1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita
Fasenra 30 mg soluzione per iniezione in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di benralizumab* in 1 mL.

Penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 30 mg di benralizumab* in 1 mL.

*Benralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) tramite la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione (iniezione) in siringa preriempita
Soluzione per iniezione (iniezione) in penna preriempita (Fasenra Pen)

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo, che può contenere particelle traslucide o di colore da bianco a bianco sporco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Fasenra è indicato come terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilico severo non adeguatamente controllato malgrado l'impiego di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate e β-agonisti a lunga durata d'azione (vedere paragrafo 5.1).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (*Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA)

Fasenra è indicato come trattamento aggiuntivo per pazienti adulti con granulomatosi eosinofila con poliangite recidivante o refrattaria (vedere paragrafo 5.1).

Sindrome ipereosinofila (*Hypereosinophilic syndrome,* HES)

Fasenra è indicato come trattamento aggiuntivo per pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con peso corporeo di almeno 35 kg con sindrome ipereosinofila non adeguatamente controllata in assenza di una causa secondaria non ematologica identificabile (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Fasenra deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per le quali è indicato benralizumab (vedere paragrafo 4.1).

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea ed informazioni riguardo ai segni e sintomi delle reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4), i pazienti senza storia nota di anafilassi o coloro che se ne prendono cura possono somministrare Fasenra se il loro medico lo ritiene opportuno, con follow-up medico se necessario. L'autosomministrazione deve essere considerata solo in pazienti che hanno già esperienza con il trattamento con Fasenra.

Posologia

Fasenra è destinato a un trattamento a lungo termine. La decisione di proseguire la terapia deve essere presa almeno con cadenza annuale in base alla gravità della malattia, al livello di controllo della malattia e alla conta ematica degli eosinofili.

Asma
La dose raccomandata di benralizumab è 30 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea ogni 4 settimane, per le prime 3 dosi, e successivamente ogni 8 settimane.

EGPA
La dose raccomandata di benralizumab è di 30 mg per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

I pazienti che sviluppano manifestazioni di EGPA pericolose per la vita devono essere valutati in funzione della necessità di continuare la terapia, poiché Fasenra non è stato studiato in questa popolazione.

HES
La dose raccomandata di benralizumab per pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con peso corporeo di almeno 35 kg è di 30 mg per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

I pazienti che sviluppano manifestazioni di HES pericolose per la vita devono essere valutati in funzione della necessità di continuare la terapia, poiché Fasenra non è stato studiato in questa popolazione.

Dose dimenticata
Se un'iniezione non viene effettuata nella data prevista, la somministrazione deve riprendere al più presto con il regime indicato; non deve essere somministrata una dose doppia.

Pazienti anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Fasenra nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con asma non sono state stabilite. I dati al momento limitati per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni e i dati per gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

La sicurezza e l'efficacia di Fasenra nei bambini di età inferiore a 6 anni con asma non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

La sicurezza e l'efficacia di Fasenra nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni affetti da EGPA non sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di Fasenra nei bambini di età inferiore a 12 anni con HES non sono state stabilite.

La sicurezza di Fasenra nei pazienti adolescenti (di età compresa tra i 12 e i 17 anni) con peso corporeo inferiore a 35 kg non è stata stabilita. Non è possibile fornire raccomandazioni sulla posologia per questo sottogruppo.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Fasenra deve essere somministrato nella coscia o nell'addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico. Se l'operatore sanitario o la persona che assiste somministra l'iniezione è possibile utilizzare anche la parte superiore del braccio. Non deve essere iniettato in zone in cui la cute è sensibile, contusa, eritematosa o indurita.

Le istruzioni complete per la somministrazione mediante siringa preriempita/penna preriempita sono riportate nelle 'Istruzioni per l'uso'.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, è necessario registrare chiaramente il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato.

Esacerbazioni asmatiche

Fasenra non deve essere usato per il trattamento di esacerbazioni acute di asma.

I pazienti devono essere informati della necessità di consultare il medico in caso di persistenza di asma non controllato o peggioramento dopo l'inizio del trattamento.

Corticosteroidi

Si sconsiglia l'interruzione brusca del trattamento con corticosteroidi dopo l'inizio della terapia con Fasenra. La riduzione delle dosi di corticosteroidi, se opportuna, deve essere graduale ed effettuata sotto la supervisione di un medico.

Reazioni di ipersensibilità

In seguito alla somministrazione di benralizumab (vedere paragrafo 4.8) sono insorte reazioni sistemiche acute incluse reazioni anafilattiche e di ipersensibilità (ad esempio orticaria, orticaria papulosa, eruzione cutanea). Queste reazioni possono comparire generalmente entro alcune ore dalla somministrazione, ma in alcuni casi hanno un esordio ritardato (entro alcuni giorni).

Una storia di anafilassi non correlata a benralizumab può essere un fattore di rischio per l'anafilassi in seguito alla somministrazione di Fasenra (vedere paragrafo 4.3). In accordo con la pratica clinica, i pazienti devono essere monitorati per un tempo sufficiente dopo la somministrazione di Fasenra.

In caso di comparsa di una reazione di ipersensibilità, il trattamento con Fasenra deve essere interrotto permanentemente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Infezioni parassitarie (causate da Elminti)

Gli eosinofili possono essere coinvolti nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. I pazienti con note infezioni da elminti sono stati esclusi dalla partecipazione agli studi clinici. Non è noto se benralizumab possa influenzare la risposta di un paziente a infezioni da elminti.

I pazienti con infezioni da elminti preesistenti devono essere trattati prima di iniziare la terapia con benralizumab. Se i pazienti contraggono un'infezione durante il trattamento e non rispondono alla terapia antielmintica, la terapia con benralizumab deve essere interrotta fino alla risoluzione dell'infezione.

EGPA pericolosa per l'organo o pericolosa per la vita

Fasenra non è stato studiato in pazienti con manifestazioni attive di EGPA pericolose per l'organo o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.2).

HES pericolosa per la vita

Fasenra non è stato studiato in pazienti con manifestazioni attive di HES pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.2).

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,06 mg di polisorbato 20 in ciascuna dose da 30 mg (1 mL). I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto su 103 pazienti di età compresa tra i 12 e i 21 anni, con asma severo, la risposta immunitaria umorale indotta dal vaccino del virus influenzale stagionale non sembra essere influenzata dal trattamento con benralizumab. Non è previsto alcun effetto di benralizumab sui parametri farmacocinetici di medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2).

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso e i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella *clearance* di benralizumab. Non sono emerse evidenze a conferma dell'espressione di IL-5Rα sugli epatociti. La deplezione di eosinofili non causa alterazioni sistemiche croniche di citochine proinfiammatorie.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di benralizumab in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gli anticorpi monoclonali, come benralizumab, sono trasportati attraverso la placenta linearmente con la progressione della gravidanza; pertanto, la potenziale esposizione del feto è probabilmente superiore durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Fasenra durante la gravidanza. La somministrazione di questo medicinale in donne in gravidanza deve essere presa in considerazione soltanto se il beneficio previsto per la madre è superiore a qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se benralizumab o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno o animale. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Fasenra tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati sulla fertilità nell'uomo. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti avversi del trattamento con benralizumab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fasenra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di benralizumab nell'asma, nell'EGPA e nell'HES è simile.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente durante il trattamento dell'asma sono la cefalea (8%) e la faringite (3%). La reazione avversa più comunemente segnalata nell'EGPA (17%) e nell'HES (16%) è la cefalea. Sono stati riportati casi di reazione anafilattica di varia severità per benralizumab.

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse con benralizumab sono state riportate durante gli studi clinici nell'asma, nell'EGPA e nell'HES dall'esperienza post-marketing.
La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono indicate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Infezioni ed infestazioni	Faringite[a]	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità[b] Reazioni anafilattiche	Comune Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea[c]	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Reazione in sede di iniezione[d]	Comune

a. Faringite incluse: 'Faringite', 'Faringite batterica', 'Faringite virale', 'Faringite streptococcica'.
b. Reazioni di ipersensibilità incluse: 'Orticaria', 'Orticaria papulosa' ed 'Eruzione cutanea'. Per esempi delle manifestazioni associate riportate e una descrizione del tempo all'esordio, vedere paragrafo 4.4.
c. Molto comune negli studi clinici su EGPA e HES.
d. Vedere 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate'.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione
Nel corso degli studi clinici sull'asma controllati versus placebo sono insorte reazioni in sede di iniezione (es. dolore, eritema, prurito, papule) nel 2,2% dei pazienti trattati con la dose raccomandata di benralizumab, in confronto all'1,9% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Gli eventi sono stati di natura transitoria.

Sicurezza a lungo termine

In uno studio di estensione di 56 settimane (studio 4) in pazienti con asma provenienti dagli studi 1, 2 e 3, 842 pazienti sono stati trattati con Fasenra alla dose raccomandata e sono rimasti nello studio. Il profilo generale di sicurezza era simile agli studi sull'asma sopra descritti. Inoltre, in uno studio in aperto di estensione sulla sicurezza (studio 5) in pazienti con asma da studi precedenti, 226 pazienti sono stati trattati con Fasenra alla dose raccomandata per un massimo di 43 mesi. Combinato con il periodo di trattamento negli studi precedenti, questo corrisponde a un follow-up mediano di 3,4 anni (*range* 8,5 mesi - 5,3 anni). Il profilo di sicurezza durante questo periodo di follow-up è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di Fasenra.

Popolazione pediatrica

Asma
I dati per i pazienti pediatrici sono limitati. 108 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma sono stati arruolati negli studi di fase 3 (studio 1: n=53, studio 2: n=55). Di questi, 46 hanno ricevuto placebo, 40 hanno ricevuto benralizumab per 3 dosi ogni 4 settimane e successivamente ogni 8 settimane, e 22 hanno ricevuto benralizumab ogni 4 settimane. I pazienti adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni (n=86) degli studi 1 e 2 hanno continuato il trattamento con benralizumab nello studio 4 per un massimo di 108 settimane. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione di adolescenti erano simili a quelli negli adulti.

In uno studio di farmacocinetica e farmacodinamica in aperto, non controllato, della durata di 48 settimane in un numero limitato di pazienti pediatrici (n=28) con asma severo non controllato, il profilo di sicurezza per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni era simile a quello della popolazione adulta e adolescente (vedere paragrafo 4.2).

HES
Nello studio di fase 3 sono stati arruolati quattro adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da HES. Di questi, 3 hanno ricevuto benralizumab e 1 ha ricevuto placebo ogni 4 settimane. Rispetto al profilo di sicurezza stabilito, nello studio sull'HES non sono state identificate nuove reazioni avverse nei 3 adolescenti trattati con benralizumab.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito di studi clinici, dosi fino a 200 mg sono state somministrate per via sottocutanea a pazienti affetti da asma eosinofilico, senza riscontrare evidenze di tossicità correlate alla dose.

Non esiste alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio di benralizumab. In tale caso, il paziente deve essere sottoposto a una terapia di supporto e a un monitoraggio appropriato, a seconda delle necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03DX10

Meccanismo d'azione

Benralizumab è un anticorpo monoclonale anti-eosinofilico afucosilato umanizzato (IgG1, kappa). Si lega specificamente alla subunità alfa del recettore umano per l'interleuchina 5 (IL-5Rα). Il recettore IL-5 è espresso specificamente sulla superficie di eosinofili e basofili. L'assenza di fucosio nel dominio Fc di benralizumab determina alta affinità per recettori FcγRIII su cellule effettrici immunitarie, fra cui cellule natural killer (NK). Questo effetto provoca l'apoptosi di eosinofili e basofili mediante una citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) potenziata, che riduce l'infiammazione eosinofilica.

Effetti farmacodinamici

Effetto sugli eosinofili presenti nel sangue
Nei pazienti con asma, il trattamento con benralizumab causa una deplezione quasi totale degli eosinofili nel sangue entro 24 ore dalla somministrazione della prima dose, che è mantenuta per tutta la durata del trattamento. La deplezione degli eosinofili nel sangue è associata a una riduzione delle proteine granulari eosinofile presenti nel siero, della neurotossina derivata dagli eosinofili [EDN] e della proteina cationica eosinofila [ECP], e a una diminuzione dei basofili nel sangue.

Nei pazienti con EGPA, la deplezione degli eosinofili ematici era coerente con l'effetto osservato negli studi sull'asma. La deplezione degli eosinofili ematici è stata osservata al primo punto temporale osservato, a 1 Settimana di trattamento, ed è stata mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 52 settimane.

Nei pazienti con HES, la deplezione degli eosinofili ematici era coerente con l'effetto osservato negli studi sull'asma e sull'EGPA. La deplezione degli eosinofili ematici è stata osservata al primo punto temporale osservato (Settimana 4) ed è stata mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane.

Effetto sugli eosinofili presenti nella mucosa delle vie respiratorie
L'effetto di benralizumab sugli eosinofili presenti nella mucosa delle vie respiratorie in pazienti asmatici con conte elevate degli eosinofili nell'espettorato (almeno 2,5%) è stato valutato nell'ambito di uno studio clinico di fase 1 randomizzato, controllato versus placebo, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, condotto con 100 o 200 mg di benralizumab somministrati per via sottocutanea. In questo studio clinico, è stata rilevata una diminuzione mediana degli eosinofili presenti nella mucosa delle vie respiratorie pari al 96% a partire dalla visita basale nel gruppo di trattamento con benralizumab, in confronto a una riduzione del 47% nel gruppo placebo (p=0,039).

Efficacia clinica

Asma

L'efficacia di benralizumab è stata valutata in 3 studi clinici randomizzati, controllati versus placebo, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 28-56 settimane, condotti in pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni.

In questi studi clinici, benralizumab è stato somministrato a una dose di 30 mg una volta ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 4 o 8 settimane come terapia aggiuntiva al trattamento di base ed è stato valutato in confronto al placebo.

Nei due studi clinici sulle esacerbazioni, SIROCCO (studio 1) e CALIMA (studio 2), sono stati arruolati in totale 2 510 pazienti affetti da asma severo non controllato, di cui 64% donne, con un'età media di 49 anni. I pazienti avevano un'anamnesi positiva per 2 o più esacerbazioni asmatiche che hanno richiesto il trattamento con corticosteroidi orali o sistemici (media di 3) nel corso dei precedenti 12 mesi, un punteggio dell'*Asthma Control Questionnaire-6* (ACQ-6) pari o superiore a 1,5 allo *screening* e ridotta funzionalità polmonare alla visita basale (volume espiratorio massimo in 1 secondo [FEV_1] medio predetto prima dell'uso del broncodilatatore del 57,5%)malgrado il trattamento regolare con alte dosi di corticosteroidi inalatori (ICS) (studio 1) o con dosi medie o alte di ICS (studio 2) e un β-agonista a lunga durata d'azione (LABA); almeno un ulteriore medicinale di controllo è stato somministrato rispettivamente nel 51% e 41% di questi pazienti.

