

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fasenra 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Fasenra 30 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Ampułko-strzykawka

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mg benralizumabu\* w 1 ml.

### Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 30 mg benralizumabu\* w 1 ml.

\*Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce  
Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) we wstrzykiwaczu (Fasenra Pen)

Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać przejrzyste lub białe do białawych cząstki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Astma

Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami (patrz punkt 5.1).

#### Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)

Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (patrz punkt 5.1).

#### Zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome, HES)

Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 35 kg z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym, bez możliwej do zidentyfikowania, wtórnej przyczyny niehematologicznej (patrz punkty 4.2 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Fasenra powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu chorób, w których benralizumab jest wskazany do stosowania (patrz punkt 4.1).

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego oraz pouczeniu o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4) pacjenci bez anafilaksji w wywiadzie i ich opiekunowie mogą podawać produkt leczniczy Fasenra, jeśli lekarz prowadzący uzna to za właściwe, a w razie konieczności będzie prowadził obserwację medyczną pacjenta. Samodzielne podanie produktu należy rozważyć jedynie u pacjentów poprzednio leczonych produktem Fasenra.

### Dawkowanie

Produkt leczniczy Fasenra jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować co najmniej raz w roku na podstawie stopnia nasilenia choroby, kontroli choroby i liczby eozynofili w krwi.

#### *Astma*

Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni.

#### *EGPA*

Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Pacjentów, u których wystąpią zagrażające życiu objawy EGPA należy ocenić pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Fasenra nie był badany w tej populacji.

#### *HES*

Zalecana dawka benralizumabu u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 35 kg wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Pacjentów, u których wystąpią zagrażające życiu objawy HES należy ocenić pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Fasenra nie był badany w tej populacji.

#### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia w zaplanowanym dniu podania produktu leczniczego, należy jak najszybciej wznowić jego podawanie zgodnie z ustalonym schematem leczenia; nie wolno podawać podwójnej dawki leku.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasenra u dzieci i młodzieży z astmą w wieku od 6 lat do 17 lat. Aktualne, ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku od 6 do 11 lat i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasenra u dzieci z astmą w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasenra u dzieci i młodzieży z EGPA w wieku poniżej 18 lat.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasenra u dzieci z HES w wieku poniżej 12 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fasenra u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała poniżej 35 kg. Brak zaleceń dotyczących dawkowania w tej podgrupie pacjentów.

#### Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.

Produkt leczniczy Fasenra należy wstrzykiwać w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy w promieniu 5 cm od pępka. Jeśli wstrzyknięcie wykonuje fachowy pracownik służby zdrowia lub opiekun, produkt można również wstrzyknąć w górną część ramienia. Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których występuje bolesność, stłuczenie, rumień lub stwardnienie skóry.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu z użyciem ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego przedstawiono w punkcie „Instrukcja użycia”.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zaostrzenia astmy

Produktu leczniczego Fasenra nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilą się, należy zasięgnąć porady lekarskiej.

#### Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerywania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fasenra. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, powinno ono odbywać się stopniowo i pod nadzorem lekarza prowadzącego.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po podaniu benralizumabu występowały ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, pokrzywka grudkowa, wysypka) (patrz punkt 4.8). Wymienione reakcje mogą wystąpić w ciągu kilku godzin po podaniu produktu, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. występowały po kilku dniach).

Czynnikiem ryzyka anafilaksji po podaniu produktu Fasenra może być występowanie w wywiadzie anafilaksji niezwiązanej z benralizumabem (patrz punkt 4.3). Zgodnie z praktyką kliniczną, po podaniu produktu Fasenra należy przez odpowiednio długi czas monitorować stan pacjentów.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego Fasenra i należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Zakażenia pasożytnicze (pasożyty jelitowe)

Eozynofile mogą brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy benralizumab wpływa na odpowiedź pacjenta na zakażenia pasożytami jelitowymi.

U pacjentów z zakażeniami pasożytami jelitowymi obecnymi przed rozpoczęciem leczenia benralizumabem, należy zastosować leczenie przeciwpasożytnicze. Jeżeli do zarażenia pasożytniczego dojdzie w trakcie leczenia i pacjent nie odpowiada na leczenie przeciwpasożytnicze, leczenie benralizumabem należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.

#### EGPA zagrażająca czynności narządów lub zagrażająca życiu

Produktu leczniczego Fasenra nie badano u pacjentów z czynnymi objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub stanowiącymi zagrożenie życia (patrz punkt 4.2).

#### HES zagrażający życiu

Produktu leczniczego Fasenra nie badano u pacjentów z czynnymi objawami HES zagrażającymi życiu (patrz punkt 4.2).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,06 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 30 mg (1 ml). Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w grupach równoległych z udziałem 103 pacjentów w wieku od 12 do 21 lat, chorych na ciężką astmę, leczenie benralizumabem wydaje się nie zaburzać odpowiedzi humoralnej wywołanej szczepieniem przeciw wirusowi grypy sezonowej. Nie przewiduje się wpływu benralizumabu na właściwości farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Enzymy cytochromu P450, pompy efluksowe i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w usuwaniu benralizumabu. Nie ma dowodów na ekspresję receptora IL-5R $\alpha$  na hepatocytach. Zmniejszenie liczby eozynofiliów nie powoduje przewlekłych, ogólnoustrojowych zmian aktywacji cytokin prozapalnych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dostępne są ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania benralizumabu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Przenikanie przeciwciał monoklonalnych, takich jak benralizumab, przez łożysko odbywa się w sposób liniowy w miarę postępu ciąży, dlatego potencjalna ekspozycja płodu będzie prawdopodobnie większa w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Fasenra w okresie ciąży. Podawanie produktu leczniczego kobietom w ciąży należy rozważyć tylko w przypadku, gdy oczekiwane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy benralizumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego lub zwierzęcego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Fasenra biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu leczenia benralizumabem na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Fasenra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania benralizumabu w astmie, EGPA i HES jest podobny.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia astmy to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%). Najczęściej zgłaszane działanie niepożądane w czasie leczenia EGPA (17%) i HES (16%) to ból głowy. Po zastosowaniu benralizumabu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej o różnym nasileniu.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych dotyczących astmy, EGPA i HES oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem benralizumabu. Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działanie niepożądane                                         | Częstość występowania |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze     | Zapalenie gardła <sup>a</sup>                                 | Często                |
| Zaburzenia układu immunologicznego     | Reakcje nadwrażliwości <sup>b</sup><br>Reakcja anafilaktyczna | Często<br>Nieznana    |

|                                             |                                                          |        |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|
| Zaburzenia układu nerwowego                 | Ból głowy <sup>c</sup>                                   | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka<br>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>d</sup> | Często |

- a. Zapalenie gardła obejmuje: „zapalenie gardła”, „bakteryjne zapalenie gardła”, „wirusowe zapalenie gardła”, „ paciorkowcowe zapalenie gardła”.
- b. Reakcje nadwrażliwości obejmują: „pokrzywkę”, „pokrzywkę grudkową” i „wysypkę”. Przykłady zgłoszonych objawów powiązanych i opis czasu do wystąpienia objawów – patrz punkt 4.4.
- c. Bardzo często w badaniach klinicznych dotyczących EGPA i HES.
- d. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących astmy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, świąd, grudki) występowały u 2,2% pacjentów leczonych zalecaną dawką benralizumabu w porównaniu z 1,9% pacjentów leczonych placebo. Zdarzenia były przemijające.

### Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania

W przedłużonym badaniu trwającym 56 tygodni (badanie 4) z udziałem pacjentów z astmą uczestniczących w badaniu 1., 2. i 3., 842 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Fasenra w zalecanej dawce i pozostali oni w badaniu. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny, jak w opisanych wyżej badaniach z astmą. Dodatkowo, w rozszerzonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby (badanie 5) u pacjentów z astmą z poprzednich badań, 226 pacjentów było leczonych produktem Fasenra w zalecanej dawce przez okres do 43 miesięcy. W połączeniu z okresem leczenia w poprzednich badaniach, odpowiada to medianie okresu obserwacji wynoszącej 3,4 roku (zakres: 8,5 miesiąca - 5,3 roku). Profil bezpieczeństwa w tym okresie obserwacji był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Fasenra.

