

## Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

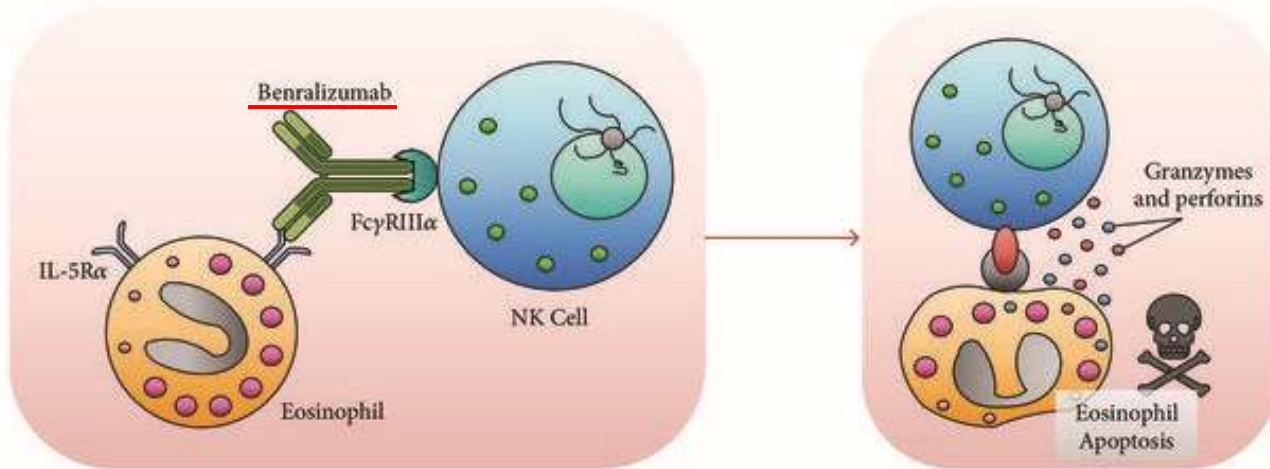
Michael E. Wechsler, M.D., M.M.Sc., Parameswaran Nair, M.D., Ph.D.,  
Benjamin Terrier, M.D., Ph.D., Bastian Walz, M.D., Arnaud Bourdin, M.D., Ph.D.,  
David R.W. Jayne, M.D., David J. Jackson, F.R.C.P., Ph.D.,  
Florence Roufosse, M.D., Ph.D., Lena Börjesson Sjö, Ph.D., Ying Fan, Ph.D.,  
Maria Jison, M.D., Christopher McCrae, Ph.D., Sofia Necander, M.D.,  
Anat Shavit, D.V.M., Claire Walton, M.Sc., and Peter A. Merkel, M.D., M.P.H.,  
for the MANDARA Study Group\*

[N Eng J Med. 2024;390(10):911-921.]

# Benralizumab と Mepolizumab

## Benralizumab: ファセンラ®

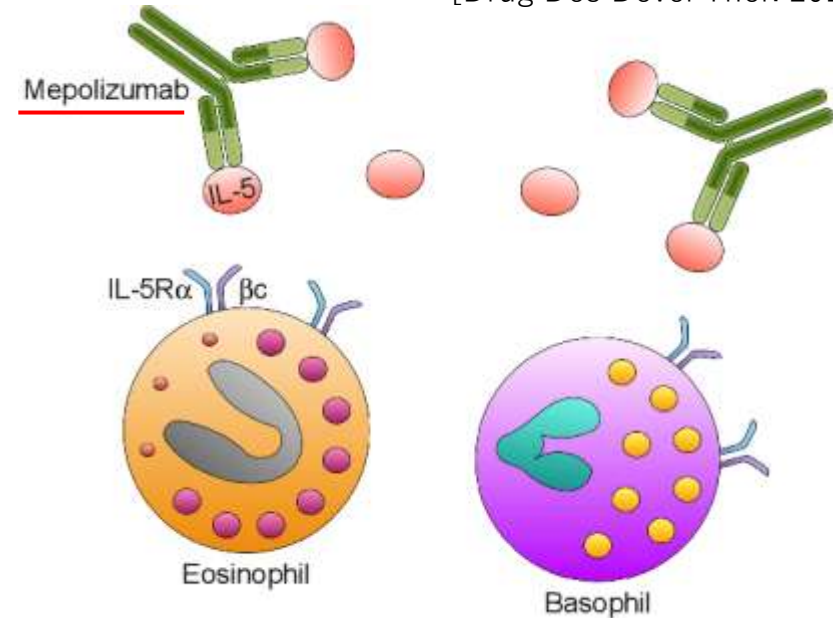
[Biomed Res Int. 2018;2018:4839230.]