Nello studio sulla riduzione delle dosi dei corticosteroidi orali (OCS) ZONDA (studio 3) sono stati arruolati in totale 220 pazienti asmatici (61% donne; età media pari a 51 anni); erano sottoposti a un trattamento giornaliero con OCS (8-40 mg al giorno; mediana di 10 mg) in aggiunta all'uso regolare di alte dosi di ICS e LABA in associazione con almeno un ulteriore medicinale di controllo per mantenere il controllo dell'asma nel 53% dei casi. Questo studio prevedeva un periodo di *run-in* di 8 settimane durante il quale l'OCS è stato titolato fino alla dose minima efficace senza perdere il controllo dell'asma. I pazienti avevano conte ematiche degli eosinofili ≥150 cellule/μL e un'anamnesi positiva per almeno un'esacerbazione nel corso dei precedenti 12 mesi.

Benché negli studi 1, 2 e 3 siano stati valutati 2 regimi posologici, il regime di dosaggio raccomandato prevede la somministrazione di benralizumab ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 8 settimane (vedere paragrafo 4.2), dato che non è stato ottenuto alcun beneficio supplementare da una somministrazione più frequente. I risultati riportati di seguito sono relativi al regime di dosaggio raccomandato.

Studi clinici sulle esacerbazioni

L'*endpoint* primario era il tasso annuo di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative in pazienti con conte ematiche basali degli eosinofili ≥300 cellule/μL che stavano assumendo alte dosi di ICS e LABA. L'esacerbazione asmatica clinicamente significativa è stata definita come un peggioramento dell'asma che ha richiesto l'uso di corticosteroidi orali/sistemici per almeno 3 giorni e/o visite al pronto soccorso che hanno comportato l'impiego di corticosteroidi orali/sistemici e/o il ricovero in ospedale. Per i pazienti sottoposti alla terapia di mantenimento con OCS, è stato definito un aumento temporaneo delle dosi fisse di corticosteroidi orali/sistemici per almeno 3 giorni o una singola dose di corticosteroidi somministrata tramite iniezione depot.

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con benralizumab hanno evidenziato riduzioni significative dei tassi annui di esacerbazione, in confronto al placebo, nei soggetti con conta ematica degli eosinofili ≥300 cellule/μL. Inoltre, la variazione del FEV_1 medio a partire dalla visita basale ha mostrato benefici già dopo 4 settimane ed è stata mantenuta fino alla fine del trattamento (Tabella 2).

Sono state riscontrate riduzioni dei tassi di esacerbazione a prescindere dalla conta basale degli eosinofili; tuttavia, conte basali crescenti degli eosinofili sono state identificate come un potenziale fattore predittivo di una risposta migliore al trattamento, in particolare per FEV_1.

Tabella 2. Risultati relativi al tasso annuo di esacerbazioni e alla funzione polmonare al termine del trattamento degli studi 1 e 2 in base alla conta degli eosinofili

	Studio 1		**Studio 2**	
	Benralizumab	**Placebo**	**Benralizumab**	**Placebo**
Conta ematica degli eosinofili ≥300 cellule/µL[a]	n=267	n=267	n=239	n=248
Esacerbazioni clinicamente significative				
Tasso	0,74	1,52	0,73	1,01
Differenza	-0,78		-0,29	
Rate ratio (IC 95%)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)	
Valore di p	<0,001		0,019	
FEV_1 prima dell'uso del broncodilatatore (L)				
Media basale	1,660	1,654	1,758	1,815
Miglioramento dal basale	0,398	0,239	0,330	0,215
Differenza (IC 95%)	0,159 (0,068; 0,249)		0,116 (0,028; 0,204)	
Valore di p	0,001		0,010	
Conta ematica degli eosinofili <300 cellule/µL[b]	n=131	n=140	n=125	n=122
Esacerbazioni clinicamente significative				
Tasso	1,11	1,34	0,83	1,38
Differenza	-0,23		-0,55	
Rate ratio (IC 95%)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)	
FEV_1 prima dell'uso del broncodilatatore (L)				
Variazione media	0,248	0,145	0,140	0,156
Differenza (IC 95%)	0,102 (-0,003; 0,208)		-0,015 (-0,127; 0,096)	

a. Popolazione *intent-to-treat* (pazienti trattati con alte dosi di ICS e conte ematiche degli eosinofili ≥300 cellule/µL).

b. Potenza insufficiente per rilevare una differenza di trattamento nei pazienti con conte ematiche degli eosinofili <300 cellule/µL.

Negli studi 1 e 2 combinati è stata riscontrata una riduzione numericamente superiore del tasso di esacerbazioni e miglioramenti superiori di FEV_1 con conte ematiche basali crescenti degli eosinofili.

Il tasso di esacerbazioni che hanno comportato il ricovero in ospedale e/o visite al pronto soccorso per i pazienti trattati con benralizumab, in confronto al placebo, era 0,09 *versus* 0,25 nello studio 1 (rate ratio: 0,37; IC 95%: 0,20;0,67; p≤0,001) e 0,12 *versus* 0,10 nello studio 2 (rate ratio: 1,23; IC 95%: 0,64-2,35; p=0,538). Nello studio 2 è stato registrato un numero troppo esiguo di eventi nel braccio di trattamento con placebo per poter trarre conclusioni sulle esacerbazioni che hanno richiesto il ricovero in ospedale o visite al pronto soccorso.

In entrambi gli studi clinici 1 e 2, i pazienti trattati con benralizumab hanno evidenziato riduzioni statisticamente significative dei sintomi dell'asma (*Total Asthma Score*), in confronto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo. Un miglioramento simile, a favore dell'impiego di benralizumab, è stato riscontrato nei questionari ACQ-6 e *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older* (AQLQ(S)+12) (Tabella 3).

Tabella 3. Differenza di trattamento in termini di variazione media dei punteggi totali relativi ai sintomi dell'asma a partire dalla visita basale, ACQ-6 e AQLQ(s)+12 alla fine del trattamento - Pazienti in trattamento con alte dosi di ICS e conte ematiche degli eosinofili ≥300 cellule/µL

	Studio 1		Studio 2	
	Benralizumab (n[a]=267)	**Placebo (n[a]=267)**	**Benralizumab (n[a]=239)**	**Placebo (n[a]=248)**
Punteggio totale dei sintomi dell'asma[b]				
Media basale	2,68	2,74	2,76	2,71
Miglioramento dal basale	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Differenza (IC 95%)	-0,25 (-0,45; -0,06)		-0,23 (-0,43; -0,04)	
Valore di p	0,012		0,019	
ACQ-6				
Media basale	2,81	2,90	2,80	2,75
Miglioramento dal basale	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Differenza (IC 95%)	-0,29 (-0,48; -0,10)		-0,25 (-0,44; -0,07)	
AQLQ(S)+12				
Media basale	3,93	3,87	3,87	3,93
Miglioramento dal basale	1,56	1,26	1,56	1,31
Differenza (IC 95%)	0,30 (0,10; 0,50)		0,24 (0,04; 0,45)	

a. Il numero di pazienti (n) varia leggermente a causa del numero di soggetti i cui dati erano disponibili per ogni variabile. I risultati riportati sono basati sugli ultimi dati disponibili per ogni variabile.

b. Scala di valutazione dei sintomi dell'asma: punteggio totale da 0 (minimo) a 6 (massimo); punteggi relativi ai sintomi diurni e notturni dell'asma da 0 (minimo) a 3 (massimo). I singoli punteggi diurni e notturni erano simili.

