricos, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en grupos paralelos

**ANTECEDENTES:** un elevado número de eosinófilos en sangre constituye un factor de riesgo de exacerbación asmática. Reslizumab es un anticuerpo monoclonal anti-interleucina 5 humanizado que interrumpe la maduración de los eosinófilos y promueve la muerte celular programada. Se propuso evaluar la eficacia y seguridad de reslizumab en paciente con un control inadecuado de asma moderada-severa.

**MÉTODOS:** se realizaron 2 ensayos fase III duplicados, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados por placebo en grupos paralelos. Se reclutaron pacientes de 12-75 años de edad (de 128 centros de investigación clínica en el estudio 1 y 104 centros en el estudio 2) de Asia, Norteamérica, Sudamérica, Sudáfrica y Europa que con asma no controlada bajo tratamiento con dosis media-alta de corticoides inhalados y que habían tenido 400 eosinófilos por  $\mu\text{l}$  o más en sangre y una o más exacerbaciones en el año previo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a través de un sistema de aleatorización central computarizada para recibir reslizumab intravenoso (3,0 mg/kg) o placebo cada 4 semanas durante 1 año. La asignación del tratamiento se realizó de forma enmascarada para los pacientes e investigadores durante el estudio. Cada paciente recibió un volumen específico del fármaco en estudio (reslizumab o placebo pareado) en relación con el peso corporal del paciente y el grupo de tratamiento asignado aleatoriamente. Además, la identificación del fármaco estudiado se enmascaró para el personal clínico del patrocinador involucrado en el estudio hasta que la base de datos se cerró para el análisis y se reveló la asignación del tratamiento. El resultado principal fue la frecuencia anual de exacerbación clínica de asma y fue analizado por intención de tratar. Se evaluaron los resultados de seguridad en los pacientes que recibieron una o más dosis del fármaco. Los ensayos clínicos se finalizaron y se registraron con el número NCT01287039 (estudio 1) y NCT01285323 (estudio 2) de ClinicalTrials.gov.

**RESULTADOS:** el estudio 1 fue realizado entre el 12 de abril de 2011 y el 3 de marzo de 2014 y el estudio 2 entre el 22 de marzo de 2011 y el 9 de abril de 2014. De los 2.597 pacientes reclutados, 953 fueron asignados aleatoriamente para recibir reslizumab ( $n = 477$  [245 en el estudio 1 y 232 en el estudio 2]) o placebo ( $n = 476$  [244 y 232]). En ambos estudios, los pacientes que recibieron reslizumab tuvieron una reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones de asma

(estudio 1: razón de tasas de incidencia: 0,50 [95 % CI 0,37-0,67]; estudio 2: 0,41 [0,28-0,59]; ambos  $p < 0,0001$ ) comparado con los que recibieron placebo. Las reacciones adversas comunes con reslizumab fueron similares a placebo. El efecto adverso más común fue el empeoramiento de los síntomas de asma (127 [52 %] para placebo y 97 [40 %] para reslizumab en el estudio 1; 119 [51 %] para placebo y 67 [29 %] para reslizumab en estudio 2), infecciones del tracto respiratorio superior (32 [13 %] y 39 [16 %]; 16 [7 %] y 8 [3 %], y nasofaringitis (33 [14 %] y 28 [11 %]; 56 [24 %] y 45 [19 %]). Dos pacientes del grupo de reslizumab presentaron una reacción anafiláctica, resuelta con respuesta al tratamiento estándar del centro en ambos casos, siendo retirados del estudio.

**INTERPRETACIÓN:** estos resultados apoyan el uso de reslizumab en pacientes con asma y recuento elevado de eosinófilos en sangre que están inadecuadamente controlados con corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento.