Bezpieczeństwo stosowania terapii immunologicznych w leczeniu ciężkiej astmy – ocena działań niepożądanych benralizumabu

Safety of biological drugs in the treatment of severe asthma – adverse effects in benralizumab therapy

MICHAŁ PUŁA[1*], MARTA WYCHOTA[1], JAN BIENIASZ[2], KONRAD DENDYS[2], MARCEL KAZZI[1]

[1] Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii, Wrocław
[2] Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
* Autor do korespondencji

Streszczenie

Wprowadzenie: W patomechanizmie astmy oskrzelowej kluczową rolę odgrywają eozynofile oraz IL-5. Korelacja ta doprowadziła badaczy do opracowania leków odpowiedzi swoistej. Obiecującym preparatem z tej grupy jest Benralizumab - przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IL5Ra. Ze względu na ograniczoną znajomość wpływu długotrwałej eozynopenii (będącej efektem działania Benralizumabu na organizm), konieczne było przeprowadzenie badań nad bezpieczeństwem stosowania leku.

Cel: Ocena bezpieczeństwa długotrwałej terapii Benralizumabem w przebiegu ciężkiej astmy.

Materiał i Metody: Analiza występowania zdarzeń nieporządanych wśród uczestników badań SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA oraz MELTEMI.

Wyniki: W trakcie badań poprzedzających (SIROCCO, CALIMA, ZONDA), wśród uczestników badań zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1330 (64,8%) osób otrzymujących Benralizumab oraz 723 (35,2%) przyjmujących leczenie pozorowane. W trakcie rozszerzenia BORA zdarzenia niepożądane dotknęły1089 (69,1%) pacjentów. W ciągu 5 letniego okresu obserwacji badania MELTEMI odnotowano kolejne 401 zdarzeń nieporządanych pośród 446 osób uczestniczących w programie. Zdecydowaną większość odnotowanych zdarzeń nieporządanych stanowiły infekcje górnych dróg oddechowych, zaostrzenia astmy czy zapalenia oskrzeli. W czasie trwania badań oraz w ramach obserwacji pacjentów po ich zakończeniu choroby nowotworowe (zaliczane jako jedno ze zdarzeń nieporządanych) rozpoznano u 25 (0,9%) pacjentów biorących udział w testach.

Wnioski: Przeprowadzone badania nie wykazują znacznego wzrostu występowania zdarzeń nieporządanych w przebiegu długotrwałej terapii Benralizumabem u pacjentów z ciężką astmą oskrzelową. Konieczne jest dalsze monitorowanie wpływu długotrwałej eozynopenii na stan zdrowia pacjentów poddanych terapii Benralizumabem.

Słowa kluczowe: Benralizumab; Astma; Eozynofil; Przeciwciała monoklonalne; IL-5Ra

Summary

Introduction: Eosinophils and IL-5 play a key role in the pathomechanism of asthma. This correlation led researchers to develop drugs targeting IL-5 and its receptors directly. A promising pharmaceutical from this group is Benralizumab - a monoclonal antibody binding to IL-5 receptors. Due to the limited knowledge of the effects of long-term eosinopenia (which is the effect of Benralizumab on the body), it was necessary to conduct studies on the safety of the drug.

Aim: Assessment of safety in long-term Benralizumab treatment in severe asthma therapy.

Materials and methods: Systematic review of adverse events during SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA and MELTEMI Benralizumab safety studies.

Results: During the previous studies (SIROCCO, CALIMA, ZONDA), among the study participants, adverse events occurred in 1330 (64,8%) patients receiving Benralizumab and 723 (35,2%) receiving sham treatment. During BORA's expansion, adverse events occurred in another 1089 (69,1%) patients. During the 5-year observation period of the MELTEMI study, a further 401 adverse events were recorded among the 446 participants in the program. The vast majority of recorded adverse events were upper respiratory tract infections, exacerbations of asthma, or bronchitis. During the studies and as part of the follow-up of patients after their completion, cancer (classified as one of the adverse events) was diagnosed in 25 (0.9%) patients participating in the tests.

Conclusions: The conducted research does not show a significant increase in the incidence of adverse events in the course of long-term therapy with Benralizumab in patients with severe bronchial asthma. Further monitoring of prolonged eosinopenia on the health status of patients treated with Benralizumab is required.

Key words: Benralizumab; Asthma; Eosinophil; Monoclonal antibody; IL-5Ra

© **Alergia Astma Immunologia 2023, 28 (3) 66 - 73**

www.alergia-astma-immunologia.pl

OPEN ACCESS

CC BY NC

Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. Michał Puła

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii
Plac Ludwika Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
e-mail: michal.pula97@gmail.com

GINA – Global Initiative for Asthma
ICS – Kortykosteriody wziewne
IL-4 – Interleukina 4
IL-5 – Interleukina 5
IL-13 – Interleukina 13
LABA – Długo działający agoniści receptorów beta
IL-5Ra – Podjednostka alfa receptora dla interleukiny 5
MBP – Główne białko zasadowe
CCL2 – Białko chemoatraktant monocytów 1
CCL3 – Białko zapalne makrofagów 1-alfa
CCL22 – Białko z grupy cytokin chemotaktycznych
RSV – Respiratory syncytial virus
IL-33 – Interleukina 33
SCC – Rak kolczystokomórkowy
ACT – Astma Control Test

1. Patogeneza astmy oskrzelowej

Astma oskrzelowa jest chorobą heterogenną, charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych prowadzącym do obturacji. Chorobę definiuje występowanie objawów takich jak: duszność, świszczący oddech, uczucie ściskania w klatce piersiowej a także kaszel. Swoistą cechą astmy jest zróżnicowanie natężenia oraz częstotliwości tych objawów w czasie [1]. U podstaw patofizjologicznych opisanych procesów leży działanie cytokin prozapalnych uwalnianych przez limfocyty T, granulocyty kwasochłonne oraz mastocyty. Komórka prezentująca antygen pochłania obcy antygen (alergen) i prezentuje go limfocytom Th2, co skutkuje ich aktywacją. Uwolnione z komórek limfocytów Th2 cytokiny, wśród których dominującą role odgrywają IL-4 (interleukina 4), IL-5 (interleukina 5) oraz IL-13 (interleukina 13), prowadzą do rekrutacji pozostałych komórek układu immunologicznego do ścian oskrzeli, promując inicjację reakcji zapalnej w ich obrębie. Rozwój miejscowego zapalenia w drogach oddechowych skutkuje skurczem mięśniówki gładkiej, zwiększeniem sekrecji śluzu do ich światła, upośledzeniem funkcji nabłonka rzęskowego oraz nieswoistą nadreaktywnością oskrzeli [2].