Analisi di sottogruppi in base all'anamnesi positiva per esacerbazioni precedenti
Le analisi di sottogruppi degli studi clinici 1 e 2 hanno identificato pazienti con un'anamnesi positiva per un numero maggiore di esacerbazioni precedenti come un potenziale fattore predittivo di una risposta migliore al trattamento. Quando vengono considerati da soli o in combinazione con la conta ematica basale degli eosinofili, questi fattori consentono inoltre di identificare i soggetti che possono ottenere una risposta superiore dal trattamento con benralizumab (Tabella 4).

Tabella 4. Tasso di esacerbazioni e funzionalità polmonare (FEV_1) alla fine del trattamento in base al numero di esacerbazioni insorte nel corso dell'anno precedente. Pazienti in trattamento con alte dosi di ICS e conte ematiche degli eosinofili ≥300 cellule/µL

	Studio 1		Studio 2	
	Benralizumab (N=267)	**Placebo (N=267)**	**Benralizumab (N=239)**	**Placebo (N=248)**
Basale di 2 esacerbazioni				
n	164	149	144	151
Tasso di esacerbazioni	0,57	1,04	0,63	0,62
Differenza	-0,47		0,01	
Rate ratio (IC 95%)	0,55 (0,37; 0,80)		1,01 (0,70; 1,46)	

	Studio 1		Studio 2	
Variazione media di FEV_1 prima del broncodilatatore	0,343	0,230	0,266	0,236
Differenza (IC 95%)	0,113 (-0,002; 0,228)		0,029 (-0,079; 0,137)	
Basale di 3 o più esacerbazioni				
n	103	118	95	97
Tasso di esacerbazioni	0,95	2,23	0,82	1,65
Differenza	-1,28		-0,84	
Rate ratio (IC 95%)	0,43 (0,29; 0,63)		0,49 (0,33; 0,74)	
Variazione media di FEV_1 prima del broncodilatatore	0,486	0,251	0,440	0,174
Differenza (IC 95%)	0,235 (0,088; 0,382)		0,265 (0,115; 0,415)	

Studi sulla riduzione delle dosi di corticosteroidi orali
ZONDA (studio clinico 3), uno studio controllato con placebo, e PONENTE (studio clinico 6), uno studio a braccio singolo, in aperto, hanno valutato l'effetto di benralizumab sulla riduzione dell'uso di OCS come terapia di mantenimento.

Nello studio clinico 3, l'*endpoint* primario era la riduzione in percentuale della dose finale di OCS a partire dalla visita basale nel corso delle settimane 24-28, mantenendo nel contempo il controllo dell'asma. Nella Tabella 5 sono riassunti i risultati dello studio 3.

Tabella 5. Effetto di benralizumab sulla riduzione delle dosi di OCS nello studio 3

	Benralizumab (n=73)	**Placebo (n=75)**
Test della somma dei ranghi di Wilcoxon (metodo di analisi primaria)		
Riduzione % mediana della dose giornaliera di OCS a partire dal basale (IC 95%)	75 (60; 88)	25 (0; 33)
Valore di p del test della somma dei ranghi di Wilcoxon	<0,001	
Modello a *odds* proporzionali (analisi di sensibilità)		
Riduzione in percentuale di OCS dalla visita basale alla settimana 28		
Riduzione ≥90%	27 (37%)	9 (12%)
Riduzione ≥75%	37 (51%)	15 (20%)
Riduzione ≥50%	48 (66%)	28 (37%)
Riduzione >0%	58 (79%)	40 (53%)
Nessuna variazione o nessuna riduzione di OCS	15 (21%)	35 (47%)
Odds ratio (IC 95%)	4,12 (2,22; 7,63)	
Riduzione della dose giornaliera di OCS a 0 mg/giorno[a]	22 (52%)	8 (19%)
Odds ratio (IC 95%)	4,19 (1,58; 11,12)	
Riduzione della dose giornaliera di OCS a ≤5 mg/giorno	43 (59%)	25 (33%)
Odds ratio (IC 95%)	2,74 (1,41; 5,31)	
Tasso di esacerbazioni	0,54	1,83
Rate ratio (IC 95%)	0,30 (0,17; 0,53)	

	Benralizumab (n=73)	Placebo (n=75)
Tasso di esacerbazioni che hanno richiesto ricovero in ospedale/visita al pronto soccorso	0,02	0,32
Rate ratio (IC 95%)	0,07 (0,01; 0,63)	

[a] Soltanto i pazienti che assumevano una dose basale ottimizzata di OCS pari o inferiore a 12,5 mg avevano i requisiti necessari per ottenere una riduzione della dose di OCS del 100% durante lo studio.

La funzione polmonare, il punteggio relativo ai sintomi dell'asma, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 sono stati valutati anche nello studio clinico 3 e hanno evidenziato risultati simili a quelli conseguiti negli studi clinici 1 e 2.

Lo studio clinico 6 ha arruolato 598 pazienti adulti con asma severo (conta degli eosinofili nel sangue ≥150 cellule/µL in entrata o ≥300 cellule/µL negli ultimi 12 mesi se la conta degli eosinofili nel sangue in entrata era <150 cellule/µL) che erano dipendenti da corticosteroidi orali. Gli endpoint primari erano la proporzione di pazienti che hanno eliminato l'OCS mantenendo il controllo dell'asma e la proporzione di pazienti che hanno raggiunto una dose finale di OCS inferiore o uguale a 5 mg mantenendo il controllo dell'asma e tenendo conto della funzione surrenale. La percentuale di pazienti che ha eliminato l'OCS di mantenimento è stata del 62,9%. La percentuale di pazienti che ha raggiunto una dose di OCS inferiore o uguale a 5 mg (mantenendo il controllo dell'asma e non limitati dalla funzione surrenale) è stata dell'81,9%. Gli effetti sulla riduzione dell'OCS erano simili indipendentemente dalla conta degli eosinofili nel sangue all'inizio dello studio (compresi i pazienti con eosinofili nel sangue <150 cellule/µL) e mantenuti per un periodo aggiuntivo da 24 a 32 settimane. Il tasso di esacerbazione annualizzato nello studio clinico 6 era paragonabile a quello riportato negli studi precedenti.

Studi di estensione a lungo termine

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di benralizumab sono state valutate in uno studio di estensione BORA di fase 3, di 56 settimane (studio 4). Lo studio ha arruolato 2 123 pazienti, 2 037 pazienti adulti e 86 pazienti adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni) dagli studi 1, 2 e 3. Lo studio 4 ha valutato l'effetto a lungo termine di benralizumab sul tasso annuale di esacerbazioni, la funzione polmonare, ACQ-6, AQLQ(S)+12 e il mantenimento della riduzione di OCS ai due regimi di dosaggio studiati negli studi precedenti.

Al regime di dosaggio raccomandato, la riduzione nel tasso annuale di esacerbazioni osservato nei precedenti studi 1 e 2 controllati con placebo (in pazienti con conta ematica basale degli eosinofili ≥300 cellule/µL che stavano assumendo ICS ad alte dosi) è stata mantenuta per il secondo anno di trattamento (Tabella 6). Nei pazienti che hanno ricevuto benralizumab nei precedenti studi 1 e 2, il 73% è stato privo di esacerbazioni nello studio di estensione 4.