### Dzieci i młodzież

#### *Astma*

Dane dotyczące dzieci i młodzieży są ograniczone. Do badań III fazy włączono 108 pacjentów chorych na astmę z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (badanie 1: n=53, badanie 2: n=55). Spośród nich, 46 przyjmowało placebo, 40 przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie dla trzech pierwszych dawek, a następnie co 8 tygodni, a 22 pacjentów przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie. Pacjenci z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=86) z badań 1. i 2. kontynuowali leczenie benralizumabem w badaniu 4. przez okres do 108 tygodni. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

W otwartym, niekontrolowanym badaniu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym trwającym 48 tygodni z udziałem ograniczonej liczby dzieci i młodzieży (n=28) z niekontrolowaną ciężką astmą profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat był podobny do profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych i młodzieży (patrz punkt 4.2).

#### *HES*

Do badania III fazy włączono czterech pacjentów z grupy młodzieży z HES w wieku od 12 do 17 lat. Trzech pacjentów z tej grupy otrzymywało benralizumab co 4 tygodnie, a 1 otrzymywał placebo. U 3 pacjentów z grupy młodzieży leczonych benralizumabem w badaniu dotyczącym HES nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych względem ustalonego profilu bezpieczeństwa.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

#### **Polska**

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

Pacjentom z astmą eozynofilową biorącym udział w badaniach klinicznych podawano podskórnie dawki do 200 mg produktu leczniczego i nie obserwowano dowodów toksyczności związanej z dawką.

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania benralizumabu. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednim monitorowaniem stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX10

#### Mechanizm działania

Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wiąże się on swoiście z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R $\alpha$ ). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc $\gamma$ RIII na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. natural killer). Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *Wpływ na eozynofile we krwi*

U pacjentów z astmą leczenie benralizumabem prowadzi do niemal całkowitego zmniejszenia liczby eozynofilów we krwi w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki, która utrzymuje się przez całe leczenie. Zmniejszeniu liczby eozynofilów we krwi towarzyszy zmniejszenie w surowicy ilości białek ziarnistości eozynofilów (ang. eosinophil granule proteins) – neurotoksyny eozynofilowej (ang. eosinophil derived neurotoxin, EDN) oraz białka kationowego eozynofilów (ang. eosinophil cationic protein, ECP), a także zmniejszenie liczby bazofilów we krwi.

U pacjentów z EGPA zmniejszenie liczby eozynofilów we krwi było zgodne z działaniem obserwowanym w badaniach dotyczących astmy. Zmniejszenie liczby eozynofilów we krwi obserwowano w pierwszym punkcie czasowym obserwacji, po 1 tygodniu leczenia i utrzymywało się ono przez cały 52-tygodniowy okres leczenia.

U pacjentów z HES zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi było zgodne z działaniem obserwowanym w badaniach dotyczących astmy i EGPA. Zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi obserwowano w pierwszym punkcie czasowym obserwacji (tydzień 4.) i utrzymywało się ono przez 24-tygodniowy okres leczenia.

#### *Wpływ na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych*

Wpływ benralizumabu na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych pacjentów z astmą z podwyższoną liczbą eozynofiliów w płwocinie (co najmniej 2,5%) oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym I fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym benralizumab podawano podskórnie w dawce 100 lub 200 mg. W tym badaniu mediana zmniejszenia liczby eozynofiliów w błonie śluzowej dróg oddechowych w porównaniu z wartością początkową wyniosła 96% w grupie leczonej benralizumabem w porównaniu ze zmniejszeniem o 47% w grupie placebo ( $p=0,039$ ).

#### Skuteczność kliniczna

##### Astma

Skuteczność benralizumabu oceniono w trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, trwających od 28 do 56 tygodni u pacjentów w wieku od 12 do 75 lat.

W tych badaniach, benralizumab podawano w dawce 30 mg co 4 tygodnie w przypadku trzech pierwszych dawek, a następnie co 4 lub 8 tygodni w ramach leczenia uzupełniającego do leczenia podstawowego oraz oceniono w porównaniu z placebo.

W dwóch badaniach nad zaostrzeniem choroby, SIROCCO (badanie 1) i CALIMA (badanie 2) udział wzięło łącznie 2 510 pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą; 64% kobiet, średni wiek 49 lat. Pacjenci mieli w wywiadzie przynajmniej 2 zaostrzenia astmy wymagające leczenia doustnymi lub ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (średnio 3) w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wynik 1,5 lub wyższy wg skali kwestionariusza kontroli astmy 6 (ang. Asthma Control Questionnaire-6, ACQ-6) w fazie przesiewowej oraz zmniejszoną czynność płuc w pomiarze początkowym (średnia należna natężona objętość wydechu pierwszosekundowa [FEV<sub>1</sub>] przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 57,5%), pomimo regularnego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (ang. inhaled corticosteroid, ICS) (badanie 1) bądź średnimi lub dużymi dawkami ICS (badanie 2) oraz długo działającymi  $\beta$ -mimetykami (ang. long-acting  $\beta$ -agonist, LABA); co najmniej jeden dodatkowy lek kontrolujący objawy podawano odpowiednio u 51% i 41% tych pacjentów.

Do badania nad ograniczeniem stosowania doustnych kortykosteroidów (ang. oral corticosteroids, OCS) ZONDA (badanie 3), włączono łącznie 220 pacjentów z astmą (61% kobiet; średni wiek wyniósł 51 lat); pacjenci byli codziennie leczeni OCS (w dawce 8 do 40 mg na dobę, mediana 10 mg) dodatkowo do regularnego stosowania dużych dawek ICS i LABA, z co najmniej jednym dodatkowym lekiem kontrolującym objawy astmy w 53% przypadków. W badaniu uwzględniono 8-tygodniowy okres wstępny („run-in”), podczas którego dawkę OCS ustalono na minimalnym skutecznym poziomie bez utraty kontroli astmy. U pacjentów liczba eozynofiliów we krwi wynosiła  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l oraz wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Chociaż w badaniach 1., 2. i 3. badano dwa schematy dawkowania, zalecanym schematem dawkowania jest podawanie benralizumabu co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (patrz punkt 4.2), ponieważ nie obserwowano dodatkowych korzyści wynikających z częstszego podawania. Wyniki podsumowane niżej dotyczą zalecanego schematu dawkowania.

#### *Badania dotyczące zaostrzenia astmy*

Pierwszorzędownym punktem końcowym był roczny odsetek klinicznie istotnych zaostrzeń astmy u pacjentów z początkową liczbą eozynofiliów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l, którzy przyjmowali duże dawki ICS i LABA. Istotne klinicznie zaostrzenie astmy zdefiniowano jako pogorszenie astmy wymagające zastosowania doustnych/ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni i (lub) wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym wymagającej podania doustnych/ogólnoustrojowych kortykosteroidów i (lub) hospitalizacji. W przypadku pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące OCS, istotne klinicznie zaostrzenie astmy było definiowane jako tymczasowe zwiększenie stałej dawki doustnych/ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni lub pojedyncza dawka kortykosteroidów we wstrzyknięciu depo.

W obu badaniach u pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l przyjmujących benralizumab wystąpiło istotne zmniejszenie rocznego odsetka zaostrzeń w porównaniu z placebo. Ponadto, zmiana wartości średniej FEV<sub>1</sub> względem stanu początkowego wykazała korzyść już po 4 tygodniach leczenia, która utrzymywała się do końca okresu leczenia (tabela 2).

Zmniejszenie częstości zaostrzeń obserwowano bez względu na początkową liczbę eozynofiliów; jednak ustalono, że większa początkowa liczba eozynofiliów jest potencjalnym czynnikiem predyktoryjnym lepszej odpowiedzi na leczenie, szczególnie w przypadku FEV<sub>1</sub>.