2. Fenotypy astmy

Liczne uwarunkowania demograficzne, kliniczne oraz patofizjologiczne pozwalają na dokonanie podziału astmy na poszczególne fenotypy, co umożliwia precyzyjniejsze dostosowanie diagnostyki oraz leczenia u poszczególnych pacjentów [1]. W wytycznych GINA (Global Initiative for Asthma) najpowszechniej wymieniane to:

- astma alergiczna - najczęściej występujący wariant astmy, zwykle skojarzony historią atopii w rodzinie. Typowo charakteryzuje się dobrą odpowiedzią na leczenie ICS (glikokortykosteroidy wziewne),
- astma niealergiczna - typ niezwiązany z alergią, zwykle gorzej reagujący na terapię ICS,
- astma o późnym początku - rozpoczynająca się u dorosłych (częściej u kobiet), o charakterze zbliżonym do typu niealergicznego. Zwykle wymaga stosowania ICS w wyższych dawkach, w celu uzyskania pełnej kontroli choroby,
- astma z utrwaloną obturacją oskrzeli - rodzaj astmy, w którym w związku z przewlekłym zapaleniem doszło do przebudowy ściany oskrzeli i utrwalonej obturacji,
- astma z współistniejącą otyłością - u pacjentów z tym fenotypem występuje nasilenie objawów niewspółmierne do poziomu eozynofili oraz stanu zapalnego.

Szczególnie istotny z klinicznego punktu widzenia jest podział astmy według stopnia podatności na leczenie - na astmę lekką, umiarkowaną oraz astmę ciężką. Ten ostatni typ definiowany jest jako wymagający wysokich dawek ICS oraz LABA (Long Acting Beta-Agonist), w celu uzyskania kontroli lub nie poddający się kontroli pomimo ich stosowania. To właśnie w leczeniu ciężkich postaci astmy zastosowanie znalazły leki biologiczne wpływające na funkcjonowanie IL-5 (Interleukina 5) oraz zależnej od niej populacji eozynofili [3]. Do tej grupy preparatów należy Benralizumab. W Polsce dopuszczony jest do leczenia osób dorosłych z astmą eozynofilową, u których pomimo skojarzenia dużych dawek kortykosteroidów wziewnych oraz długo działających beta-mimetyków, nie udało się uzyskać kontroli choroby. Leczenie dostępne jest w ramach programu lekowego Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J 82) [4]. W celu kwalifikacji do programu dodatkowo pacjent musi spełnić kryteria włączające wymienione poniżej:

- pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą,
- konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 µg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny,
- dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekle, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym,
- objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ > 1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ < 5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia,
- natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 < 80% wartości należnej w czasie wizyty kwalifikacyjnej,
- wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii,
- niepalenie tytoniu,
- wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału,
- wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.

3. Znaczenie eozynofili w homeostazie

3.1. Infekcje

Eozynofile, czyli granulocyty kwasochłonne, stanowią drugą najmniej licznie reprezentowaną grupę granulocytów w organizmie. Jednak w związku z faktem, iż biorą one czynny udział w patogenezie licznych chorób autoimmunologicznych oraz onkologicznych wzbudzają wzrastające zainteresowanie społeczności naukowej [5]. Klasycznie funkcja eozynofili kojarzona jest ze zwalczaniem infekcji pasożytniczych. W ujęciu ogólnym odpowiedzi immunologicznej stanowią one

zarówno element odporności swoistej - jako komórki prezentujące antygen dla limfocytów Th2 oraz limfocytów B, a także nieswoistej - jako komórki efektorowe posiadające zdolność zabijania drobnoustrojów z wykorzystaniem cytotoksycznych właściwości swoich ziarnistości (MBP - Major Basic Protein) oraz zdolności fagocytozy patogenów. Najnowsze badania wykazują jednak, iż eozynofile odgrywają również znaczącą rolę w infekcjach bakteryjnych [6]. Eozynopenię rozpoznano jako jeden z czynników zwiększonego ryzyka nawracających biegunek o charakterze *Clostridioides difficile* [7]. Badania *in vitro* infekcji grzybiczych wykazują, że pod wpływem stymulacji eozynofili beta-glukanem (będącym podstawowym składnikiem ściany komórkowej grzybów), dochodzi do uwalniania ziarnistości cytotoksycznych (MBP) oraz cytokin prozapalnych (CCL2, CCL3) [8]. Ten fakt wskazuje na aktywny udział granulocytów kwasochłonnych w zwalczaniu grzybicy. Dowiedziono także, iż w infekcjach wirusowych, a szczególnie w infekcjach układu oddechowego powodowanych przez wirusy RSV czy grypy, dochodzi do rekrutacji eozynofili do nabłonka dolnych dróg oddechowych [9]. W następstwie dochodzi do degranulacji ziarnistości granulocytów kwasochłonnych i w konsekwencji promocji stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych [10,11]. Skutkuje to pojawieniem się charakterystycznego dla powyższych jednostek chorobowych obrazu klinicznego. Zgodnie z najnowszymi danymi, należy więc podejrzewać, iż rola eozynofili w kontekście zwalczania infekcji w organizmie jest znacznie szersza i nie ogranicza się wyłącznie do zwalczania chorób pasożytniczych.