Tabella 6. Esacerbazioni su un periodo di trattamento prolungato[a]

	Placebo[b] (N=338)	Benralizumab (N=318)		
	Studio 1 e 2	Studio 1 e 2	Studio 4	Studio 1, 2 e 4[c]
Tasso	1,23	0,65	0,48	0,56

[a.] Pazienti che sono entrati nello studio 4 dai precedenti studi 1 e 2 con una conta ematica basale degli eosinofili ≥300 cellule/µL e che stavano assumendo ICS ad alte dosi.

[b.] I pazienti placebo negli studi 1 e 2 sono inclusi fino alla fine dello studio precedente (Settimana 48 nello studio 1, Settimana 56 nello studio 2).

[c.] Durata totale del trattamento: 104 - 112 settimane.

Un simile mantenimento dell'effetto è stato osservato durante lo studio 4 nella funzione polmonare, ACQ-6 e AQLQ(S)+12 (Tabella 7).

Tabella 7. Variazione dal basale per funzione polmonare, ACQ-6 e AQLQ(S)+12[a]

	Studio 1 e 2 Basale[b]	Studio 1 e 2 EOT[c]	Studio 4 EOT[d]
Pre-broncodilatatore FEV_1 (L)			
n	318	305	290
Media basale (SD)	1 741 (0,621)	--	--
Variazione dal basale (SD) [e]	--	0.343 (0,507)	0,404 (0,555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Media basale (SD)	2,74 (0,90)	--	--
Variazione dal basale (SD) [e]	--	-1,44 (1,13)	-1,47 (1,05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Media basale (SD)	3,90 (0,99)	--	--
Variazione dal basale (SD) [e]	--	1,58 (1,23)	1,61 (1,21)

n= numero di pazienti con dati al time point. SD=deviazione standard.

a. Conta ematica basale degli eosinofili ≥300 cellule/µL e assunzione di ICS ad alte dosi: benralizumab somministrato al regime di dosaggio raccomandato.

b. L'analisi integrata del basale degli Studi 1 e 2 comprende adulti e adolescenti.

c. L'analisi integrata alla fine del trattamento (EOT) dello Studio 1 (Settimana 48) e dello Studio 2 (Settimana 56).

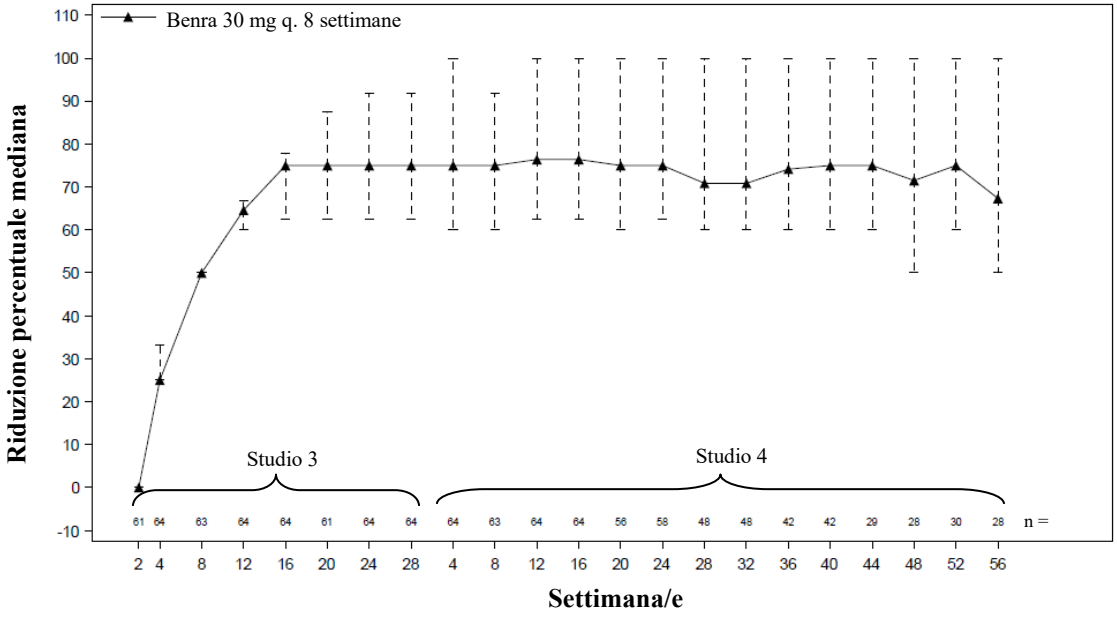
d. La EOT per lo Studio 4 era la Settimana 48 (l'ultimo time point per i dati di adulti e adolescenti).

e. Il basale negli Studi 1 e 2 è precedente al trattamento con benralizumab.

L'efficacia nello Studio 4 è stata anche valutata in pazienti con conta ematica basale degli eosinofili <300 cellule/µL ed era coerente con gli studi 1 e 2.

Il mantenimento della riduzione della dose giornaliera di OCS è stato osservato anche durante lo studio di estensione nei pazienti arruolati dallo Studio 3 (Figura 1).

Figura 1. Riduzioni percentuali mediane dell'OCS giornaliero nel tempo (Studio 3 e 4)[a]



a. Pazienti del precedente Studio 3 che hanno continuato il trattamento con benralizumab nello Studio 4. Ai pazienti è stato permesso di entrare in un secondo studio di estensione dopo un minimo di 8 settimane nello studio 4 senza avere completato il periodo di estensione di 56 settimane.

Nello Studio 5, un secondo studio di estensione sulla sicurezza a lungo termine (vedere paragrafo 4.8), il tasso di esacerbazione annualizzato (0,47) nei pazienti che ricevevano il regime di dosaggio approvato era paragonabile a quello riportato nei precedenti Studi 1, 2 (0,65) e 4 (0,48).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

L'efficacia di benralizumab è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, di non inferiorità, della durata di trattamento di 52 settimane, in pazienti di età pari o superiore a 18 anni con EGPA. Un totale di 140 pazienti è stato randomizzato a ricevere 30 mg di benralizumab o 300 mg di mepolizumab somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti arruolati avevano una storia di malattia recidivante o refrattaria ed erano in terapia stabile con OCS (OCS; da ≥7,5 a ≤50 mg/die di prednisolone/prednisone), con o senza terapia immunosoppressiva stabile (esclusa la ciclofosfamide). La dose giornaliera mediana di OCS basale era di 10 mg e il 36% stava assumendo una terapia immunosoppressiva. La dose di OCS è stata ridotta a discrezione dello sperimentatore. I pazienti con EGPA attiva pericolosa per l'organo o pericolosa per la vita sono stati esclusi dallo studio.

Remissione
L'endpoint primario era la percentuale di soggetti in remissione, definita come Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)=0 (nessuna vasculite attiva) più dose di prednisolone/prednisone ≤ 4 mg/die, sia alla Settimana 36 che alla Settimana 48. Come mostrato nella Tabella 8, benralizumab ha dimostrato la non inferiorità rispetto a mepolizumab per l'endpoint primario. Nella Tabella 8 sono riportati anche i risultati relativi alla durata della remissione e alle componenti della remissione.

