

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
2017	Lancet Respir Med	19,287	Tratamiento	FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al.	pii: S2213-2600(17)30344-2

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.

Predictores de respuesta al benralizumab en pacientes con asma grave: análisis agrupado de los estudios SIROCCO y CALIMA

ANTECEDENTES: benralizumab es un anticuerpo monoclonal antieosinófilico antirreceptor de la interleuquina 5 que ha demostrado reducir significativamente las exacerbaciones del asma y mejorar la función pulmonar en pacientes con asma grave no controlada. Este estudio exploró más a fondo la eficacia del benralizumab en pacientes con diferentes umbrales de eosinófilos basales en sangre e historias de exacerbación.

MÉTODOS: este estudio es un análisis agrupado de los resultados de los estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de 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 semanas o cada 8 semanas (con las primeras tres dosis cada 4 semanas) o placebo cada 4 semanas. El *endpoint* principal fue la tasa anual de exacerbaciones (AER) *versus* placebo, analizada por recuentos basales de eosinófilos (≥ 0 , ≥ 150 , ≥ 300 o ≥ 450 células por μl) y por el número de exacerbaciones (dos frente a tres o más) durante el año antes de la prescripción. Los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar.

RECOMENDACIONES: de 2.295 pacientes, 756 recibieron benralizumab cada 4 semanas, 762 recibieron benralizumab cada 8 semanas y 777 pacientes recibieron placebo. La AER entre los pacientes con recuentos basales 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 (índice de frecuencia 0,64, 0,55-0,75; $p < 0,0001$). En los pacientes que recibieron benralizumab cada 4 semanas que tenían recuentos de eosinófilos de 0 o más células por μl , la ARE fue 0,73 (0,65-0,82); la tasa de relación *versus* placebo fue 0,63 (0,54-0,74; $p < 0,0001$). El grado en que se redujeron las tasas de exacerbación aumentó con el aumento de los umbrales de eosinófilos en sangre y con una mayor historia de exacerbación en los pacientes en los grupos de benralizumab de 4 semanas y 8 semanas. Se observaron mejoras mayores en la AER con benralizumab en comparación con placebo en pacientes con una combinación de umbrales altos de eosinófilos en la sangre y antecedentes de exacerbaciones más frecuentes.

INTERPRETACIÓN: estos resultados apoyan a los médicos en la decisión clínica de usar benralizumab para tratar a pacientes con asma eosinofílica grave no controlada.

Comentario del autor (Astrid Crespo Lessman)

Este estudio es un análisis agrupado de los resultados de los estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de SIROCCO y CALIMA. En estos estudios, los pacientes con asma grave no controlada fueron asignados aleatoriamente para recibir 30 mg de benralizumab por vía subcutánea, cada 4 semanas o cada 8 semanas (con las primeras tres dosis cada 4 semanas) o placebo cada 4 semanas. El objetivo principal fue valorar la tasa anual de exacerbaciones (AER) *versus* placebo, según los recuentos basales de eosinófilos (≥ 0 , ≥ 150 , ≥ 300 o ≥ 450 células por μl) y por el número de exacerbaciones (dos frente a tres o más) durante el año antes de la prescripción.

Los resultados de este trabajo amplían la población de pacientes con asma eosinofílica grave no controlada que podrían responder al tratamiento con benralizumab. Así, los pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre mayores o iguales a 0 células por μl que fueron tratados

con benralizumab cada 4 u 8 semanas durante 48-56 semanas tuvieron reducción en la tasa anual de exacerbaciones, un aumento del volumen espiratorio forzado en 1 segundo y una mejoría de los síntomas del asma en comparación con el placebo. Los pacientes con una historia de exacerbaciones más frecuentes tuvieron mayor eficacia del tratamiento con benralizumab que los pacientes con menos exacerbaciones. Estos hallazgos ilustran las limitaciones de los médicos sobre el uso de este tratamiento sólo en pacientes con asma grave no controlada con recuentos de eosinófilos en sangre mayor o igual a 300 células por μl . Si es posible, además de otros biomarcadores de inflamación eosinofílica, las características clínicas de los pacientes como la historia de exacerbaciones deben tomarse en cuenta en las decisiones de si un paciente podría responder al tratamiento de benralizumab.

Los pacientes que tuvieron un mayor recuento basal de eosinófilos en sangre y una historia de mayor de exacerbaciones lograron el mayor beneficio.