3.2. Nowotwory

Od ponad wieku znany jest społeczności naukowej fakt, iż eozynofile penetrują do wnętrza (oraz okolic) zarówno guzów litych jak i hematologicznych. Jednakże nadal nie udało się precyzyjnie określić, jaką rolę pełnią te komórki w procesie nowotworowym. Ze względu na swoje właściwości immunomodulujące, a także zdolności cytotoksyczne, granulocyty kwasochłonne zdają się pełnić zarówno rolę przeciwnowotworową, jak i paradoksalnie - stymulującą nowotworzenie [12,13]. Tak różne wyniki wielu badań klinicznych i naukowych, sprowadzają się do ogólnych wniosków stanowiących, iż rola eozynofili w chorobach onkologicznych jest w znacznym stopniu zależna od typu prezentowanego nowotworu. Zgodnie z dostępnymi badaniami obecność granulocytów kwasochłonnych w materiale biopsyjnym masy guza lub krwi obwodowej, zdaje się być pozytywnym czynnikiem prognostycznym dla guzów takich jak: nowotwór jelita grubego [14], gruczolakorak płuca [15,16] czy rak piersi [17]. Przykładowo udowodniono, że podanie interleukiny 33 (IL-33) spowolniło wzrost guza, a nawet zahamowało powstawanie przerzutów w płucach poprzez promowanie migracji eozynofili oraz limfocytów T CD8+ do wnętrza guza. Z kolei, w badaniach naukowych przeprowadzonych na myszach przez inny ośrodek, jednoznacznie stwierdzono, że granulocyty kwasochłonne biorą udział w patogenezie powstawania przerzutów w płucach w przebiegu nowotworzenia, pomimo niepełnego zrozumienia mechanizmu ich działania. Dowiedziono natomiast, że znaczący udział w tym procesie odgrywa IL-5, która poprzez rekrutację wartowniczych eozynofili uwalniających CCL22, promuje migrację limfocytów T regulatorowych (Treg) do miejsca rozwoju przerzutu. W obrębie rozrastającej się masy guza limfocyty T regulatorowe stwarzają środowisko sprzyjające rozwojowi przerzutu, między innymi poprzez supresję działania limfocytów NK oraz makrofagów. W badaniach nad wpływem granulocytów kwasochłonnych na rozwój raka kolczystokomórkowego (SCC) wykazano, iż u myszy z celowo wywołaną eozynopenią, rozwój SCC przebiegał wolniej w stosunku do grupy kontrolnej z prawidłowymi wartościami eozynofili we krwi obwodowej. Może wskazywać to na właściwości proonkotyczne granulocytów kwasochłonnych w tym typie nowotworu [18]. Podobnie niepomyślne rokowanie w przypadku potwierdzenia obecności eozynofili w materiale biopsyjnym guza dotyczy niektórych pacjentów z rakiem szyjki macicy [19], czy chłoniakiem Hodgkina [20].