Tabella 8. Remissione e componenti della remissione nell'EGPA

	Remissione (OCS≤4 mg/die+ BVAS=0)		**OCS≤4 mg/die**		**BVAS=0**	
	Benra[a] N=70	**Mepo[b] N=70**	**Benra[a] N=70**	**Mepo[b] N=70**	**Benra[a] N=70**	**Mepo[b] N=70**
Pazienti in remissione sia alla Settimana 36 che alla Settimana 48						
Pazienti, n (%)[c]	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
Differenze nel tasso di remissione (%)[c] (IC 95%) (*p*-value)	1,21 (-14,12; 16,53) (0,88)[d]		2,64 (-12,67; 17,95) (0,74)[d, e]		-1,17 (-13,27; 10,94) (0,85)[d, e]	
Durata maturata su 52 settimane, n (%)						
0 settimane[f]	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
da >0 a <12 settimane	13 (19)	10 (14)	11 (16)	12 (17)	0	2 (3)
da 12 a <24 settimane	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
da 24 a <36 settimane	20 (29)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥36 settimane	20 (29)	18 (26)	22 (31)	20 (29)	62 (89)	59 (84)

N=numero di pazienti in analisi.
[a.] Benralizumab (Benra) 30 mg somministrato ogni 4 settimane.
[b.] Mepolizumab (Mepo) 300 mg somministrato ogni 4 settimane.
[c.] Percentuali aggiustate dal modello.
[d.] Utilizzato per test di superiorità.
[e.] Non formalmente testato in una procedura di test di molteplicità pre-specificata.
[f.] Non ha raggiunto la remissione in nessun momento.

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto la remissione entro le prime 24 settimane di trattamento e che sono rimasti in remissione fino alla Settimana 52 è stata del 42% per benralizumab e

del 37% per mepolizumab (differenza nel tasso di risposta del 5,54%; IC 95%: -9,30; 20,37; *p*-value nominale 0,46).

Utilizzando una definizione di remissione alternativa di BVAS=0 più prednisolone/prednisone ≤7,5 mg/die, è stata osservata un'efficacia coerente tra i gruppi per questi endpoint.

I pazienti hanno raggiunto l'endpoint primario di remissione nei sottogruppi con caratteristiche demografiche e basali prespecificate.

Recidiva
L'hazard ratio per il tempo alla prima recidiva (vasculite, asma o sino-nasale) è stato 0,98 (IC 95%: 0,53; 1,82; *p*-value nominale 0,95). La recidiva è stata osservata nel 30% dei pazienti trattati con benralizumab e nel 30% dei pazienti trattati con mepolizumab. Il tasso annualizzato di recidiva è stato pari a 0,50 per i pazienti trattati con benralizumab rispetto a 0,49 per i pazienti trattati con mepolizumab (rate ratio 1,03; IC 95%: 0,56; 1,90; *p*-value nominale 0,93). Le tipologie di recidiva erano coerenti per i pazienti trattati con benralizumab o mepolizumab.

Corticosteroidi orali
La dose media giornaliera di OCS durante le settimane dalla 48 alla 52 è riportata nella Tabella 9. È stata osservata una riduzione del 100% della dose di OCS nel 41% dei pazienti trattati con benralizumab rispetto al 26% di quelli trattati con mepolizumab (differenza 15,69%; IC 95%: 0,67; 30,71; *p*-value nominale 0,04).

Tabella 9. Dose media giornaliera di corticosteroidi orali durante le settimane da 48 a 52 nell'EGPA

	Numero (%) di Pazienti	
	Benralizumab[a] (N=70)	**Mepolizumab[b] (N=70)**
0 mg	29 (41)	19 (27)
da >0 a ≤4,0 mg	19 (27)	30 (43)
da >4,0 a ≤7,5 mg	15 (21)	13 (19)
>7,5 mg	7 (10)	8 (11)

N=numero di pazienti in analisi.
a. Benralizumab 30 mg somministrato ogni 4 settimane.
b. Mepolizumab 300 mg somministrato ogni 4 settimane.

Questionario di controllo dell'asma-6 (ACQ-6)
La variazione media dell'ACQ-6 rispetto al basale è stata -0,57 per benralizumab rispetto a -0,61 per mepolizumab (differenza 0,05; IC 95%: -0,18; 0,27; *p*-value nominale 0,67).

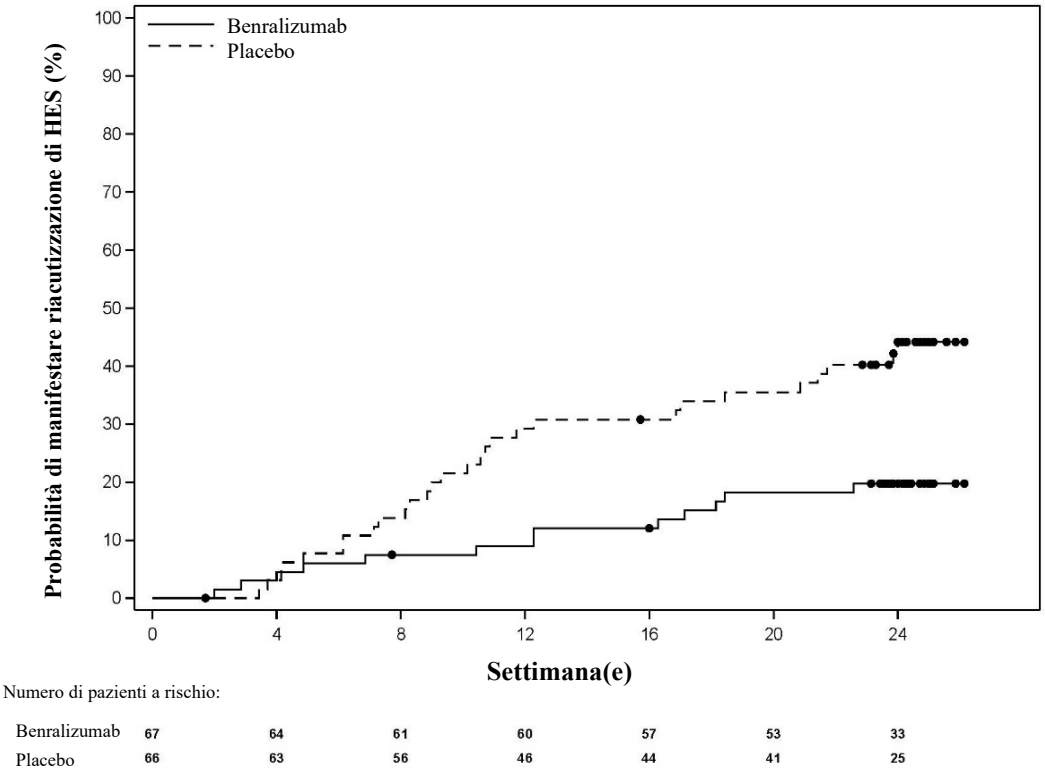
Sindrome ipereosinofila (HES)

L'efficacia di benralizumab è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, con durata del trattamento di 24 settimane, in pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da HES (senza una causa secondaria non ematologica identificabile). Hanno ricevuto il trattamento randomizzato un totale di 133 pazienti (129 adulti e 4 adolescenti) che avevano segni o sintomi di riacutizzazione di HES o avevano manifestato almeno due riacutizzazioni di HES negli ultimi 12 mesi. Allo screening, i pazienti presentavano una conta di eosinofili nel sangue ≥ 1 000 cellule/µL e una terapia stabile per HES da almeno 4 settimane. La terapia per HES includeva OCS, terapia immunosoppressiva/citotossica o altre terapie sintomatiche associate a HES. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con manifestazioni attive potenzialmente letali di HES, o che erano positivi alla chinasi FIP1L1-PDGFRA. I pazienti sono stati randomizzati a benralizumab 30 mg o placebo somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane, continuando nel contempo la loro terapia

stabile per HES. Tutti i pazienti randomizzati hanno dimostrato una risposta ai corticosteroidi (conta ematica degli eosinofili < 1 000 cellule/µL) a un trattamento con OCS di 2 giorni durante lo screening. Sono stati inclusi nello studio tre pazienti classificati come affetti da EGPA/HES in sovrapposizione.