**Tabela 2. Wyniki dotyczące rocznego odsetka zaostrzeń i czynności płuc po zakończeniu leczenia w badaniach 1. i 2. według liczby eozynofiliów**

|                                                                         | Badanie 1            |         | Badanie 2            |         |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------|----------------------|---------|
|                                                                         | Benralizumab         | Placebo | Benralizumab         | Placebo |
| Liczba eozynofilów we krwi $\geq 300$ komórek/ $\mu\text{l}^{\text{a}}$ | n=267                | n=267   | n=239                | n=248   |
| Zaostrzenia istotne klinicznie                                          |                      |         |                      |         |
| Odsetek                                                                 | 0,74                 | 1,52    | 0,73                 | 1,01    |
| Różnica                                                                 | -0,78                |         | -0,29                |         |
| Współczynnik częstości (95% CI)                                         | 0,49 (0,37; 0,64)    |         | 0,72 (0,54; 0,95)    |         |
| Wartość p                                                               | <0,001               |         | 0,019                |         |
| FEV <sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (L)       |                      |         |                      |         |
| Średnia wartość początkowa                                              | 1,660                | 1,654   | 1,758                | 1,815   |
| Poprawa względem wartości początkowej                                   | 0,398                | 0,239   | 0,330                | 0,215   |
| Różnica (95% CI)                                                        | 0,159 (0,068; 0,249) |         | 0,116 (0,028; 0,204) |         |
| Wartość p                                                               | 0,001                |         | 0,010                |         |
| Liczba eozynofilów we krwi <300 komórek/ $\mu\text{l}^{\text{b}}$       | n=131                | n=140   | n=125                | n=122   |
| Zaostrzenia istotne klinicznie                                          |                      |         |                      |         |
| Odsetek                                                                 | 1,11                 | 1,34    | 0,83                 | 1,38    |
| Różnica                                                                 | -0,23                |         | -0,55                |         |
| Współczynnik częstości (95% CI)                                         | 0,83 (0,59; 1,16)    |         | 0,60 (0,42; 0,86)    |         |
| FEV <sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (L)       |                      |         |                      |         |
| Średnia zmiana                                                          | 0,248                | 0,145   | 0,140                | 0,156   |

|                  |                       |                        |
|------------------|-----------------------|------------------------|
| Różnica (95% CI) | 0,102 (-0,003; 0,208) | -0,015 (-0,127; 0,096) |
|------------------|-----------------------|------------------------|

- a. Populacja zgodna z intencją leczenia (pacjenci przyjmujący duże dawki ICS i pacjenci z liczbą eozynofiliów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l).
- b. Brak wystarczającej mocy do wykrycia różnicy w leczeniu u pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi  $< 300$  komórek/ $\mu$ l.

W połączonych danych z badania 1. i 2. obserwowano liczbowo większe zmniejszenie odsetka zaostrzeń i większą poprawę FEV<sub>1</sub> wraz ze zwiększeniem początkowej liczby eozynofiliów we krwi.

Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji i (lub) wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych u pacjentów przyjmujących benralizumab, w porównaniu z placebo w badaniu 1. wyniósł 0,09 w porównaniu z 0,25 (współczynnik częstości 0,37, 95% CI: 0,20; 0,67,  $p \leq 0,001$ ), a w badaniu 2. wyniósł on 0,12 w porównaniu z 0,10 (współczynnik częstości 1,23, 95% CI: 0,64; 2,35,  $p = 0,538$ ). W badaniu 2. liczba zdarzeń w grupie otrzymującej placebo była za mała, aby wyciągnąć wnioski dotyczące zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych.

W obu badaniach 1. i 2. u pacjentów przyjmujących benralizumab wystąpiło statystycznie istotne złagodzenie objawów astmy (całkowity wynik w skali oceny astmy, Total Asthma Score) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Podobną poprawę na korzyść benralizumabu obserwowano w wynikach kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6) i standaryzowanego kwestionariusza jakości życia z astmą dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych (ang. Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older, AQLQ(S)+12) (tabela 3).

**Tabela 3. Różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi w średniej zmianie całkowitego wyniku oceny objawów astmy, ACQ-6 i AQLQ(S)+12, względem wartości początkowej na końcu leczenia – Pacjenci otrzymujący duże dawki ICS z liczbą eozynofiliów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l**

|                                               | Badanie 1                             |                                  | Badanie 2                             |                                  |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
|                                               | Benralizumab<br>(n <sup>a</sup> =267) | Placebo<br>(n <sup>a</sup> =267) | Benralizumab<br>(n <sup>a</sup> =239) | Placebo<br>(n <sup>a</sup> =248) |
| Łączny wynik oceny objawów astmy <sup>b</sup> |                                       |                                  |                                       |                                  |
| Średni wynik początkowy                       | 2,68                                  | 2,74                             | 2,76                                  | 2,71                             |
| Poprawa względem wartości początkowej         | -1,30                                 | -1,04                            | -1,40                                 | -1,16                            |
| Różnica (95% CI)                              | -0,25 (-0,45; -0,06)                  |                                  | -0,23 (-0,43; -0,04)                  |                                  |
| Wartość p                                     | 0,012                                 |                                  | 0,019                                 |                                  |
| ACQ-6                                         |                                       |                                  |                                       |                                  |
| Średni wynik początkowy                       | 2,81                                  | 2,90                             | 2,80                                  | 2,75                             |
| Poprawa względem wartości początkowej         | -1,46                                 | -1,17                            | -1,44                                 | -1,19                            |
| Różnica (95% CI)                              | -0,29 (-0,48; -0,10)                  |                                  | -0,25 (-0,44; -0,07)                  |                                  |
| AQLQ(S)+12                                    |                                       |                                  |                                       |                                  |
| Średni wynik początkowy                       | 3,93                                  | 3,87                             | 3,87                                  | 3,93                             |
| Poprawa względem wartości początkowej         | 1,56                                  | 1,26                             | 1,56                                  | 1,31                             |
| Różnica (95% CI)                              | 0,30 (0,10; 0,50)                     |                                  | 0,24 (0,04; 0,45)                     |                                  |

- a. Liczba pacjentów (n) różni się nieco z powodu liczby pacjentów, dla których dane każdej zmiennej były dostępne. Wyniki przedstawiono na podstawie ostatnich danych uzyskanych dla każdej zmiennej.
- b. Skala oceny objawów astmy: łączny wynik od 0 (najmniej) do 6 (najwięcej); wyniki oceny objawów astmy w dzień i w nocy od 0 (najmniej) do 3 (najwięcej) objawów. Pojedyncze wyniki w zależności od pory dnia (dzień i noc) były podobne.

*Analiza podgrup z uwzględnieniem zaostrzeń w wywiadzie*

Analizy podgrup w badaniu 1. i 2. pozwoliły zidentyfikować pacjentów z większą liczbą zaostrzeń w wywiadzie, jako potencjalnym czynnikiem predykcyjnym lepszej odpowiedzi na leczenie. Wymienione czynniki rozważane osobno lub łącznie z początkową liczbą eozynofiliów mogą pozwolić dodatkowo wskazać pacjentów, którzy mogą osiągnąć lepszą odpowiedź na leczenie benralizumabem (tabela 4).