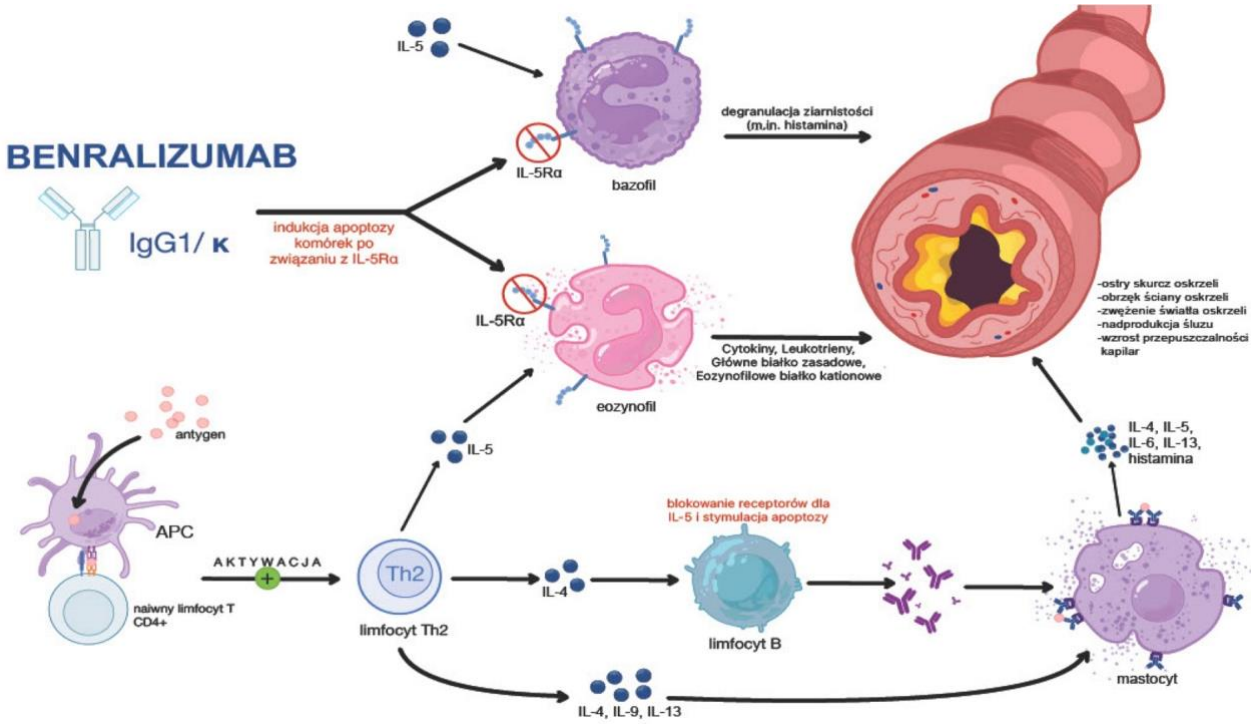
4. Interleukina 5

4.1. Rola interleukiny 5

Interleukina 5 to glikoproteina, która jest wytwarzana przez limfocyty Th2 pod wpływem bezpośredniej stymulacji przez antygeny drobnoustrojów lub kompleksy alergen-przeciwciało IgE prezentowane przez mastocyty. Może być również produkowana bezpośrednio w odpowiedzi na alergeny. Interleukina 5 łączy się ze swoistym receptorem IL-5R (receptor dla interleukiny 5) składającym się z podjednostki beta oraz podjednostki alfa - IL-5Ra (podjednostka alfa receptora dla interleukiny 5). IL-5R jest obecny głównie na powierzchni błony komórkowej limfocytów B i eozynofili, a także w mniejszym stopniu na bazofiliach oraz mastocytach. [21,22]. Mimo, iż podstawową funkcją IL-5 jest stymulacja wzrostu oraz różnicowania limfocytów B, to w przypadku nadekspresji oraz połączenia IL-5 z receptorami IL-5Ra dochodzi do proliferacji, dojrzewania oraz migracji eozynofili do miejsca zapalenia. Stwierdzono, że nadekspresja IL-5 powoduje znaczący wzrost poziomu przeciwciał oraz eozynofili *in vivo* [23]. Potwierdzają to badania przeprowadzone na modyfikowanych myszach pozbawionych zdolności syntezy IL-5. Zasadnicza różnica przedstawiona w badaniu przeprowadzonym przez M. Kopf et.al [24] dotyczyła reakcji układu immunologicznego myszy pozbawionych zdolności produkcji IL-5 na infekcję pasożytniczą względem niemodyfikowanej grupy kontrolnej. Pomimo iż u badanej grupy nie doszło do całkowitej eozynopenii przed wprowadzeniem czynnika zjadliwego, w trakcie ekspozycji na *Mesocystoides corti* poziomy eozynofili w obrębie krwi obwodowej, szpiku oraz miejsca zakażenia pozostawały na stałym poziomie w przeciwieństwie do myszy zdolnych do produkcji IL-5, u których zaobserwowano znaczący wzrost poziomu granulocytów kwasochłonnych. To sugeruje, że IL-5 odgrywa ważną rolę w reakcji immunologicznej w kontekście aktywacji eozynofili. Myszy pozbawione zdolności syntezy IL-5 wykazywały brak wzrostu poziomu eozynofili w odpowiedzi na infekcję, podczas gdy myszy kontrolne zwiększały ich liczbę. W badaniu przed wprowadzeniem czynnika patogennego nie wykazano znaczącej różnicy w liczebności populacji limfocytów B oraz T pomiędzy osobnikami niezdolnymi do syntezy IL-5 a grupą kontrolną. Ponadto w przeprowadzonych testach nie wykazano u myszy zmodyfikowanych różnic względem grupy kontrolnej w zakresie produkcji swoistych immunoglobulin wobec infekcji wirusem grypy. Poczynione obserwacje wskazują na znaczny udział IL-5 w promocję procesu zapalnego zależnego od działalności eozynofili, co jest bezpośrednio związane z patogenezą astmy [25].

4.2. Mechanizm działania

Kluczowa rola jaką pełni IL-5 w cyklu życiowym eozynofili oraz ich udziale w procesie zapalnym w przebiegu ciężkiej astmy, poskutkowała skierowaniem zainteresowania środowiska naukowego na obszar poszukiwania leku zdolnego ten cykl przerwać. Rezultatem tych starań stało się opracowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych bezpośrednio przeciwko IL-5 (mepolizumab i reslizumab), a także przeciwciała skierowanego przeciwko IL5Ra – benralizumabu [22,26]. Na skutek szybkiej, zależnej od przeciwciał reakcji komórkowej, benralizumab doprowadza do niemal całkowitej eozynopenii z wykorzystaniem cytotoksycznych właściwości limfocytów NK. Poprzez połączenie terapii ICS oraz LABA z leczeniem biologicznym udało się znacznie zredukować liczbę zaostrzeń astmy. W fazie trzeciej dwóch randomizowanych badań nad skutecznością benralizumabu, SIROCCO i CALIMA, dowiedziono, iż zastosowanie leku nie tylko poprawiło wydolność płuc i zmniejszyło liczbę zaostrzeń, ale także pozwoliło na redukcję dawek przyjmowanych ICS przy zachowanej kontroli astmy [27,28]. Opisany mechanizm przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Mechanizm działania Benralizumabu.

5. Grupa badawcza

Bezpieczeństwo benralizumabu zostało ocenione w niezależnych randomizowanych badaniach [21]. W 48 tygodniowym badaniu SIROCCO, 56 tygodniowym badaniu CALIMA oraz 28 tygodniowym badaniu ZONDA, w których z 2661 pacjentów biorących udział w próbach, 897 otrzymywało lek w schemacie Q4W (30 mg podskórnie raz na 4 tygodnie), 842 pacjentów otrzymywało benralizumab w schemacie Q8W (30 mg podskórnie raz na 8 tygodni). Pozostałych 922 pacjentów otrzymywało placebo (leczenie pozorowane). 1576 pacjentów spośród biorących udział w powyższych badaniach przystąpiło do rozszerzenia w badaniu BORA, podczas którego otrzymywali oni Bernalizumab przez kolejne 56 tygodni. Uczestnicy uprzednio otrzymujący placebo zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie w schematach Q4W oraz Q8W (pacjenci włączani do schematu Q8W pierwsze 3 dawki otrzymali w odstępach 4 tygodniowych). Po ukończeniu od 16 do 40 tygodni badania BORA pacjenci mogli zostać włączeni do badania MELTEMI kontynuującego ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa benralizumabu. Pełnej analizie poddanych zostało 446 pacjentów, zastosowano kryteria wykluczające takie jak: infekcje pasożytnicze w trakcie poprzednich etapów badania, których nie udało się wyleczyć w ramach podstawowej opieki medycznej, znaczące zmiany w obrębie badania fizykalnego, elektrokardiogramu, badań biochemicznych, morfologii lub badania ogólnego moczu mogące wpływać na wyniki badania, wystąpienie poważnych działań niepożądanych, których nie udało się opanować, nowotwory, przyjęcie żywych atenuowanych szczepionek w trakcie trwania poprzednich faz badania oraz naruszenia protokołu badania. Spośród nich 384 (86,1%) ukończyło badanie a 62 (13.9%) zrezygnowało lub zostało wykluczonych w trakcie jego trwania. Wśród badanych pacjentów 220 (49,2%) kontynuowało terapie w schemacie Q4W, natomiast 226 (50,7%) pacjentów otrzymywało preparat według schematu Q8W [29].