L'endpoint primario era il tempo alla prima riacutizzazione di HES, definito come manifestazione clinica di HES o anomalia di laboratorio che determinava un aumento o aggiunta di OCS di 10 mg/giorno o più per almeno 2 giorni oppure un aumento o aggiunta di nuova terapia citotossica e/o immunosoppressiva o ricovero ospedaliero. Il trattamento con benralizumab ha ritardato il tempo alla prima riacutizzazione di HES (Figura 2) e ha determinato una riduzione significativa del 65% del rischio di prima riacutizzazione nel corso del periodo di trattamento rispetto a placebo (HR: 0,35; IC al 95%: 0,18 - 0,69; p= 0,0024). Inoltre, durante il periodo di trattamento di 24 settimane, una percentuale maggiore di pazienti trattati con benralizumab è rimasta libera da riacutizzazioni (81% rispetto al 58% trattato con placebo) e un numero inferiore di pazienti ha manifestato riacutizzazioni di HES con conseguente aumento degli OCS con benralizumab (12 [18%]) rispetto a placebo (28 [42%]).

Figura 2. Curva di Kaplan Meier per il tempo alla prima riacutizzazione di HES rispetto a placebo



I principali endpoint secondari erano la percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione di HES durante il periodo di trattamento, il tasso di riacutizzazioni di HES, il tempo alla prima recidiva ematologica e la variazione rispetto al basale nella gravità dell'affaticamento (Tabella 10). Tutti gli endpoint secondari principali sono stati statisticamente significativi.

Tabella 10. Principali endpoint di efficacia secondari, studio sulla HES

	Benralizumab[a] (N=67)	**Placebo (N=66)**
Percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione di HES		

	Benralizumab[a] (N=67)	Placebo (N=66)
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione di HES o che si sono ritirati dallo studio[b], n (%)	15 (22)	30 (45)
Odds ratio[c] (IC al 95%)	0,31 (0,14; 0,69)	
p-value	0,003	
% di riduzione relativa (rischio relativo [IC al 95%])	52% (0,48 [0,29; 0,80])	
Tasso di riacutizzazione di HES		
Tasso/anno	0,41	1,23
Rate ratio[c] (IC al 95%)	0,34 (0,18; 0,63)	
p-value	0,0008	
Tempo alla prima recidiva ematologica[d]		
Pazienti con recidiva ematologica, n (%)	5 (7)	39 (59)
Hazard Ratio[c] (IC al 95%)	0,08 (0,03; 0,20)	
p-value	< 0,0001	
Variazione rispetto al basale nella gravità dell'affaticamento in base al PROMIS Affaticamento[e]		
Variazione assoluta rispetto al basale nel T-*score* standardizzato alla Settimana 24, media LS (IC al 95%)	-8,6 (-10,6; -6,6)	-3,9 (-6,0; -1,8)
Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)	-4,7 (-7,6; -1,8)	
p-value	0,0017	

a. Benralizumab 30 mg somministrato ogni 4 settimane.
b. Tutti i pazienti che si sono ritirati dallo studio senza riacutizzazione (placebo, n= 2; benralizumab, n= 2) sono inclusi nell'analisi come se avessero manifestato riacutizzazione.
c. Un rapporto di probabilità, di tasso o di rischio < 1 favorisce benralizumab.
d. La recidiva ematologica è definita come conta degli eosinofili ≥ 1 000 cellule/µL.
e. Scala 7a in forma breve del Sistema Informativo di Misurazione degli esiti riferiti dal paziente (PROMIS) T-*score* standardizzato (intervallo da 29,4 a 83,2). Una riduzione del punteggio indica un miglioramento. Alla quarta settimana è stata osservata una differenza statisticamente significativa a livello nominale nel trattamento della stanchezza tra benralizumab e placebo, che si è mantenuta per tutta la durata dello studio.

Immunogenicità

Nel complesso, una risposta anticorpale anti-farmaco (*Anti-Drug Antibody*, ADA) emergente dal trattamento è insorta in 107 pazienti con asma su 809 (13%) trattati con benralizumab secondo il regime posologico raccomandato durante il periodo di trattamento di 48-56 settimane degli studi clinici sulle esacerbazioni di fase 3 controllati con placebo. Nella maggior parte dei casi, gli anticorpi erano neutralizzanti e persistenti. Gli anticorpi anti-benralizumab sono stati associati a un aumento della *clearance* di benralizumab e ad un incremento dei livelli ematici degli eosinofili nei pazienti con alti titoli ADA, in confronto ai soggetti negativi per gli anticorpi; in rari casi, i livelli ematici degli eosinofili sono tornati ai livelli osservati prima del trattamento. Sulla base dell'attuale *follow-up* del paziente non sono emerse evidenze a conferma di un'associazione tra ADA ed efficacia o sicurezza.

In seguito a un secondo anno di trattamento di questi pazienti con asma dagli studi di fase 3 controllati con placebo, ulteriori 18 su 510 (4%) avevano da poco sviluppato anticorpi emersi dal trattamento. Complessivamente, nei pazienti che erano positivi agli ADA negli studi precedenti, i titoli sono rimasti stabili o sono diminuiti nel secondo anno di trattamento. Non sono state osservate evidenze di un'associazione tra ADA ed efficacia o sicurezza.

Nei pazienti con EGPA, la risposta ADA emergente dal trattamento si è sviluppata in 6 pazienti su 67 (9%) trattati con benralizumab durante il periodo di trattamento di fase 3 di 52 settimane con controllo attivo. L'attività anticorpale neutralizzante è stata rilevata in uno dei pazienti ADA positivi.

Nei pazienti con HES, la risposta ADA emergente dal trattamento si è sviluppata in 7 pazienti su 66 (11%) trattati con benralizumab durante il periodo di trattamento di fase 3 controllato con placebo di 24 settimane. Un totale di 2 pazienti (3%) nel gruppo benralizumab ha sviluppato anticorpi neutralizzanti.

Popolazione pediatrica

Asma

Negli studi clinici di fase 3 sono stati arruolati 108 adolescenti affetti da asma, di età compresa tra 12 e 17 anni (studio 1: n=53; studio 2: n=55). Di questi, 46 soggetti hanno assunto il placebo, 40 hanno ricevuto benralizumab per 3 dosi ogni 4 settimane e successivamente ogni 8 settimane, e 22 hanno ricevuto benralizumab ogni 4 settimane. In questi studi clinici, il tasso di esacerbazioni asmatiche nei pazienti adolescenti trattati con benralizumab, somministrato secondo il regime posologico raccomandato, è stato 0.70 (n=40; IC 95%: 0,42; -1,18), in confronto a 0,41 per il placebo (n=46; IC 95%: 0,23;0,73) [rate ratio: 1,70; IC 95%: 0,78;3,69].

I pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (n=86) degli Studi 1 e 2 hanno continuato il trattamento con benralizumab nello Studio 4 per un massimo di 108 settimane. L'efficacia e la sicurezza erano coerenti con gli studi precedenti.