- 抗 IL-5Rα 抗体
- NKを介して好酸球 apoptosisを誘導
- BA: 30mg/8w sc (0, 4, 8wの後)

## Mepolizumab: ヌーカラ®

[Drug Des Devel Ther. 2017;11:3137-3144.]

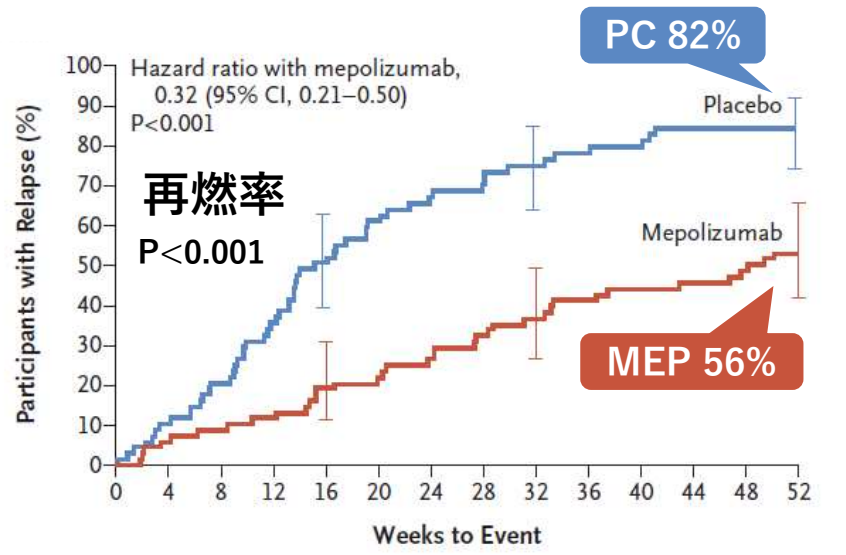
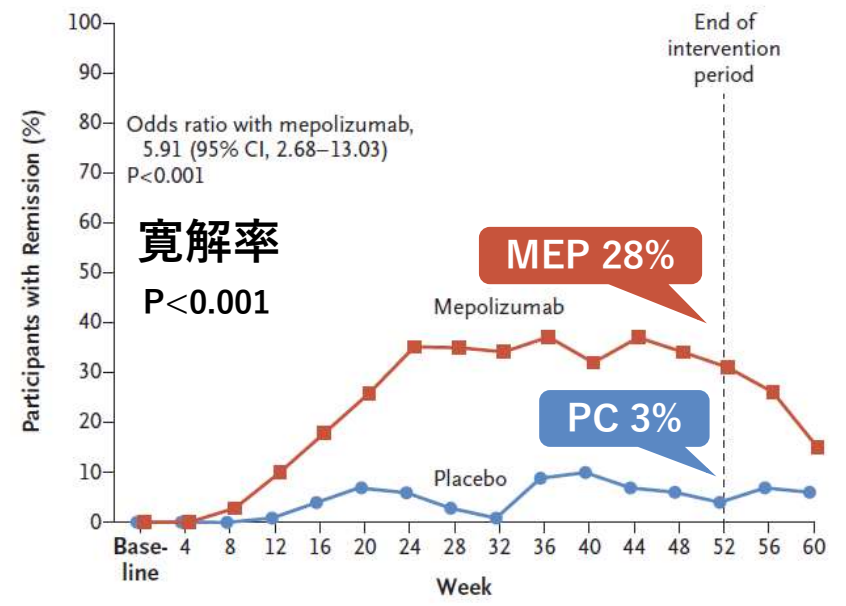
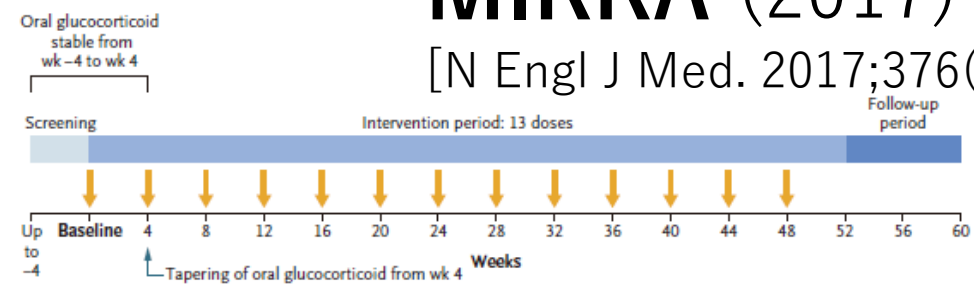