6. Działania niepożądane

6.1. Badania poprzedzające

Zbliżony profil pacjenta oraz podobieństwa pomiędzy badaniami poprzedzającymi badanie MELTEMI (SIROCCO, CALIMA, ZONDA) pozwoliły na stworzenie profilu bezpieczeństwa dla terapii benralizumabem. Na podstawie występujących u uczestników badania działań niepożądanych po podaniu leku, oceniono wpływ obniżenia ilości eozynofili w obrębie krwi obwodowej na rozwój infekcji oraz nowotworów w obrębie grupy badawczej oraz kontrolnej. Analizie poddani zostali pacjenci (n = 2661), którzy otrzymali przynajmniej jedną

dawkę benralizumabu (n = 1739) lub placebo (n = 922). Spośród nich 2053 (74,6%) osoby zgłosiły przynajmniej jednokrotnie wystąpienie objawów mogących być potencjalnie następstwem przyjęcia leku. Spomiędzy badanych zgłaszających odchylenia w zakresie stanu zdrowia 1330 (64,8%) stanowili uczestnicy otrzymujący benralizumab a 723 (35,2%) pacjenci [21,30] otrzymujący terapię rzekomą. Poważne efekty niepożądane wystąpiły natomiast u 206 (11,4%) pacjentów przyjmujących benralizumab oraz 133 (14,4%) otrzymujących placebo, jednak wymusiły one przerwanie terapii u zaledwie 49 (1,8%) pacjentów. Najczęściej występującymi zaburzeniami zdrowotnymi występującymi w trakcie terapii były: zapalenie nosogardła 444 przypadków (16,3%), zaostrzenie astmy 404 przypadków (14,8%), zapalenie oskrzeli 239 przypadków (8,8%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych 237 przypadków (8,7%). Wspomniane efekty uboczne dotykały w niezwykle zbliżonym stopniu pacjentów otrzymujących benralizumab oraz poddanych leczeniu pozorowanemu. W kontekście zachowania czujności onkologicznej, pacjenci byli obserwowani pod kątem występowania nowych procesów nowotworowych zarówno w trakcie terapii jak i po jej zakończeniu. U 5 (0,2%) uczestników badań SIROCCO oraz CALIMA rozpoznano w trakcie leczenia chorobę nowotworową. Wśród nich 4 osoby otrzymywały Benralizumab, a 1 osoba terapię placebo. Spośród rozpoznanych *de novo* nowotworów każdy dotyczył innego narządu, co wyklucza specyfikacje procesu wobec konkretnej tkanki. Brak jest dostępnych informacji na temat nowo rozpoznanych nowotworów pośród uczestników badania ZONDA. Obserwacje kontynuowano w rozszerzeniu BORA.

6.2. Rozszerzenie BORA

Spośród 1576 pacjentów poddanych pełnej analizie w rozszerzeniu BORA (783 w schemacie Q4W oraz 793 w schemacie Q8W), 1089 (69%) zgłosiło wystąpienie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia. Ciężkie powikłania takie jak: zapalenie płuc, zaostrzenie astmy czy grypa dotyczyły 170 (11%) uczestników. 31 (2%) badanych zostało zmuszonych do zakończenia terapii z powodu występujących efektów ubocznych działania leku. W trakcie trwania badania u kolejnych 12 (0.7%) pacjentów rozpoznano proces nowotworowy. Ponownie nowotwory wywodziły się z różnych tkanek oraz narządów [31]. Porównanie częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych wśród uczestników badania BORA oraz badań poprzedzających przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Przedstawienie liczby zdarzeń niepożądanych badań poprzedzających oraz rozszerzeniu BORA-1

Badanie	SIROCCO/CALIMA/ZONDA	BORA
Liczba pacjentów	2661	1576
Liczba pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane	922 (34.6 %)	0 (0.0 %)
Liczba pacjentów otrzymujących preparat w schemacie Q4W	897 (33.7 %)	783 (49.7 %)
Liczba pacjentów otrzymujących preparat w schemacie Q8W	842 (31.6 %)	793 (50.3 %)
Liczba dowolnych zdarzeń niepożądanych	2053 (77.1 %)	1089 (69.1 %)
Liczba nowych rozpoznań choroby nowotworowej	5 (0.2 %)	12 (0.7 %)
Liczba zapaleń nosogardła	444 (16.6 %)	235 (30.0 %)
Liczba zaostrzeń astmy	404 (15.1 %)	136 (18.0 %)
Liczba zapaleń górnych dróg oddechowych	237 (8.9 %)	102 (13.0 %)