In uno studio di farmacocinetica e farmacodinamica in aperto, non controllato, della durata di 48 settimane in un numero limitato di pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (n=28) con asma severo non controllato, l'entità della deplezione degli eosinofili nel sangue era simile a quella degli adulti e degli adolescenti.

Non è possibile trarre alcuna conclusione in merito all'efficacia sull'asma nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con benralizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'asma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)
L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con benralizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'EGPA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Sindrome ipereosinofila (HES)
Nello studio di fase 3 sono stati arruolati 4 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da HES, 3 adolescenti hanno ricevuto benralizumab e 1 ha ricevuto placebo ogni 4 settimane per 24 settimane. Un paziente adolescente in ciascun gruppo di trattamento ha manifestato una riacutizzazione di HES durante il periodo di trattamento di 24 settimane.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con benralizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in HES (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di benralizumab riportate di seguito sono basate sulle analisi farmacocinetiche della popolazione degli studi sull'asma. I parametri farmacocinetici di benralizumab

sono risultati proporzionali alla dose in seguito alla somministrazione sottocutanea di un *range* di dosi pari a 2-200 mg in pazienti asmatici.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea in pazienti asmatici, l'emivita di assorbimento era 3,5 giorni. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la biodisponibilità assoluta stimata era pari approssimativamente al 59% e non è stata riscontrata alcuna differenza clinicamente rilevante in termini di biodisponibilità relativa nella somministrazione nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Distribuzione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume centrale e periferico di distribuzione di benralizumab era rispettivamente 3,1 L e 2,5 L per un soggetto di 70 kg.

Biotrasformazione

Benralizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente diffusi nel corpo e non confinati nel tessuto epatico.

Eliminazione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, benralizumab ha evidenziato un profilo farmacocinetico lineare e nessuna evidenza di una via di *clearance* mediata dal recettore *target*. La *clearance* (CL) sistemica stimata per benralizumab era 0,29 L/d. Nei pazienti con EGPA ed HES, la *clearance* sistemica stimata dal modello era approssimativamente 0,22 L/d. In seguito a somministrazione sottocutanea, l'emivita di eliminazione era approssimativamente 15,5 giorni.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha influito sulla *clearance* di benralizumab. Tuttavia non ci sono dati disponibili in pazienti con età superiore ai 75 anni.

Popolazione pediatrica
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione e ai dati degli studi clinici, i parametri farmacocinetici di benralizumab nei bambini e negli adolescenti con asma di età compresa tra 6 e 17 anni sono risultati comparabili con quelli degli adulti dopo aver tenuto conto del peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di benralizumab negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con HES (n= 3), integrata da modelli e simulazioni, è risultata generalmente coerente con quella degli adulti (vedere paragrafo 4.2).

Sesso, etnia
L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato alcun effetto significativo del sesso e dell'etnia sulla *clearance* di benralizumab.

Compromissione renale
Non sono stati realizzati studi clinici ufficiali per valutare l'effetto dell'insufficienza renale su benralizumab. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la *clearance* di benralizumab era simile nei soggetti con valori di *clearance* della creatinina compresi tra 30 e 80 mL/min e nei pazienti con funzione renale normale. Il numero di dati disponibili per i soggetti con valori di *clearance* della creatinina inferiori a 30 mL/min è limitato; tuttavia, benralizumab non viene eliminato per via renale.

Compromissione epatica

Non sono stati realizzati studi clinici ufficiali per valutare l'effetto della compromissione epatica su benralizumab. Gli anticorpi monoclonali IgG non vengono eliminati primariamente attraverso la via epatica; la variazione della funzione epatica non influisce presumibilmente sulla *clearance* di benralizumab. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, i biomarcatori della funzione epatica basale (ALT, AST e bilirubina) non hanno prodotto alcun effetto clinicamente rilevante sulla *clearance* di benralizumab.

Interazione
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, medicinali cosomministrati comunemente (montelukast, paracetamolo, inibitori della pompa protonica, macrolidi e teofillina/aminofillina) non hanno prodotto alcun effetto sulla *clearance* di benralizumab nei pazienti asmatici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dato che benralizumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati realizzati studi di genotossicità o cancerogenicità.

Tossicologia e/o farmacologia negli animali

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o tossicità a dosi ripetute condotti su scimmie. La somministrazione endovenosa e sottocutanea in scimmie cinomolghe è stata associata a riduzioni delle conte di eosinofili nel sangue periferico e nel midollo osseo, senza riscontrare reperti tossicologici.

Gravidanza

In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale condotto su scimmie cinomolghe durante il periodo della gestazione, non sono stati osservati effetti materni, embrio-fetali o postnatali correlati all'impiego di benralizumab.

Fertilità

Non sono stati condotti studi dedicati sugli animali. Non è stata riscontrata alcuna compromissione dei parametri riproduttivi di scimmie cinomolghe di sesso maschile e femminile in correlazione all'impiego di benralizumab. L'esame dei parametri di fertilità surrogata (che comprendevano i pesi dell'organo e l'istopatologia dei tessuti riproduttivi) in animali trattati con benralizumab non ha suggerito alcuna compromissione della fertilità. Tuttavia nella prole di scimmie a cui era stato somministrato durante la gravidanza è stata riscontrata una riduzione degli eosinofili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina (per aggiustamento del pH)
Istidina cloridrato monoidrato (per aggiustamento del pH)
Trealosio diidrato
Polisorbato 20 (E 432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C − 8 °C).
Fasenra può essere mantenuto a temperatura ambiente fino a 25 °C per un massimo di 14 giorni. Una volta che è stato tolto dal frigorifero Fasenra deve essere usato entro 14 giorni oppure smaltito.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare. Non agitare. Non esporre a fonti di calore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

Soluzione di 1 mL contenuta in una siringa monouso di vetro di tipo I con un ago infilato in acciaio inossidabile da ½ pollice (12,7 mm), di calibro 29, protezione rigida dell'ago e tappo dello stantuffo rivestito con FluroTec. La siringa preriempita viene assemblata con una protezione per l'ago, una flangia per le dita e uno stantuffo.

Confezione contenente 1 siringa preriempita.

Penna preriempita

Soluzione di 1 mL contenuta in una siringa monouso di vetro di tipo I con un ago infilato in acciaio inossidabile da ½ pollice (12,7 mm), di calibro 29, protezione rigida dell'ago e tappo dello stantuffo rivestito con FluroTec. La penna preriempita è costituita dalla siringa e dal dispositivo di iniezione manuale (a molla).

Confezione contenente 1 penna preriempita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, lasciare che la siringa o la penna preriempita raggiunga una temperatura ambiente compresa tra 20 °C e 25 °C, lasciando la confezione fuori dal frigorifero per circa 30 minuti.

Prima della somministrazione, controllare visivamente Fasenra per verificare l'assenza di particelle e alterazioni del colore. Fasenra ha un aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo, e può contenere particelle traslucide o di colore da bianco a bianco sporco. Non usare Fasenra se il liquido è torbido, presenta alterazioni di colore oppure se contiene particelle di grandi dimensioni o particelle estranee.

Informazioni aggiuntive e istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Fasenra mediante siringa preriempita o penna preriempita sono riportate nel foglio illustrativo e nelle 'Istruzioni per l'uso'.

Il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1252/001 1 siringa preriempita
EU/1/17/1252/002 1 penna preriempita

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 gennaio 2018
Data del rinnovo più recente: 15 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

3 luglio 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.