- 抗 IL-5 抗体
- BA: 100mg/4w sc
- EGPA: 300mg/4w sc

# Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

# MIRRA (2017)

[N Engl J Med. 2017;376(20):1921-32.]

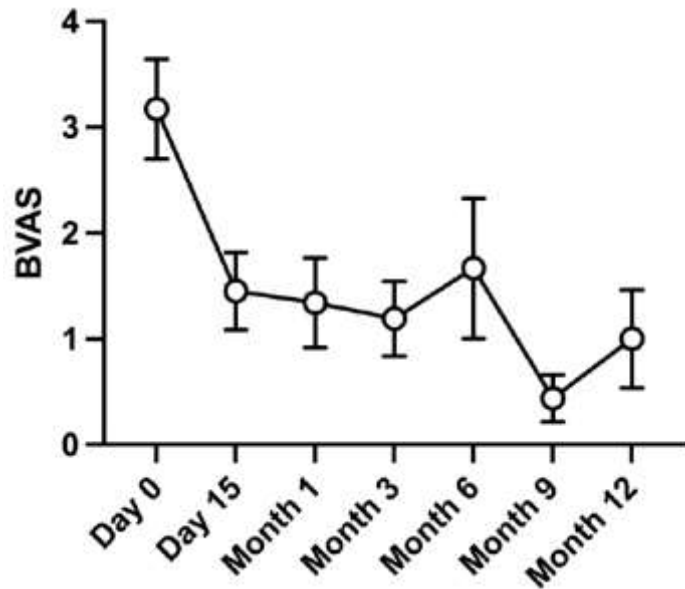
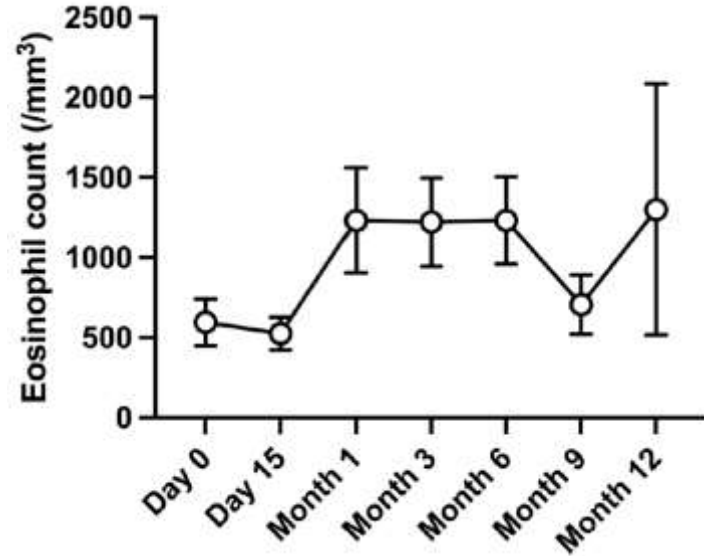