**Tabela 4. Częstość występowania zaostrzeń i czynność płuc (FEV<sub>1</sub>) po zakończeniu leczenia z uwzględnieniem liczby zaostrzeń w minionym roku – Pacjenci otrzymujący duże dawki ICS z liczbą eozynofiliów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l**

|                                                                                | Badanie 1               |                    | Badanie 2               |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
|                                                                                | Benralizumab<br>(N=267) | Placebo<br>(N=267) | Benralizumab<br>(N=239) | Placebo<br>(N=248) |
| 2 zaostrzenia w pomiarze początkowym                                           |                         |                    |                         |                    |
| n                                                                              | 164                     | 149                | 144                     | 151                |
| Odsetek zaostrzeń                                                              | 0,57                    | 1,04               | 0,63                    | 0,62               |
| Różnica                                                                        | -0,47                   |                    | 0,01                    |                    |
| Współczynnik częstości (95% CI)                                                | 0,55 (0,37; 0,80)       |                    | 1,01 (0,70; 1,46)       |                    |
| Średnia zmiana w FEV <sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela | 0,343                   | 0,230              | 0,266                   | 0,236              |
| Różnica (95% CI)                                                               | 0,113 (-0,002; 0,228)   |                    | 0,029 (-0,079; 0,137)   |                    |
| 3 zaostrzenia lub więcej w pomiarze początkowym                                |                         |                    |                         |                    |
| n                                                                              | 103                     | 118                | 95                      | 97                 |
| Odsetek zaostrzeń                                                              | 0,95                    | 2,23               | 0,82                    | 1,65               |
| Różnica                                                                        | -1,28                   |                    | -0,84                   |                    |
| Współczynnik częstości (95% CI)                                                | 0,43 (0,29; 0,63)       |                    | 0,49 (0,33; 0,74)       |                    |
| Średnia zmiana FEV <sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela   | 0,486                   | 0,251              | 0,440                   | 0,174              |
| Różnica (95% CI)                                                               | 0,235 (0,088; 0,382)    |                    | 0,265 (0,115; 0,415)    |                    |

*Badania dotyczące zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów*

W badaniu ZONDA (badanie 3), kontrolowanym placebo oraz w badaniu PONENTE (badanie 6), jednoramiennym badaniu otwartym oceniono wpływ benralizumabu na ograniczenie stosowania OCS w leczeniu podtrzymującym.

W badaniu 3. pierwszorzędownym punktem końcowym było procentowe zmniejszenie ostatecznej dawki OCS względem wartości początkowej w okresie od tygodnia 24. do 28., przy jednoczesnym zachowaniu kontroli astmy. W tabeli 5 podsumowano wyniki badania 3.

**Tabela 5. Wpływ benralizumabu na zmniejszenie dawki OCS, badanie 3.**

|                                                                                            | Benralizumab<br>(n=73) | Placebo<br>(n=75) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| Test Wilcozona dla par obserwacji (analiza pierwotna)                                      |                        |                   |
| Mediana procentowego zmniejszenia dobowej dawki OCS względem wartości początkowej (95% CI) | 75 (60, 88)            | 25 (0, 33)        |
| Wartość p testu Wilcozona dla par obserwacji                                               | <0,001                 |                   |
| Model proporcjonalnych szans regresji logistycznej (analiza wrażliwości)                   |                        |                   |
| Procentowe zmniejszenie dawki OCS względem wartości początkowej w tygodniu 28.             |                        |                   |
| Zmniejszenie o ≥90%                                                                        | 27 (37%)               | 9 (12%)           |
| Zmniejszenie o ≥75%                                                                        | 37 (51%)               | 15 (20%)          |
| Zmniejszenie o ≥50%                                                                        | 48 (66%)               | 28 (37%)          |
| Zmniejszenie o >0%                                                                         | 58 (79%)               | 40 (53%)          |
| Brak zmiany lub brak zmniejszenia dawki OCS                                                | 15 (21%)               | 35 (47%)          |
| Iloraz szans (95% CI)                                                                      | 4,12 (2,22; 7,63)      |                   |
| Zmniejszenie dobowej dawki OCS do 0 mg/dobę <sup>a</sup>                                   | 22 (52%)               | 8 (19%)           |
| Iloraz szans (95% CI)                                                                      | 4,19 (1,58; 11,12)     |                   |
| Zmniejszenie dobowej dawki OCS do ≤5 mg/dobę                                               | 43 (59%)               | 25 (33%)          |
| Iloraz szans (95% CI)                                                                      | 2,74 (1,41; 5,31)      |                   |
| Odsetek zaostrzeń                                                                          | 0,54                   | 1,83              |
| Współczynnik częstości (95% CI)                                                            | 0,30 (0,17; 0,53)      |                   |
| Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji/wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym       | 0,02                   | 0,32              |
| Współczynnik częstości (95% CI)                                                            | 0,07 (0,01; 0,63)      |                   |

<sup>a</sup> Osiągnięcie zmniejszenia dawki OCS o 100% w czasie trwania badania było możliwe tylko u pacjentów z zoptymalizowaną początkową dawką OCS wynoszącą 12,5 mg lub mniej.

Czynność płuc, wynik w skali oceny objawów astmy, ACQ-6 i AQLQ(S)+12 oceniano również w badaniu 3., a wyniki okazały się podobne do wyników w badaniu 1. i 2.

Do badania 6. włączono 598 dorosłych pacjentów z ciężką astmą (liczba eozynofiliów we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l na początku badania lub  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l w ciągu ostatnich 12 miesięcy, jeśli liczba eozynofiliów we krwi w momencie włączenia do badania wynosiła  $< 150$  komórek/ $\mu$ l), którym były podawane doustne kortykosteroidy. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, którzy odstawili OCS przy zachowaniu kontroli astmy oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ostateczną dawkę OCS mniejszą lub równą 5 mg przy zachowaniu kontroli astmy i z uwzględnieniem czynności nadnerczy. Odsetek pacjentów, którzy odstawili leczenie podtrzymujące OCS wyniósł 62,9%. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli dawkę OCS mniejszą lub równą 5 mg (przy zachowaniu kontroli astmy i nieograniczonej czynności nadnerczy) wyniósł 81,9%. Wpływ na zmniejszenie OCS był podobny niezależnie od liczby eozynofiliów we krwi w momencie włączenia do badania (w tym u pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi  $< 150$  komórek/ $\mu$ l) i utrzymywał się przez dodatkowy okres od 24 do 32 tygodni. Roczny wskaźnik zaostrzeń w badaniu 6. był porównywalny ze zgłoszonym w poprzednich badaniach.

*Długotrwałe badania przedłużone*

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania benralizumabu oceniano w 56-tygodniowym przedłużonym badaniu III fazy BORA (badanie 4). Do tego badania włączono 2 123 pacjentów, 2 037 pacjentów dorosłych i 86 pacjentów z grupy młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) uczestniczących w Badaniach 1, 2 i 3. W badaniu 4. oceniano długotrwały wpływ benralizumabu na roczny odsetek zaostrzeń, czynność płuc, ACQ-6, AQLQ(S)+12 oraz utrzymanie zmniejszenia dawki OCS w 2 schematach dawkowania analizowanych w badaniach głównych.

Po zastosowaniu zalecanego schematu dawkowania zmniejszenie rocznego odsetka zaostrzeń obserwowane w kontrolowanych placebo badaniach głównych 1 i 2 (u pacjentów z początkową liczbą eozynofilów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l, którzy przyjmowali ICS w dużych dawkach) zostało utrzymane w drugim roku leczenia (tabela 6). Spośród pacjentów, którzy otrzymali benralizumab w badaniach głównych 1 i 2, u 73% nie wystąpiło zaostrzenie choroby w badaniu przedłużonym 4.

**Tabela 6. Zaostrzenia w okresie leczenia przedłużonego<sup>a</sup>**

|         | <b>Placebo<sup>b</sup><br/>(n=338)</b> | <b>Benralizumab<br/>(n=318)</b> |                  |                                     |
|---------|----------------------------------------|---------------------------------|------------------|-------------------------------------|
|         | <b>Badanie 1 i 2</b>                   | <b>Badanie 1 i 2</b>            | <b>Badanie 4</b> | <b>Badanie 1, 2 i 4<sup>c</sup></b> |
| Odsetek | 1,23                                   | 0,65                            | 0,48             | 0,56                                |

a. Pacjenci, którzy przystąpili do badania 4. po zakończeniu badań głównych 1. i 2., z początkową liczbą eozynofilów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l, przyjmujący duże dawki ICS.

b. Pacjenci otrzymujący placebo w badaniach 1. i 2. zostali uwzględnieni do końca badania głównego (tydzień 48 w badaniu 1., tydzień 56 w badaniu 2.).

c. Całkowity czas trwania leczenia: 104 – 112 tygodni.

Podobne utrzymywanie się efektu obserwowano przez cały czas trwania badania 4. w odniesieniu do czynności płuc, ACQ-6 i AQLQ(S)+12 (tabela 7).