6.3. Rozszerzenie MELTEMI

446 uczestników badania BORA zostało pomiędzy 16 a 40 tygodniem jego trwania włączonych do dalszej obserwacji w ramach badania MELTEMI. Ze względu na dłuższy od badań poprzednich okres obserwacji (5 letni) zdecydowano się na przedstawienie zebranych danych w postaci ilości zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do całkowitego czasu ekspozycji pacjentów w trakcie leczenia i pomnożeniu przez 100. Otrzymano odpowiednio 206 zdarzeń niepożądany wśród pacjentów otrzymujących benralizumab w schemacie Q4W oraz 195 przypadków wstąpienia efektów niepożądanych w grupie leczonej w schemacie Q8W, przez okres przynajmniej 3 lat. Przy ekspozycji tych pacjentów wynoszącej kolejno 650 osobo-lat (Q4W) oraz 651 osobo-lat (Q8W) średnia ilość zarejestrowanych zdarzeń niekorzystnych w trakcie obserwacji w przeliczeniu na 100 lat życia osoby badanej wynosiła 31,7 dla grupy Q4W oraz 30 w przypadku grupy Q8W. Najczęstszymi przypadkami niezmiennie okazały się: zapalenia nosogardła, zaostrzenia astmy, zapalenia oskrzeli oraz bóle głowy. Poważne zaburzenia zdrowotne dotknęły w trakcie obserwacji 103 pacjentów (23%), wśród nich dominowały ciężkie zaostrzenia astmy. Spośród całej grupy badawczej jedynie 9 (2%) pacjentów było zmuszonych w trakcie trwania leczenia do zrezygnowania z dalszego udziału w badaniu z powodu pogorszenia stanu zdrowia. W omawianej fazie badania nie stwierdzono ani jednego zgonu wśród badanych

podmiotów. W trakcie obserwacji u 8 (1,8%) pacjentów rozpoznano nowotwory. Wśród nich: gruczolakorak jelita, rak prostaty, rak brodawkowaty tarczycy oraz nowotwory skóry [29]. Omawiane wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów uczestniczących w badaniu MELTEMI z uwzględnieniem częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych u tych pacjentów w badaniach poprzedzających-1.

Etap badania	**Badania SIROCCO, CALIMA oraz ZONDA**			**Badania BORA i MELTEMI**	
Grupa badana	**Placebo**	**Q4W**	**Q8W**	**Q4W**	**Q8W**
Liczba pacjentów	137	150	159	220	226
Ekspozycja[1] (wyrażona w latach)	124	135	146	650	651
Pacjenci z dowolnym zdarzeniem niepożądanym	111	104	115	206	195
Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych[2]	89.4	77.1	78.7	31.7	30
Zapalenie nosogardła n, (częstotliwość)	27 (21.7)	26 (19.3)	26 (17.8)	73 (11.3)	78 (12.0)
Zaostrzenie astmy n, (częstotliwość)	33 (26.6)	27 (20)	26 (17.8)	33 (5.0)	42 (5.9)
Zapalenie oskrzeli n, (częstotliwość)	24 (19.3)	8 (5.9)	14 (9.6)	28 (5.0)	32 (5.3)
Choroba nowotworowa n, (częstotliwość)	0	0	0	4 (0.6)	4 (0.6)

[1] Ekspozycja – przedstawienie ilości osobo-lat ekspozycji.
[2] Częstotliwość – przedstawienie częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 osobo-lat pacjenta.

7. Badania niekomercyjne

Akceptacja benralizumabu przez kolejne państwowe agencje do spraw żywności i leków poskutkowało rozwojem możliwości przeprowadzenia badań niekomercyjnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w terapii ciężkiej astmy. W trakcie 2 letniej obserwacji przeprowadzonej przez Carolina Vitale et.al [32] na populacji włoskiej, obejmującej 44 pacjentów, wśród których pełnej ocenie poddano 32 osoby. Po 24 miesiącach terapii benralizumabem uzyskano poprawę kontroli astmy u 85% badanych. Średni wzrost kontroli astmy wyrażony w punktach skali ACT (Astma Control Test) wynosił 8,9 punkta. W trakcie badania odnotowano zaledwie jeden przypadek zdarzenia niepożądanego związanego z podażą leku w postaci odczynu w miejscu podania. Podobne badanie przeprowadzono na populacji południowo koreańskiej oraz japońskiej przez Hae-Sim Park et.al [33]. Przez 52 tygodnie kontrolowano grupę 103 pacjentów otrzymujących benralizumab w dawkach 2mg, 20 mg, 100 mg lub leczenie pozorowane. W badanej populacji między 92% a 96,2% badanych, w zależności od grupy do której przynależeli, zgłosiło przynajmniej jednokrotnie wystąpienie zdarzenia niepożądanego. Pośród zgłoszonych efektów niepożądanych, podobnie jak w badaniach komercyjnych, najczęściej występowały zapalenia nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz niezgłaszane w badaniach komercyjnych odczyny w miejscu podania leku. Podobny przypadek obrzęku w miejscu podania leku zarejstrował Tommy Tsang Cheung et.al [34]. W trakcie badania przeprowadzonego na populacji 36 nie chorujących na astmę ochotników pochodzenia chińskiego. W przebiegu badania uczestnicy otrzymali pojedynczą dawkę benralizumabu a następnie zostali poddani trwającej 85 dni obserwacji. Wśród badanych 10 (27,8%) zgłosiło wystąpienie działań niepożądanych, w większości w postaci infekcji grypopodobnej. Jeden z uczestników po podaniu leku zgłosił obrzęk w miejscu wkłucia.

8. Dyskusja

Wraz z pojawieniem się na rynku leków biologicznych skierowanych przeciwko IL-5 oraz IL-5R do których należy benralizumab, powstała szansa dla pacjentów dotkniętych astmą eozynofilową na poprawę jakości ich życia oraz zmniejszenie dawek ICS niezbędnych do utrzymania kontroli choroby. Stosunkowo krótki czas obserwacji, jakiemu zostali poddani pacjenci w początkowych fazach badań nad preparatem oraz wciąż nie w pełni sprecyzowana rola, jaką odgrywają granulocyty kwasochłonne w procesach immunologicznych zarówno w ogólnej homeostazie organizmu jak i w przebiegu zakażeń czy nowotworzenia, nie pozwalają całościowo ocenić potencjalnych efektów niepożądanych terapii.

