

FOCUS SU BENRALIZUMAB

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

Benralizumab, precedentemente denominato MEDI-563, è un anticorpo monoclonale umanizzato (di tipo IgG1k) prodotto in cellule ovariche di criceto (CHO) tramite la tecnologia del DNA ricombinante (11). Il farmaco si lega specificamente all'amminoacido *isoleucina-61* presente a livello dell'IL-5R α umano, in prossimità del sito di legame per IL-5 (12). Di conseguenza, il *benralizumab* inibisce l'interazione tra l'IL-5 e l'IL-5R α ed i susseguenti meccanismi di trasduzione del segnale. L'IL-5R α è espressa principalmente su eosinofili e basofili, pertanto il farmaco ne riduce la proliferazione, la maturazione e la migrazione dal midollo osseo al sito di infiammazione (13). *Benralizumab*, inoltre, è caratterizzato da un'elevata affinità per il recettore Fc γ IIIa espresso su cellule effettrici immunitarie, fra cui i *linfociti natural killer* (NK). Tali cellule, attraverso il rilascio di proteine pro-apoptotiche (come *perforina* e *granzyme*) (14), inducono un meccanismo di citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC), provocando l'apoptosi di eosinofili e basofili e riducendo l'infiammazione eosinofila. Attraverso questo duplice meccanismo d'azione, il *benralizumab* è in grado di indurre una notevole deplezione non solo degli eosinofili circolanti, ma anche di quelli presenti nel midollo osseo e nei tessuti infiammati (15). Il farmaco, dunque, agisce attraverso un meccanismo d'azione diverso dai farmaci biologici anti-IL-5, *mepolizumab* e *reslizumab*, i quali legano direttamente l'IL-5 riducendo solo il numero di eosinofili circolanti (16). *Benralizumab* è indicato come terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilo severo non adeguatamente controllato, malgrado l'impiego di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dosi elevate e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA).

TRIALS CLINICI

Molteplici studi clinici di fase I, II e III hanno dimostrato l'efficacia e la buona tollerabilità di *benralizumab* in pazienti con asma eosinofilo. Per quanto riguarda il trattamento biologico aggiuntivo per l'asma eosinofilo grave, i risultati positivi di numerosi studi clinici di fase III hanno fornito prove molto solide che hanno consentito al *benralizumab* di ottenere recentemente l'approvazione da parte della *Food and Drug Administration* (FDA). In particolare, il programma **WINDWARD** consistente in 6 studi di fase III (**SIROCCO**, **CALIMA**, **ZONDA**, **BORA**, e **BISE**), progettati per valutare l'efficacia e la sicurezza di *benralizumab* in ampie popolazioni di pazienti asmatici gravi (17).

Tra i 2.681 pazienti trattati con alte dosi di ICS/LABA e arruolati nello studio **SIROCCO**, 1.205 soggetti hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati randomizzati a ricevere per 48 settimane uno dei tre trattamenti sottocutanei aggiuntivi, secondo lo schema seguente; 407 partecipanti sono stati assegnati al gruppo placebo; 400 pazienti hanno ricevuto 30 mg di *benralizumab* ogni 4 settimane (Q4W); 398 soggetti asmatici sono stati trattati con 30 mg di *benralizumab* ogni 8 settimane (Q8W) (18). Rispetto al placebo, alla 48° settimana, i tassi annuali di esacerbazione dell'asma si sono ridotti, rispettivamente, del 45% e del 51% nei gruppi Q4W e Q8W con ≥ 300 eosinofili nel sangue/ μL . È interessante notare che il tasso di esacerbazione annuale è diminuito del 17%-30% nei pazienti con < 300 eosinofili nel sangue/ μL . Inoltre, rispetto al placebo, alla 48° settimana, entrambi i dosaggi di *benralizumab* hanno migliorato significativamente il FEV1 (*volume espiratorio massimo nel primo secondo*) pre-broncodilatatore, i cui aumenti medi rispetto al basale erano, rispettivamente, di 106 e 159 ml nei regimi Q4W e Q8W. Tuttavia, i sintomi dell'asma sono migliorati solo nel gruppo Q8W. Gli eventi avversi osservati più frequentemente includevano il peggioramento dell'asma (verificatosi nel 13% dei pazienti trattati con *benralizumab* e nel 19% dei soggetti con placebo) e rinofaringite (rilevata nel 12% dei pazienti appartenenti ad entrambi i gruppi).