**Tabela 7. Zmiana czynności płuc, ACQ-6 i AQLQ(S)+12 względem wartości początkowych<sup>a</sup>**

|                                                                         | <b>Badanie 1 i 2<br/>Wartość<br/>początkowa<sup>b</sup></b> | <b>Badanie 1 i 2<br/>EOT<sup>c</sup></b> | <b>Badanie 4 EOT<sup>d</sup></b> |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (l)</b> |                                                             |                                          |                                  |
| n                                                                       | 318                                                         | 305                                      | 290                              |
| Średnia wartość początkowa (SD)                                         | 1,741 (0,621)                                               | --                                       | --                               |
| Zmiana względem wartości początkowej (SD) <sup>e</sup>                  | --                                                          | 0,343 (0,507)                            | 0,404 (0,555)                    |
| <b>ACQ-6</b>                                                            |                                                             |                                          |                                  |
| n                                                                       | 318                                                         | 315                                      | 296                              |
| Średnia wartość początkowa (SD)                                         | 2,74 (0,90)                                                 | --                                       | --                               |
| Zmiana względem wartości początkowej (SD) <sup>e</sup>                  | --                                                          | -1,44 (1,13)                             | -1,47 (1,05)                     |
| <b>AQLQ(S)+12</b>                                                       |                                                             |                                          |                                  |
| n                                                                       | 307                                                         | 306                                      | 287                              |
| Średnia wartość początkowa (SD)                                         | 3,90 (0,99)                                                 | --                                       | --                               |
| Zmiana względem wartości początkowej (SD) <sup>e</sup>                  | --                                                          | 1,58 (1,23)                              | 1,61 (1,21)                      |

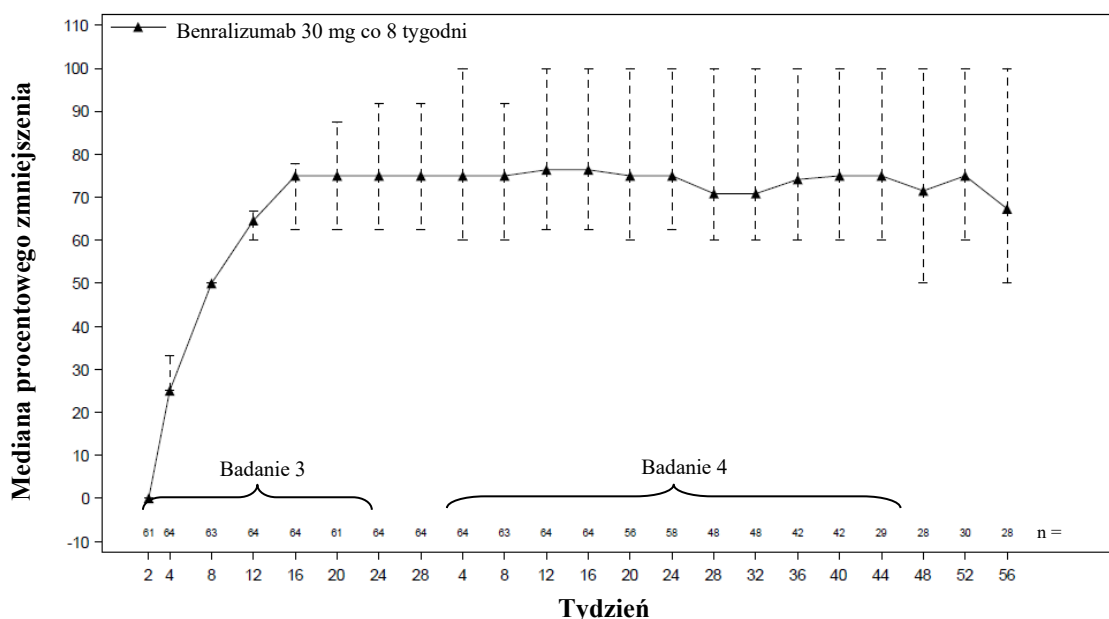
n= liczba pacjentów z danymi w punkcie czasowym, SD = odchylenie standardowe

- a. Początkowa liczba eozynofiliów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l i przyjmowanie dużych dawek ICS: benralizumab podawany według zalecanego schematu dawkowania.
- b. Zintegrowana analiza wartości początkowych z badania 1. i 2. obejmuje pacjentów dorosłych i młodzież.
- c. Zintegrowana analiza na końcu leczenia w badaniu (EOT) 1. (tydzień 48.) i badaniu 2. (tydzień 56.).
- d. EOT badania 4. to tydzień 48. (ostatni punkt czasowy dla danych zebranych od pacjentów dorosłych i młodzieży).
- e. Wartości początkowe to wartości sprzed leczenia benralizumabem w badaniu 1. i 2.

Skuteczność w badaniu 4. oceniano także u pacjentów z początkową liczbą eozynofiliów we krwi  $< 300$  komórek/ $\mu$ l i była ona zgodna z badaniami 1. i 2.

Utrzymanie zmniejszenia dobowej dawki OCS było także obserwowane w przedłużeniu badania u pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu 3. (rycina 1).

**Rycina 1. Mediana procentowego zmniejszenia dobowej dawki OCS w czasie (badanie 3. i 4.)<sup>a</sup>**



- a. Pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniu 3., którzy kontynuowali leczenie benralizumabem w badaniu 4. Pacjenci mogli przystąpić do drugiego przedłużenia badania po minimum 8 tygodniach w badaniu 4., nie kończąc 56-tygodniowego okresu leczenia przedłużonego.

W badaniu 5., drugim długoterminowym, rozszerzonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8), roczny wskaźnik zaostreżeń (0,47) u pacjentów otrzymujących zatwierdzony schemat dawkowania był porównywalny do zgłoszonego w poprzednich badaniach 1., 2. (0,65) i 4 (0,48).

#### Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)

Skuteczność benralizumabu oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym typu *non-inferiority* z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z czasem trwania leczenia wynoszącym 52 tygodnie i z udziałem pacjentów z EGPA w wieku 18 lat i starszych. Łącznie 140 pacjentów przydzielono losowo do leczenia benralizumabem w dawce 30 mg lub mepolizumabem w dawce 300 mg podawanymi podskórnie co 4 tygodnie. U pacjentów włączonych do badania występowała w wywiadzie choroba nawracająca lub oporna na leczenie i otrzymywali oni OCS w stałych dawkach (OCS;  $\geq 7,5$  do  $\leq 50$  mg/dobę prednizolonu/prednizonu) z lekiem immunosupresyjnym w stałej dawce lub bez leku immunosupresyjnego (z wyjątkiem cyklofosfamidu). Mediana dobowej dawki OCS w punkcie początkowym badania wyniosła 10 mg, a leczenie immunosupresyjne stosowało 36% pacjentów. Dawkę OCS stopniowo zmniejszano według uznania badacza. Z badania wykluczono pacjentów z czynną EGPA zagrażającą czynności narządów lub stanowiącą zagrożenie życia.

## Remisja

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów w remisji, definiowanej jako wynik 0 (brak aktywnego zapalenia naczyń) w skali BVAS (ang. Birmingham Vasculitis Activity Score, skala aktywności zapalenia naczyń) w połączeniu z dawką prednizolonu/prednizonu  $\leq 4$  mg/dobę, zarówno w tygodniu 36., jak i w tygodniu 48. Jak pokazano w tabeli 8, benralizumab wykazywał *non-inferiority* w stosunku do mepolizumabu w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego. Wyniki skumulowanego czasu trwania remisji oraz składowe remisji przedstawiono także w tabeli 8.