Konieczne było prowadzenie dalszych obserwacji grup badawczych. Jednak już wyniki pierwszych badań, trwających odpowiednio 56 tygodni SIROCCO i CALIMA oraz trwające 28 tygodni badanie ZONDA, wskazywały na względne bezpieczeństwo stosowanego preparatu. Nie odnotowano znacznej zmiany częstotliwości infekcji w grupie badawczej w stosunku do grupy kontrolnej

otrzymującej leczenie pozorowane. Najczęściej występujące powikłania dotyczyły infekcji bakteryjnych oraz wirusowych górnych dróg oddechowych a także zaostrzeń astmy dotykając w niemal równym stopniu obie oceniane grupy. Wskazuje to na względną neutralność benralizumabu względem funkcjonalności układu immunologicznego wobec najpowszechniej występujących infekcji. Badania BORA oraz MELTEMI kontynuujące obserwacje pacjentów poddanych terapii benralizumabem przez kolejne 56 tygodni oraz do 5 lat od początku terapii. Potwierdziły wykazaną w badaniach poprzedzających trwałą skuteczność benralizumabu w redukcji populacji obwodowych eozynofili, a tym samym poprawę kontroli astmy u pacjenta oraz redukcje dawek ICS niezbędnych do jej utrzymania. Pozwoliły one również na ocenę działań niepożądanych w trakcie długotrwałej ekspozycji na benralizumab. W zakresie najczęściej występujących powikłań dotyczących infekcji górnych dróg oddechowych (zapalenie nosogardła), długotrwałe leczenie benralizumabem wykazało redukcje zapadalności w badanej populacji (odpowiednio Q4W: 11.3 oraz Q8W: 12.0 przypadków na 100 osobo-lat) względem zapadalności w tej samej grupie pacjentów przyjmujących leczenie pozorowane w trakcie badań poprzedzających (21.7 przypadków na 100 osobo-lat). Ponadto, w zakresie występowania zaostrzeń choroby podstawowej, wobec 4 letniej obserwacji w trakcie trwania terapii, uzyskano spadek częstotliwości występowania zaostrzeń w przeliczeniu na 100 osobo-lat, z 26.6 zaostrzeń w grupie otrzymującej placebo na odpowiednio 5.0 oraz 5.9 w grupach Q4W oraz Q8W. Przedstawione wyniki świadczą o znacznej poprawie w zakresie kontroli astmy w trakcie długotrwałego leczenia benralizumabem. W trakcie całej 5 letniej obserwacji nie zaobserwowano wśród pacjentów zwiększonej podatności na infekcje pasożytnicze - typowo kojarzone z odpowiedzią immunologiczną ze strony eozynofili. Należy natomiast zachować ostrożność przy formułowaniu wniosków stwierdzających brak uchwytnej koneksji pomiędzy zwiększoną podatnością na infekcje pasożytnicze a redukcją liczby eozynofili. Badania były prowadzone w krajach z wysokimi standardami higienicznymi oraz medycznymi, w których zakażenia tego typu należą do rzadkości. Ogranicza to możliwość w pełni rzetelnej oceny wpływu stosowania benralizumabu na zwiększone ryzyko infekcji pasożytniczej.

W związku z dualistyczną i nie w pełni poznaną rolą eozynofili w przebiegu chorób nowotworowych, w trakcie badań zachowano wzmożoną czujność onkologiczną wobec pacjentów otrzymujących leczenie. W trakcie badań SIROCCO, CALIMA oraz ZONDA rozpoznanie z zakresu chorób nowotworowych postawiono u 5 pacjentów, w tym 4 otrzymujących benralizumab i 1 otrzymujący placebo. 12 badanych w trakcie rozszerzenia BORA, przy czym 8 otrzymywało benralizumab w badaniach poprzedzających a 4 zostało włączonych z grupy otrzymującej terapię pozorowaną. W trakcie rozszerzenia MELTEMI kolejnych 8 pacjentów zostało zdiagnozowanych z chorobą nowotworową. Spośród 2731 pacjentów przystępujących do badań 25 (0,9%) zapadło w trakcie trwania badania na chorobę nowotworową. Zauważalna jest również tendencja wzrostowa w zakresie zapadalności na choroby onkologiczne w miarę wydłużania ekspozycji na benralizumab. Odpowiednio 0,2% uczestników badań SIROCCO, CALIMA oraz ZONDA, 0.7% uczestników rozszerzenia BORA, 2% rozszerzenia MELTEMI. Należy natomiast analizować opisane przypadki w odniesieniu do średniej zapadalności na choroby nowotworowe w populacji. Jak wykazały badania kohortowe na populacji zbliżonej do populacji badanej w trakcie terapii benralizumabem, 2,9% chorych na astmę w trakcie trwającej średnio 13,3 miesiąca obserwacji zapadło na chorobę nowotworową [35]. Przedstawione wyniki zdają się potwierdzać względną neutralność onkologiczną preparatu.

Wyniki badań niezależnych korespondują z obserwacjami przedstawionymi w badaniach współfinansowanych przez producenta preparatu. W zakresie oceny najczęstszych działań niepożądanych leku obydwie grupy badań zgodnie wskazują na zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz zaostrzenie astmy jako najpowszechniej występujące zdarzenia niepożądane. W związku z relatywnie krótkim czasem trwania badań niezależnych, nie dostarczają one wiarygodnych informacji o bezpieczeństwie onkologicznym długotrwałej terapii benralizumabem.