- Double blind, multicenter, RCT, 52w.
- Mepolizumab (MEP: ヌ-カラ) : 抗IL-5抗体
- 対象: 4w以上治療し, PSL定常量±免疫抑制剤となった再燃/治療抵抗性のEGPA 136名, 1:1割付.
- **MEP群** (68人; ANCA+7人): 300mg/4w (48wまで)
- **Placebo群** (68人; ANCA+6人): Placebo(PC)/4w sc [併用: PSL 2-4w固定後減量. MTX, AZPは固定 (IVCY除外)]
- 寛解率\*: MEP 28% vs PC 3% (OR 5.91, P<0.001) \*(BVAS 0, 52wPSL<4mg)
- 再燃率: MEP 56% vs PC 82% (OR 0.32, P<0.001)
- 44-52wでPSL<4mg: MEP 44% vs PC 7% (OR 0.20, p<0.001)
- 結論: MEPは寛解率を増やし, GCを減らす

Dupilumab for relapsing or refractory sinonasal and/or asthma manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European retrospective study

# Dupilumab retro (2023)

[Ann Rheum Dis. 2023;82(12):1587-93.]



- 多施設後ろ向き観察研究.
- Dupilumab (デュピクセント)：抗IL-4/13 受容体mAb
- 対象：Dupilumab投与した 再燃/難治 EGPA 51人  
(再燃: BVAS>0, 難治: PSL ≥ 7.5mg)
- 92%のENT症状を改善した.
- 有害事象は12人(35%), うち2人がSAE.
- Complete response (BVAS=0, PSL ≤ 4mg): 21人(41%)
- Partial response (BVAS=0, PSL > 4mg): 12人(24%)
- 66%で好酸球増多する
- EGPA再発: 16人(31%), うち14人で好酸球増多先行
- 結論: DupilumabはEGPAのENT症状に有効だが, EGPAの再燃を1/3に認め, Eos上昇が先行する.