**Tabela 8. Remisja i składowe remisji w EGPA**

|                                                                          | Remisja<br>(OCS≤4 mg/dobę +<br>BVAS=0)             |                           | OCS≤4 mg/dobę                                         |                           | BVAS=0                                                 |                           |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                          | Benra <sup>a</sup><br>N=70                         | Mepo <sup>b</sup><br>N=70 | Benra <sup>a</sup><br>N=70                            | Mepo <sup>b</sup><br>N=70 | Benra <sup>a</sup><br>N=70                             | Mepo <sup>b</sup><br>N=70 |
| Pacjenci w remisji zarówno w tygodniu 36., jak i 48.                     |                                                    |                           |                                                       |                           |                                                        |                           |
| Pacjenci, n (%) <sup>c</sup>                                             | 40 (58)                                            | 40 (57)                   | 42 (61)                                               | 41 (58)                   | 58 (83)                                                | 59 (84)                   |
| Różnice w odsetku<br>remisji (%) <sup>c</sup><br>(95% CI)<br>(wartość p) | 1,21<br><br>(-14,12; 16,53)<br>(0,88) <sup>d</sup> |                           | 2,64<br><br>(-12,67; 17,95)<br>(0,74) <sup>d, e</sup> |                           | -1,17<br><br>(-13,27; 10,94)<br>(0,85) <sup>d, e</sup> |                           |
| Skumulowany czas trwania w ciągu 52 tygodni, n (%)                       |                                                    |                           |                                                       |                           |                                                        |                           |
| 0 tygodni <sup>f</sup>                                                   | 9 (13)                                             | 15 (21)                   | 9 (13)                                                | 12 (17)                   | 0                                                      | 0                         |
| >0 do <12 tygodni                                                        | 13 (19)                                            | 10 (14)                   | 11 (16)                                               | 12 (17)                   | 0                                                      | 2 (3)                     |
| 12 do <24 tygodni                                                        | 8 (11)                                             | 8 (11)                    | 9 (13)                                                | 8 (11)                    | 2 (3)                                                  | 2 (3)                     |
| 24 do <36 tygodni                                                        | 20 (29)                                            | 19 (27)                   | 19 (27)                                               | 18 (26)                   | 6 (9)                                                  | 7 (10)                    |
| >36 tygodni                                                              | 20 (29)                                            | 18 (26)                   | 22 (31)                                               | 20 (29)                   | 62 (89)                                                | 59 (84)                   |

N=liczba pacjentów poddanych analizie.

a. Benralizumab (Benra) 30 mg podawany co 4 tygodnie.

b. Mepolizumab (Mepo) 300 mg podawany co 4 tygodnie.

c. Odsetki skorygowane względem modelu.

d. Stosowana do badania wyższości.

e. Nie badano formalnie w określonej *a priori* procedurze wielokrotnego testowania.

f. Nie uzyskali remisji w żadnym momencie.

Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia i którzy pozostali w remisji do tygodnia 52. łącznie wyniósł 42% dla benralizumabu i 37% dla mepolizumabu (różnica w odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie 5,54%, 95% CI: -9,30; 20,37, nominalna wartość p 0,46).

Stosując alternatywną definicję remisji oznaczającą BVAS=0 w połączeniu z dawką prednizolonu/prednizonu  $\leq 7,5$  mg/dobę obserwowano podobną skuteczność w obu grupach dla tych punktów końcowych.

Pacjenci osiągnęli pierwszorzędowny punkt końcowy remisji w określonych *a priori* podgrupach wyodrębnionych ze względu na dane demograficzne i charakterystykę wyjściową.

## Nawrót

Współczynnik ryzyka dla czasu do pierwszego nawrotu (zapalenie naczyń, astma lub nawrót w obrębie zatok i nosa) wyniósł 0,98 (95% CI: 0,53; 1,82, nominalna wartość p 0,95). Nawrót choroby obserwowano u 30% pacjentów leczonych benralizumabem oraz u 30% pacjentów leczonych mepolizumabem. Roczny wskaźnik nawrotów choroby wyniósł 0,50 u pacjentów otrzymujących benralizumab w porównaniu z 0,49 u pacjentów otrzymujących mepolizumab (stosunek częstości 1,03, 95% CI: 0,56; 1,90, nominalna wartość p 0,93). Rodzaje nawrotów choroby były spójne u pacjentów otrzymujących benralizumab lub mepolizumab.

### *Doustne kortykosteroidy*

W tabeli 9 przedstawiono średnią dobową dawkę OCS w tygodniach od 48 do 52. 100% zmniejszenie dawki OCS obserwowano u 41% pacjentów otrzymujących benralizumab w porównaniu z 26% pacjentów otrzymujących mepolizumab (różnica 15,69%, 95% CI: 0,67; 30,71, nominalna wartość p 0,04).

**Tabela 9. Średnia dobową dawkę doustnych kortykosteroidów w tygodniach 48. do 52. w EGPA**

|                 | Liczba (%) pacjentów             |                                 |
|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|
|                 | Benralizumab <sup>a</sup> (n=70) | Mepolizumab <sup>b</sup> (n=70) |
| 0 mg            | 29 (41)                          | 19 (27)                         |
| >0 do ≤4,0 mg   | 19 (27)                          | 30 (43)                         |
| >4,0 do ≤7,5 mg | 15 (21)                          | 13 (19)                         |
| >7,5 mg         | 7 (10)                           | 8 (11)                          |

n=liczba pacjentów poddanych analizie.

a. Benralizumab 30 mg podawany co 4 tygodnie.

b. Mepolizumab 300 mg podawany co 4 tygodnie.

### *Kwestionariusz kontroli astmy-6 (ACQ-6)*

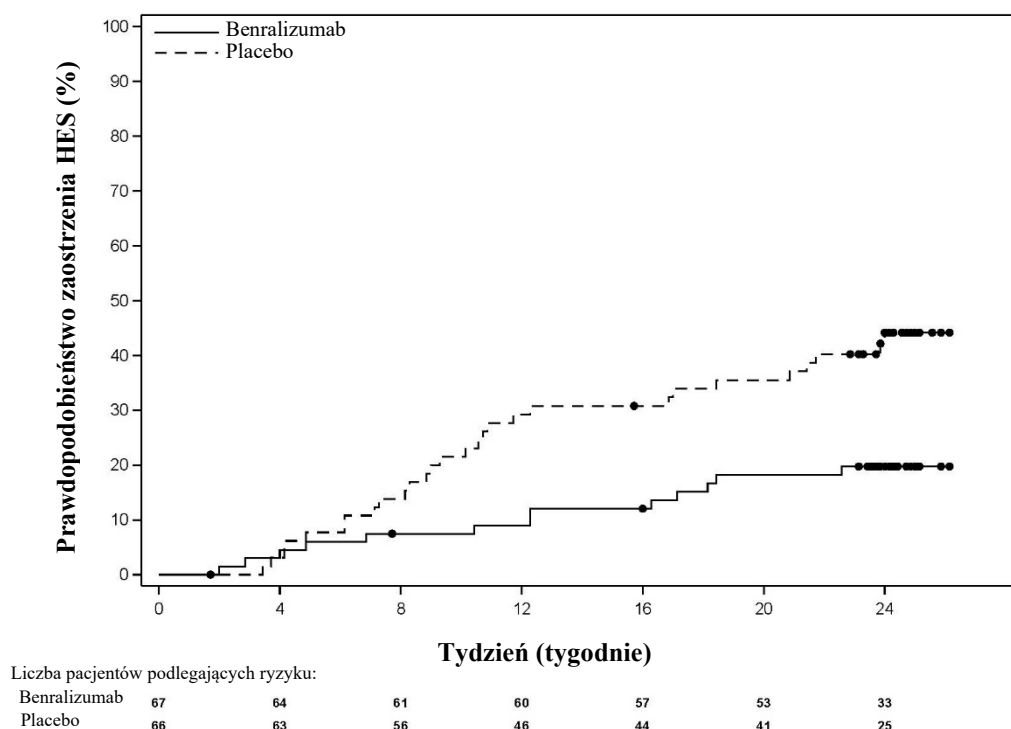
Średnia zmiana w wyniku ACQ-6 względem wartości początkowych wyniosła -0,57 dla benralizumabu w porównaniu z -0,61 dla mepolizumabu (różnica 0,05, 95% CI: -0,18; 0,27, nominalna wartość p 0,67).