Analogamente allo studio **SIROCCO**, lo studio **CALIMA** ha arruolato pazienti asmatici non controllati con dosi medio-alte di ICS/LABA, che avevano manifestato due o più riacutizzazioni durante l'anno precedente (19). Dei 2.505 soggetti reclutati, 1.306 sono stati randomizzati secondo gli stessi criteri dello studio **SIROCCO**. Pertanto, per 56 settimane, 440 pazienti sono stati trattati con placebo, mentre 425 e 441 partecipanti hanno ricevuto iniezioni sottocutanee di 30 mg di *benralizumab*, rispettivamente, ogni 4 e ogni 8 settimane. Rispetto al placebo, i regimi Q4W e Q8W hanno significativamente ridotto i tassi annuali di riacutizzazioni asmatiche, rispettivamente, del 36% e del 28%. Inoltre, in pazienti con ≥ 300 eosinofili nel sangue/ μL , i programmi Q4W e Q8W hanno provocato aumenti medi del FEV1 pre-broncodilatatore, rispettivamente, di 125 e 116 mL. Gli eventi avversi più comunemente osservati sono stati nasofaringite (21% nel sottogruppo Q4W, 18% nel regime Q8W e 21% nel braccio placebo) e peggioramento dell'asma (14% nel regime Q4W, 11% nel sottogruppo Q8W e 15 % nel braccio placebo).

L'obiettivo principale dello studio **ZONDA** è stato quello di valutare, in pazienti con asma grave, l'effetto risparmio di *benralizumab* sull'assunzione di corticosteroidi orali (20). 220 soggetti sono stati randomizzati a ricevere per via sottocutanea, per 28 settimane, il placebo oppure 30 mg di *benralizumab*, ogni 4 o ogni 8 settimane. Rispetto al basale, le dosi finali medie di corticosteroidi orali sono diminuite del 75% e del 25% nei gruppi trattati, rispettivamente, con *benralizumab* e placebo. Inoltre, rispetto al placebo, i tassi annuali di esacerbazione dell'asma sono stati ridotti del 55% nel sottogruppo di *benralizumab* Q4W e del 70% nel regime Q8W. Per quanto riguarda il FEV₁, non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi trattati

con *benralizumab* ed il gruppo placebo. *Benralizumab* ed il placebo hanno indotto, anche, modelli simili di eventi avversi per lo più caratterizzati da rinosfaringite, peggioramento dell'asma e bronchite.

Lo studio **BORA** (NCT02258542) sta valutando il profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco in pazienti asmatici in trattamento con combinazioni di ICS/LABA, che hanno già completato uno dei precedenti tre studi (**SIROCCO**, **CALIMA** o **ZONDA**). I soggetti arruolati che completeranno almeno 16 settimane di studio, senza superare le 40 settimane, avranno la possibilità di partecipare ad un ulteriore trial di sicurezza in estensione e saranno monitorati per altri 2 anni.

Lo studio **BISE** è stato completato da 211 pazienti con asma persistente da lieve a moderato, trattati con dosaggi di ICS bassi e medi, ed assegnati in modo casuale a ricevere iniezioni sottocutanee di placebo o 30 mg di *benralizumab* (Q4W) per 12 settimane (21). Rispetto al placebo alla 12° settimana, un aumento di 80 ml di FEV₁ pre-broncodilatatore è stato riscontrato in soggetti trattati con *benralizumab*. Le variazioni di FEV₁ non erano diverse tra sottogruppi di pazienti che presentavano, al basale, un numero di eosinofili nel sangue maggiore o inferiore di 300/μL. Ad ogni modo, nel gruppo trattato con *benralizumab* alla 12° settimana, la conta mediana degli eosinofili nel sangue è risultata essere di 0 cellule/μL (range: 0-110); mentre, nel gruppo placebo la conta mediana era di 230 eosinofili nel sangue/μL (range: 30-1.000); la deplezione *benralizumab*-dipendente di eosinofili nel sangue è durata fino alla 20° settimana. Per i pazienti assegnati ad entrambi i gruppi, sono stati riportati casi simili di eventi avversi, comprendenti principalmente rinosfaringite, infezioni del tratto respiratorio superiore, peggioramento dell'asma e cefalea.

Oltre al programma WINDWARD, altri studi di Fase III (ancora in corso) includono SOLANA, ANDHI e MIRACLE.