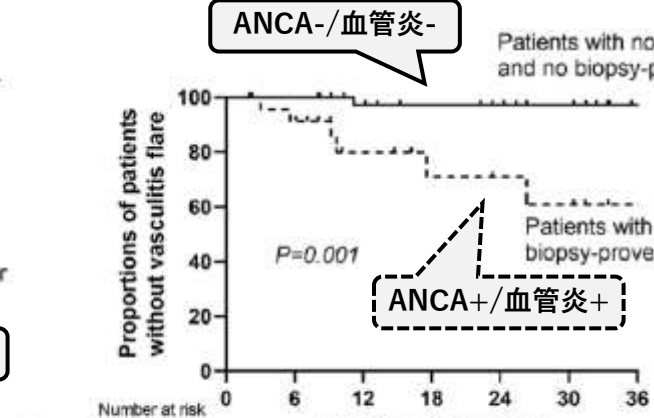
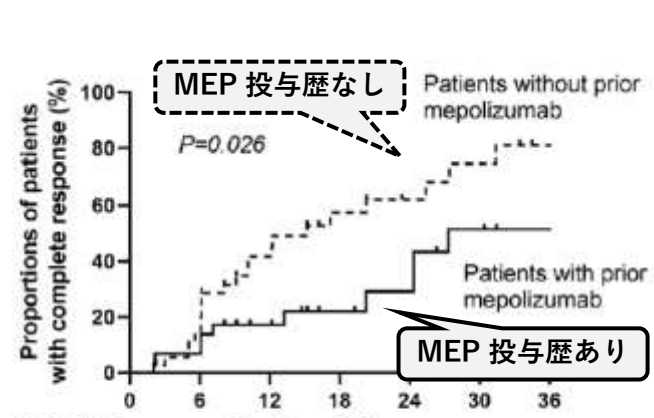
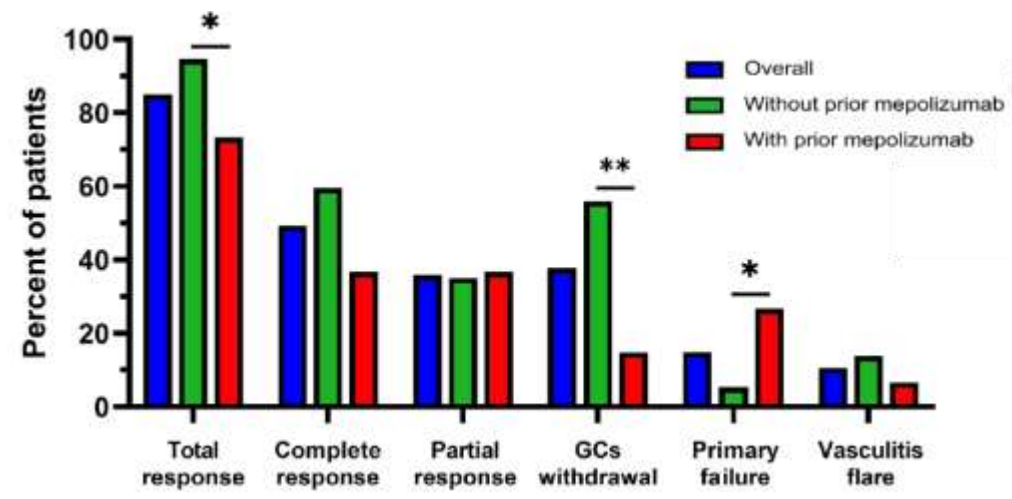
# Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

French Vasculitis Study Group

# Benralizumab retro (2023)

[Ann Rheum Dis. 2023;82(12):1580-86.]

- 多施設共同後ろ向き観察研究.
- Benralizumab (ファゼンラ) : 抗IL-5R $\alpha$  mAb
- 対象 : Benralizumab投与した再燃/難治 EGPA 68人
- 32人(48%)でMepolizumab投与歴あり



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36
Patients without prior mepolizumab	33	31	20	14	8	5	2
Patients with prior mepolizumab	27	26	18	12	10	8	4

Number at risk	0	6	12	18	24	30	36
Patients with no positive ANCA and no biopsy-proven vasculitis	42	41	34	27	25	22	14
Patients with positive ANCA and/or biopsy-proven vasculitis	24	21	13	8	7	6	3

Complete response率

血管炎再発率

- Complete response (BVAS=0, PSL $\leq$ 4mg): 33人(49%)
- Partial response (BVAS=0, PSL>4mg): 24人(36%)
- MEP投与歴あると一次無効率が高い (26.7% vs 5.4%, p=0.034)
- 血管炎再発: 7人(11%), ANCA陽性 and/or 血管炎の組織陽性と関連 (p=0.004)
- 結論: BenralizumabはEGPAのBAやENT症状に有効だが, MEP失敗後は有効性が低下する.

# 試験概要

- Phase 3 二重盲検化 多施設共同 ランダム化 非劣性試験

**P** • 標準治療後に再燃・難治性のEGPA

---

**I** • Benralizumab (抗IL-5R  $\alpha$  mAb) : 30mg/4w sc  $\rightarrow$  52wまで投与

---

**C** • Mepolizumab (抗IL-5 mAb) : 300mg/4w sc  $\rightarrow$  52wまで投与

---

**O** • Primary end point : 36週/48週の寛解 (BVAS 0, GC  $\leq$  4mg)  
• Secondary end point : 寛解維持期間, 最初の再燃までの期間, 経口GCの量, 好酸球数, 安全性