### *Zespół hipereozynofilowy (HES)*

Skuteczność benralizumabu oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, trwającym 24 tygodnie, z udziałem pacjentów z HES (bez możliwości do zidentyfikowania, wtórnej przyczyny niehematologicznej) w wieku 12 lat i starszych. Łącznie 133 pacjentów (129 dorosłych i 4 pacjentów z grupy młodzieży) z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami HES lub co najmniej dwoma zaostrzeniami HES występującymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy otrzymało losowo przydzielone leczenie. Na wizycie przesiewowej u pacjentów liczba eozynofili we krwi wyniosła  $\geq 1\ 000$  komórek/ $\mu$ l, a pacjenci od co najmniej 4 tygodni pozostawali na stabilnym leczeniu z powodu HES. Leczenie to obejmowało OCS, terapię immunosupresyjną/cytotoksyczną lub inne terapie objawowe związane z HES. Z badania wykluczono pacjentów z czynnymi objawami HES zagrażającymi życiu lub pacjentów z obecnością kinazy FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej benralizumab w dawce 30 mg lub placebo podawanych podskórnie co 4 tygodnie, kontynuując jednocześnie stabilną terapię z powodu HES. Wszyscy pacjenci poddani randomizacji wykazywali odpowiedź na leczenie kortykosteroidem (liczba eozynofili we krwi  $< 1\ 000$  komórek/ $\mu$ l) po 2-dniowym leczeniu OCS podczas badania przesiewowego. Do badania włączono trzech pacjentów sklasyfikowanych jako osoby z nakładaniem się EGPA i HES.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do pierwszego zaostrzenia HES, definiowanego jako wystąpienie klinicznych objawów HES lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, co prowadziło do zwiększenia dawki lub włączenia OCS w dawce 10 mg/dobę lub większej przez co najmniej 2 dni bądź zwiększenia dawki lub dodania nowego leku cytotoksycznego i (lub) immunosupresyjnego lub hospitalizacji. Leczenie benralizumabem opóźniało czas do pierwszego zaostrzenia HES (rycina 2) i spowodowało istotne, 65% zmniejszenie ryzyka pierwszego zaostrzenia w okresie leczenia w porównaniu z placebo (HR: 0,35; 95% CI: 0,18; 0,69; p=0,0024). Ponadto, większy odsetek pacjentów otrzymujących benralizumab pozostawał bez zaostrzeń (81% w porównaniu z 58% w grupie otrzymującej placebo), a u mniejszej liczby pacjentów otrzymujących benralizumab wystąpiły zaostrzenia HES, które spowodowały zwiększenie dawki OCS (12 [18%]) w porównaniu z placebo (28 [42%]) w okresie leczenia trwającym 24 tygodnie.

**Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca czas do pierwszego zaostrzenia HES w porównaniu z placebo**



Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES w okresie leczenia, odsetek zaostrzeń HES, czas do pierwszego nawrotu hematologicznego oraz zmiana nasilenia zmęczenia względem stanu wyjściowego (tabela 10). Wszystkie najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe były statystycznie istotne.

**Tabela 10. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, badanie dotyczące HES**

|                                                                                                 | Benralizumab <sup>a</sup><br>(N=67) | Placebo<br>(N=66) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES                                          |                                     |                   |
| Pacjenci z ≥1 zaostrzeniem HES lub pacjenci, którzy wycofali się z badania <sup>b</sup> , n (%) | 15 (22)                             | 30 (45)           |
| Iloraz szans <sup>c</sup> (95% CI)                                                              | 0,31 (0,14; 0,69)                   |                   |
| Wartość p                                                                                       | 0,003                               |                   |
| % względne zmniejszenie (ryzyko względne [95% CI])                                              | 52% (0,48 [0,29; 0,80])             |                   |
| Odsetek zaostrzeń HES                                                                           |                                     |                   |
| Odsetek/rok                                                                                     | 0,41                                | 1,23              |
| Współczynnik częstości <sup>c</sup> (95% CI)                                                    | 0,34 (0,18; 0,63)                   |                   |
| Wartość p                                                                                       | 0,0008                              |                   |
| Czas do pierwszego nawrotu hematologicznego <sup>d</sup>                                        |                                     |                   |
| Pacjenci z nawrotem hematologicznym, n (%)                                                      | 5 (7)                               | 39 (59)           |
| Współczynnik ryzyka <sup>c</sup> (95% CI)                                                       | 0,08 (0,03; 0,20)                   |                   |
| Wartość p                                                                                       | <0,0001                             |                   |

|                                                                                                                                       | <b>Benralizumab<sup>a</sup></b><br><b>(N=67)</b> | <b>Placebo</b><br><b>(N=66)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Zmiana nasilenia zmęczenia w stosunku do stanu wyjściowego na podstawie wyniku w skali PROMIS dotyczącej zmęczenia<sup>c</sup></b> |                                                  |                                 |
| Bezwzględna zmiana w standaryzowanym wyniku T-score w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego, średnia LS (95% CI)                    | -8,6 (-10,6; -6,6)                               | -3,9 (-6,0; -1,8)               |
| Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)                                                                                               | -4,7 (-7,6; -1,8)                                |                                 |
| Wartość p                                                                                                                             | 0,0017                                           |                                 |

- a. Benralizumab w dawce 30 mg podawany co 4 tygodnie.
- b. Każdy pacjent, który wycofał się z udziału w badaniu bez zastrzeżenia (placebo, n=2; benralizumab, n=2) został uwzględniony w analizie jako pacjent z zastrzeżeniem.
- c. Iloraz szans, odsetek lub współczynnik ryzyka <1 przemawia na korzyść benralizumabu.
- d. Nawrót hematologiczny jest definiowany jako liczba eozynofiliów  $\geq 1\ 000$  komórek/ $\mu\text{L}$ .
- e. Skala z krótkiego formularza 7a do oceny zmęczenia w systemie pomiaru wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Short Form 7a): standaryzowany wynik T-score (zakres: od 29,4 do 83,2). Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę. Nominalnie istotną różnicę dotyczącą zmęczenia pomiędzy grupą terapeutyczną otrzymującą benralizumab a grupą placebo obserwowano w 4. tygodniu i utrzymywała się ona przez cały czas trwania badania.

### Immunogenność

Ogółem, odpowiedź w postaci przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) powstałych w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent anti-drug antibody response) wystąpiła u 107 z 809 (13%) pacjentów z astmą leczonych benralizumabem według zalecanego schematu dawkowania w okresie od 48. do 56. tygodnia leczenia w badaniach III fazy kontrolowanych placebo, dotyczących zaostżenia astmy. Większość przeciwciał należała do grupy neutralizujących i była stale obecna. Przeciwciała przeciwko benralizumabowi były związane ze zwiększonym usuwaniem benralizumabu oraz zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi u pacjentów z wysokim mianem ADA w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał; w rzadkich przypadkach liczba eozynofiliów we krwi powróciła do poziomu sprzed okresu leczenia. W oparciu o bieżącą obserwację pacjenta, nie zaobserwowano dowodów na związek pomiędzy obecnością ADA a skutecznością lub bezpieczeństwem stosowania.

Po drugim roku leczenia tych pacjentów z astmą uczestniczących w badaniach III fazy kontrolowanych placebo, u kolejnych 18 z 510 (4%) pacjentów wystąpiły nowe przeciwciała powstałe w trakcie leczenia. Ogółem u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność ADA w badaniach głównych, miana przeciwciał pozostawały stabilne lub zmniejszyły się w drugim roku leczenia. Nie stwierdzono dowodów na związek pomiędzy ADA a skutecznością i bezpieczeństwem stosowania.

U pacjentów z EGPA odpowiedź w postaci ADA powstałych w trakcie leczenia wystąpiła u 6 z 67 (9%) pacjentów leczonych benralizumabem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia III fazy z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie. Aktywność przeciwciał neutralizujących wykryto u jednego z pacjentów z obecnością ADA.

U pacjentów z HES odpowiedź w postaci ADA powstałych w trakcie leczenia wystąpiła u 7 z 66 (11%) pacjentów leczonych benralizumabem podczas 24-tygodniowego okresu leczenia w III fazie z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Przeciwciała neutralizujące rozwinęły się łącznie u 2 (3%) pacjentów z grupy otrzymującej benralizumab.