9. Wnioski

5-letnia obserwacja pacjentów w trakcie terapii benralizumabem, w celu poprawy kontroli ciężkiej postaci astmy eozynofiliowej, potwierdza wyniki otrzymane w badaniach poprzedzających. benralizumab stosowany przewlekle w leczeniu astmy wydaje się nie powodować znaczących skutków ubocznych, zwiększać ryzyka infekcji oraz podnosić zapadalności na choroby nowotworowe. Nie zaobserwowano wzrostu częstotliwości występowania efektów ubocznych stosowania benralizumabu wraz z wydłużaniem czasu ekspozycji. Konieczne jest pogłębienie badań w kierunku zwiększania podatności na zakażenia pasożytnicze u pacjentów otrzymujących preparat, na obszarach w których występują one z większą częstotliwością.

Bibliografia:

1. 2022 Gina Main Report - Global Initiative for Asthma. 2022.
2. Hill VL, Wood PR. Asthma epidemiology, pathophysiology, and initial evaluation. Pediatr Rev 2009; 30: 331–5; quiz 335–6.
3. Haughney J, Winders TA, Holmes S *et al.* Global Quality Standard for Identification and Management of Severe Asthma. Adv Ther 2020; 37: 3645–3659.
4. Analiza wpływu na budżet Fasenra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorychnaliza stmy eozynofilowej. Kraków, 2021.
5. Ramirez GA, Yacoub M-R, Ripa M *et al.* Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. Biomed Res Int 2018; 2018: 9095275.
6. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ *et al.* Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. Mayo Clin Proc 2021; 96: 2694–2707.
7. Crook DW, Walker AS, Kean Y *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2012; 55 Suppl 2: S93-103.

8. Yoon J, Ponikau JU, Lawrence CB, Kita H. Innate antifungal immunity of human eosinophils mediated by a beta 2 integrin, CD11b. J Immunol 2008; 181: 2907–15.
9. Kimpen JL, Garofalo R, Welliver RC, Ogra PL. Activation of human eosinophils in vitro by respiratory syncytial virus. Pediatr Res 1992; 32: 160–4.
10. Phipps S, Lam CE, Mahalingam S *et al.* Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. Blood 2007; 110: 1578–86.
11. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. Annu Rev Pathol 2020; 15: 179–209.
12. Simon SCS, Utikal J, Umansky V. Opposing roles of eosinophils in cancer. Cancer Immunol Immunother 2019; 68: 823–833.
13. Lucarini V, Zicchеddu G, Macchia I *et al.* IL-33 restricts tumor growth and inhibits pulmonary metastasis in melanoma-bearing mice through eosinophils. Oncoimmunology 2017; 6: e1317420.
14. Fisher ER, Paik SM, Rockette H, Jones J, Caplan R, Fisher B. Prognostic significance of eosinophils and mast cells in rectal cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (protocol R-01). Hum Pathol 1989; 20: 159–63.
15. Sakkal S, Miller S, Apostolopoulos V, Nurgali K. Eosinophils in Cancer: Favourable or Unfavourable? Curr Med Chem 2016; 23: 650–66.
16. Zaynagetdinov R, Sherrill TP, Gleaves LA *et al.* Interleukin-5 facilitates lung metastasis by modulating the immune microenvironment. Cancer Res 2015; 75: 1624–1634.
17. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. Cancer 1983; 52: 126–30.
18. da Silva JM, Queiroz-Junior CM, Batista AC, Rachid MA, Teixeira MM, da Silva TA. Eosinophil depletion protects mice from tongue squamous cell carcinoma induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. Histol Histopathol 2014; 29: 387–96.
19. Xie F, Liu L-B, Shang W-Q *et al.* The infiltration and functional regulation of eosinophils induced by TSLP promote the proliferation of cervical cancer cell. Cancer Lett 2015; 364: 106–17.
20. Molin D. Bystander cells and prognosis in Hodgkin lymphoma. Review based on a doctoral thesis. Ups J Med Sci 2004; 109: 179–228.
21. Jackson DJ, Korn S, Mathur SK *et al.* Safety of Eosinophil-Depleting Therapy for Severe, Eosinophilic Asthma: Focus on Benralizumab. Drug Saf 2020; 43: 409–425.
22. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 9: CD010834.
23. Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. Int Immunol 2009; 21: 1303–9.
24. Kopf M, Brombacher F, Hodgkin PD *et al.* IL-5-deficient mice have a developmental defect in CD5+ B-1 cells and lack eosinophilia but have normal antibody and cytotoxic T cell responses. Immunity 1996; 4: 15–24.
25. Takatsu K, Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. Curr Opin Immunol 2008; 20: 288–94.
26. Agache I, Beltran J, Akdis C *et al.* Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 2020; 75: 1023–1042.
27. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A *et al.* Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med 2018; 6: 51–64.
28. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P *et al.* Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388: 2115–2127.
29. Korn S, Bourdin A, Chupp G *et al.* Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 4381-4392.e4.
30. Nair P, Wenzel S, Rabe KF *et al.* Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med 2017; 376: 2448–2458.
31. Bourdin A, Shaw D, Menzies-Gow A *et al.* Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma. J Asthma 2021; 58: 514–522.
32. Vitale C, Maglio A, Pelaia C *et al.* Effectiveness of Benralizumab in OCS-Dependent Severe Asthma: The Impact of 2 Years of Therapy in a Real-Life Setting. J Clin Med 2023; 12.
33. Park H-S, Kim M-K, Imai N *et al.* A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. Int Arch Allergy Immunol 2016; 169: 135–45.
34. Cheung TT, Mai TH, Chia YL *et al.* Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Benralizumab: A Phase 1, Randomized, Single-Blind Study of Healthy Chinese Participants. Drug Des Devel Ther 2023; 17: 209–218.
35. Guo Y, Bian J, Chen Z *et al.* Cancer incidence after asthma diagnosis: Evidence from a large clinical research network in the United States. Cancer Med 2023;