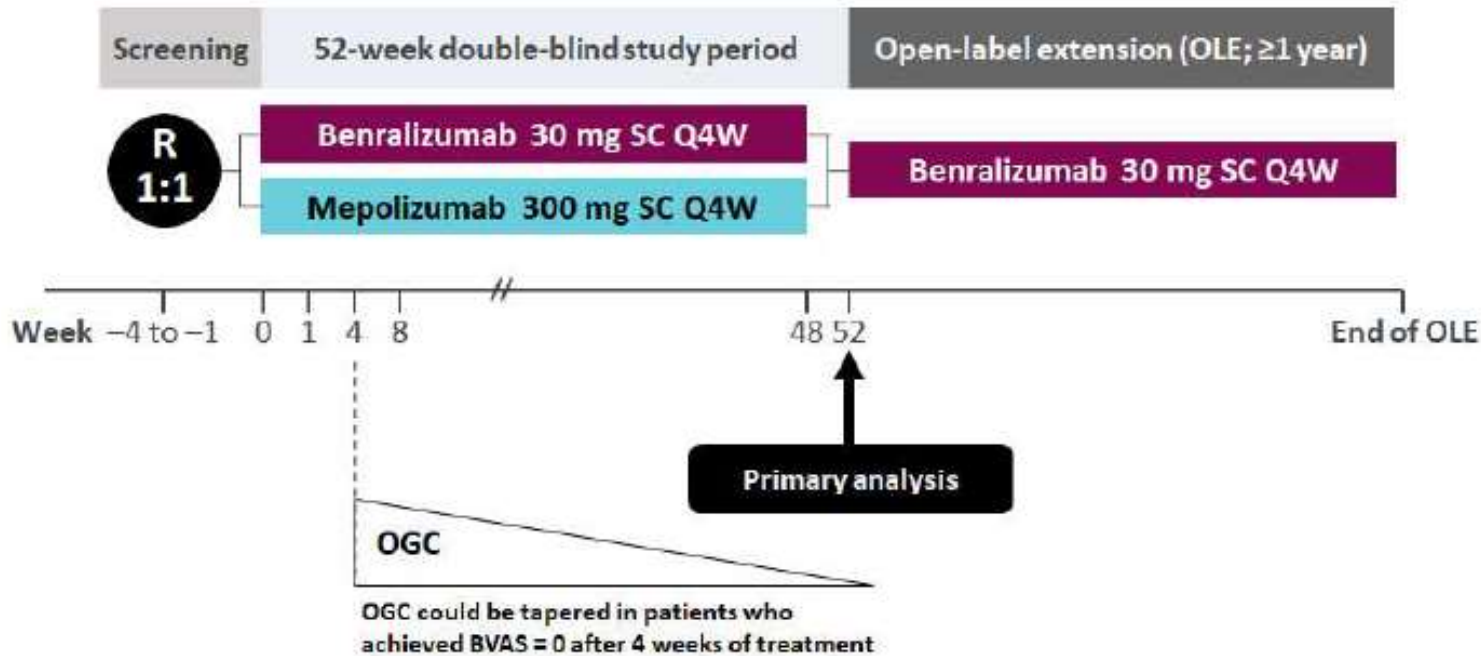
# 対象患者

- EGPAと診断（BA既往or罹患, Eos>1,000/ $\mu$ l or >10%, EGPA所見 $\geq$ 2）された18歳以上の患者
- Baselineの4週以上前のPSL 7.5～50mgの治療にも拘わらず（免疫抑制剤の使用は問わない）再燃 or 難治性のEGPA  
→ MIRRA試験と同様, 4週以上加療されたEGPAが対象
- 除外基準：1<sup>st</sup> visit の3か月以内に organ- or life-threatening EGPAを罹患した患者

# Protocolの詳細 (二重盲検期 [0-52週])

- BEN 30mg/4w, MEP 300mg/4wを52wまでsc
- BEN 30mg/4wは, BA (/8w)より頻回だが, EGPAでEos多いこと, preliminary dataから決定.