### Dzieci i młodzież

#### *Astma*

Do badań III fazy włączono 108 pacjentów z grupy młodzieży, z astmą w wieku od 12 do 17 lat (badanie 1: n=53, badanie 2: n=55). Spośród nich, 46 przyjmowało placebo, 40 przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie dla trzech pierwszych dawek, a następnie co 8 tygodni, a 22 pacjentów przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie. W tych badaniach, odsetek zaostrzeń astmy u pacjentów z grupy młodzieży leczonych benralizumabem podawanym według zalecanego schematu dawkowania wyniósł 0,70 (n=40, 95% CI: 0,42; 1,18) w porównaniu z 0,41 w grupie placebo (n=46, 95% CI: 0,23; 0,73) [współczynnik częstości 1,70, 95% CI: 0,78; 3,69].

Pacjenci w wieku od 12 do 17 lat (n=86) z badania 1. i 2. kontynuowali leczenie benralizumabem w badaniu 4. przez okres do 108 tygodni. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były zgodne z badaniami głównymi.

W otwartym, niekontrolowanym badaniu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym trwającym 48 tygodni z udziałem ograniczonej liczby pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (n=28) z niekontrolowaną ciężką astmą, stopień zmniejszenia liczby eozynofili w krwi był podobny jak u dorosłych i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Nie można sformułować wniosków dotyczących skuteczności w leczeniu astmy u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań benralizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z astmą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

#### *Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)*

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań benralizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z EGPA (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

#### *Zespół hipereozynofilowy (HES)*

Do badania III fazy włączono 4 pacjentów z grupy młodzieży z HES, w wieku od 12 do 17 lat, 3 z nich otrzymywało benralizumab, a 1 otrzymywał placebo co 4 tygodnie przez 24 tygodnie. W 24-tygodniowym okresie leczenia w każdej grupie terapeutycznej u jednego pacjenta z grupy młodzieży wystąpiło zaostrzenie HES.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań benralizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z HES (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Przedstawione niżej właściwości farmakokinetyczne benralizumabu opierają się na analizach farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonych w badaniach dotyczących astmy. Parametry farmakokinetyczne benralizumabu były proporcjonalne do dawki u pacjentów z astmą po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 2 do 200 mg.

### Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z astmą, okres półtrwania w fazie wchłaniania wyniósł 3,5 dnia. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacowana całkowita biodostępność wyniosła około 59% i nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we względnej biodostępności po podaniu w brzuch, udo lub górną część ramienia.

### Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej objętość dystrybucji benralizumabu w kompartmentcie centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 3,1 l i 2,5 l dla osoby o masie 70 kg.

### Metabolizm

Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne obecne w całym organizmie; ich występowanie nie jest ograniczone do tkanki wątrobowej.

### Eliminacja

W analizie farmakokinetyki populacyjnej benralizumab wykazywał farmakokinetykę liniową i nie ma dowodów na szlak klirensu zależny od receptorów docelowych. Szacowany klirens ogólnoustrojowy benralizumabu wyniósł 0,29 l/dobę. U pacjentów z EGPA i HES oszacowany na podstawie modelu klirens ogólnoustrojowy wyniósł w przybliżeniu 0,22 l/dobę. Po podaniu podskórnym okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł około 15,5 dnia.

### Specjalne populacje pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek nie wpływa na klirens benralizumabu. Brak jest jednak dostępnych danych u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

#### *Dzieci i młodzież*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i danych z badania klinicznego stwierdzono, że właściwości farmakokinetyczne benralizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z astmą odpowiadały właściwościom farmakokinetycznym u dorosłych po uwzględnieniu masy ciała, jeśli ma to zastosowanie (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka benralizumabu u pacjentów z grupy młodzieży z HES w wieku od 12 do 17 lat ( $n=3$ ), uzupełniona modelowaniem i symulacją była zasadniczo zgodna z farmakokinetyką benralizumabu u dorosłych (patrz punkt 4.2).

#### *Płeć, rasa*

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że płeć i rasa nie miały istotnego wpływu na klirens benralizumabu.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na benralizumab. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens benralizumabu był porównywalny u pacjentów z wartościami klirensu kreatyniny od 30 do 80 ml/min i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Istnieją ograniczone dane na temat stosowania produktu u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min; jednak benralizumab nie jest usuwany przez nerki.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na benralizumab. Przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane w drodze metabolizmu wątrobowego; nie oczekuje się, aby zmiana czynności wątroby wpływała na klirens benralizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że początkowa wartość biomarkerów czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubiny) nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens benralizumabu.

#### *Interakcje*

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że produkty lecznicze często podawane równocześnie (montelukast, paracetamol, inhibitory pompy protonowej, antybiotyki makrolidowe i teofilina/aminofilina) nie wpływały na klirens benralizumabu u pacjentów z astmą.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ponieważ benralizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości.

#### Toksykologia i (lub) farmakologia u zwierząt

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podanie dożylnie i podskórne u małp makaka (*Cynomolgus*) wiązało się ze zmniejszeniem liczby eozynofiliów we krwi obwodowej i w szpiku kostnym, bez żadnych konsekwencji toksykologicznych.

#### Ciąża

W badaniu nad rozwojem prenatalnym i po urodzeniu prowadzonym na ciężarnych małpach *Cynomolgus* nie obserwowano wpływu benralizumabu na matkę, zarodek i płód oraz rozwój po urodzeniu.

#### Płodność

Nie przeprowadzono celowanych badań na zwierzętach. Nie obserwowano zmian parametrów reprodukcyjnych u samic i samców małp makaka (*Cynomolgus*) związanych ze stosowaniem benralizumabu. Badanie zastępczych parametrów płodności (w tym masy narządów i ocena histopatologiczna tkanek narządów rozrodczych) u zwierząt leczonych benralizumabem sugerowały brak zaburzeń płodności. Jednak u potomstwa małp, którym podawano lek w trakcie ciąży, zaobserwowano zmniejszenie liczby eozynofiliów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Histydyna (w celu dostosowania pH)  
Histydyny chlorowodorek jednowodny (w celu dostosowania pH)  
Trehaloza dwuwodna  
Polisorbat 20 (E 432)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Produkt leczniczy Fasenra można przechowywać w temperaturze pokojowej nieprzekraczającej 25°C przez maksymalnie 14 dni. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Fasenra należy zużyć w ciągu 14 dni lub wyrzucić.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać. Nie wstrząsać. Nie narażać na działanie wysokich temperatur.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Ampułko-strzykawka

1 ml roztworu w jednorazowej strzykawce ze szkła typu I z zamontowaną igłą w rozmiarze 29G 0,5 cala (12,7 mm) ze stali nierdzewnej ze sztywną osłoną na igłę oraz korkiem tłoka pokrytym warstwą FluroTec. Ampułko-strzykawka jest wyposażona w osłonę igły, pierścień na palec i tłok.

Opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę.

### Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

1 ml roztworu w jednorazowej strzykawce ze szkła typu I z zamontowaną igłą w rozmiarze 29G 0,5 cala (12,7 mm) ze stali nierdzewnej ze sztywną osłoną na igłę oraz korkiem tłoka pokrytym warstwą FluroTec. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony składa się ze strzykawki oraz ręcznego, mechanicznego (działającego w oparciu o sprężynę) urządzenia do wstrzykiwania.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Przed podaniem należy wyjąć pudełko z lodówki i pozostawić ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony na około 30 minut do osiągnięcia temperatury pokojowej wynoszącej od 20°C do 25°C.

Przed podaniem produktu leczniczego Fasenra należy obejrzeć, czy nie zawiera on cząstek stałych i czy nie zmienił barwy. Produkt leczniczy Fasenra jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać cząstki przejrzyste lub białe do białawych. Nie należy stosować produktu leczniczego Fasenra, jeżeli płyn jest mętny, przebarwiony lub jeżeli zawiera duże cząstki stałe lub cząsteczki obce.

Dodatkowe informacje oraz instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego Fasenra w ampułko-strzykawce lub wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania oraz w „Instrukcji użycia”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1252/001 1 ampułko-strzykawka

EU/1/17/1252/002 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

3 lipca 2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.