Lo studio **SOLANA** sta attualmente valutando, in pazienti con asma eosinofilo grave, gli effetti di *benralizumab* sul controllo dei sintomi, sulla funzionalità polmonare, sul numero di eosinofili nel sangue e sulla qualità della vita.

Lo studio **ANDHI** è stato progettato per indagare, in soggetti con grave asma eosinofilo, l'impatto di *benralizumab* sul tasso delle esacerbazioni asmatiche, nonché sulla funzionalità polmonare e sulla qualità della vita. Inoltre, un sottogruppo di partecipanti a questo studio sarà sottoposto a valutazione per alcune importanti comorbidità asmatiche, tra cui la rinosinusite cronica e la poliposi nasale.

Lo studio **MIRACLE** ha lo scopo principale di studiare, in pazienti con asma incontrollato grave in trattamento con dosi medio-alte di combinazioni di ICS/LABA, gli effetti di *benralizumab* sul tasso annuale di esacerbazioni asmatiche.

CONCLUSIONI

In virtù del ruolo centrale svolto dall'IL-5 nel promuovere e prolungare l'infiammazione eosinofila, questa citochina e il suo recettore rappresentano importanti bersagli molecolari nei trattamenti biologici aggiuntivi per l'asma allergico grave. All'interno di tale contesto, a causa del suo peculiare meccanismo d'azione, *benralizumab* può risultare potenzialmente più efficace degli anticorpi monoclonali anti-IL-5 nell'indurre la deplezione di eosinofili. In effetti, la deplezione di eosinofili da parte di *benralizumab* è associata ad una diminuzione della frequenza delle esacerbazioni asmatiche, nonché a miglioramenti rilevanti nello score sintomatologico, nella funzionalità polmonare e nella qualità della vita. Sulla base del suo ottimo profilo di efficacia e sicurezza, derivante da molteplici studi clinici pre-marketing, *benralizumab* sembra possedere tutte le credenziali necessarie per assumere un ruolo importante nella terapia biologica dell'asma eosinofilo severo.

BIBLIOGRAFIA

1. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:879783.
2. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15025.
3. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197:22–37.
4. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major sub-phenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–395.
5. Yanagibashi T, Satoh M, Nagai Y, Koike M, Takatsu K. Allergic diseases: from bench to clinic contribution of the discovery of IL-5. *Cytokine*. 2017; 98:59–70.
6. Pazdrak K, Stafford S, Alam R. The activation of the Jak-STAT 1 signalling pathway by IL-5 in eosinophils. *J Immunol*. 1995;155 :397–402.
7. Pazdrak K, Olszewska-Pazdrak B, Stafford S, Garofalo RP, Alam R. Lyn, Jak2, and Raf-1 kinases are critical for the antiapoptotic effect of interleukin-5, whereas only Raf-1 kinase is essential for eosinophil activation and degranulation. *J Exp Med*. 1998;188(3):421–429.
8. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990; 323:1033–1039.
9. Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, et al. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):712–737.
10. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(12):958–972.
11. Koike M, Nakamura K, Furuya A, Iida A, Anazawa H, Takatsu K, Hanai N. Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity. *Hum Antibodies*. 2009;18(1–2):17–27.
12. Ishino T, Pasut G, Scibek J, Chaiken I. Kinetic interaction analysis of human interleukin 5 receptor mutants reveals a unique binding topology and charge distribution for cytokine recognition. *J Biol Chem*. 2004; 279:9547–9556.
13. Shields RL, Lai J, Keck R, et al. Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to FcγRIII and antibody-dependent cellular toxicity. *J Biol Chem*. 2002;277(30):26733–26740.
14. Busse WW, Katial R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor α antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;1237–1244.
15. Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, et al. The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharide shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem*. 2003; 278(5):3466–3473.
16. Kupczyk M, Kuna P. Benralizumab: an anti-IL-5 receptor α monoclonal antibody in the treatment of asthma. *Immunotherapy*. 2018.
17. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug evaluation of benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(9):1007–1013.
18. Bleeker ER, Fitzgerald JM, Chanez P, et al; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for

patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomized, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388:2115–2127.

19. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141.
20. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25): 2448–2458.
21. Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, et al; ZONDA Trial Investigators. Benralizumab for patients with mild to moderate persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):568–576.
22. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug evaluation of benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(9):1007–1013.