- GC減量: 4週以降減量可能
- BVAS 0では規定通りに減量, BVAS>0では裁量に任せる



Baseline prednisolone/prednisone dose

	45-50 mg	40-44 mg	33-39 mg	30-34 mg	25-29 mg	20-24 mg	17.5-19.5 mg	15-17 mg	12.5-14.5 mg	10-12 mg	9.0-9.5 mg	8.0-8.5 mg	7.5 mg
Taper week 1	40	35	30	25	20	17.5	15	12.5	10	8	8	6	6
Taper week 2	40	35	30	25	20	17.5	15	12.5	10	8	8	6	6
Taper week 3	30	30	20	20	17.5	15	12.5	10	8	6	6	5	5
Taper week 4	30	30	20	20	17.5	15	12.5	10	8	6	6	5	5
Taper week 5	20	20	17.5	17.5	15	12.5	10	8	6	5	5	4	4
Taper week 6	20	20	17.5	17.5	15	12.5	10	8	6	5	5	4	4
Taper week 7	17.5	17.5	15	15	12.5	10	8	6	5	4	4		
Taper week 8	17.5	17.5	15	15	12.5	10	8	6	5	4	4		
Taper week 9	15	15	12.5	12.5	10	8	6	5	4				
Taper week 10	15	15	12.5	12.5	10	8	6	5	4				
Taper week 11	12.5	12.5	10	10	8	6	5	4					
Taper week 12	12.5	12.5	10	10	8	6	5	4					
Taper week 13	10	10	8	8	6	5	4						
Taper week 14	10	10	8	8	6	5	4						
Taper week 15	8	8	6	6	5	4							
Taper week 16	8	8	6	6	5	4							
Taper week 17	6	6	5	5	4								
Taper week 18	6	6	5	5	4								
Taper week 19	5	5	4	4									
Taper week 20	5	5	4	4									
Taper week 21	4	4											
Taper week 22	4	4											

Once a subject has achieved a dose of 4 mg/day OCS, the investigator should continue tapering downwards, if clinically warranted, at dose increments of 0.5-1.0 mg every 2 weeks



# End point

- Primary end point : 36週/48週の寛解 (BVAS 0 かつ GC  $\leq$ 4mg)  
EULAR定義の寛解 (BVAS 0 かつ GC  $\leq$ 7.5mg)も計測
- BenralizumabのMepolizumabに対する非劣性評価：ベースラインのGC量, BVAS, 地域を調整して, ロジスティック回帰分析
- Two-sided 95% CIで寛解率の差を推測する. 非劣性を示すには, 寛解率の差の下限が-25% margin以上である必要がある.
- Secondary end point : 寛解維持期間, 最初の再燃までの期間, 経口GCの量, 好酸球数, 安全性 etc.

# 結果

- 二重盲検期間: 2019/10/29-2023/8/10 (Open-label 継続中)
- 140人再燃/治療抵抗性EGPAランダム化
  - **Benralizumab群 : 70人**
  - **Mepolizumab群 : 70人**
- 9カ国 50施設 (欧州, 米, カナダ, イスラエル, 日本)
- 60%が女性, 平均年齢 52.3歳
- BVAS:  $2.3 \pm 3.5$  (BEN),  $1.9 \pm 2.9$  (MEP)
- 経口GC  $\geq 12\text{mg}$  23%,  $<12\text{mg}$  77%
- AZA 20%, MTX 9%, MMF 5%

Characteristic	Benralizumab (N=70)	Mepolizumab (N=70)	Total (N=140)
Age — yr	52.0±13.9	52.7±14.4	52.3±14.1
Median (range)	55.0 (20–76)	55.0 (19–79)	55.0 (19–79)
Female sex — no. (%)	45 (64)	39 (56)	84 (60)
Region — no. (%)			
North America	16 (23)	16 (23)	32 (23)
Japan	4 (6)	4 (6)	8 (6)
Rest of the world	50 (71)	50 (71)	100 (71)
EGPA disease type — no. (%)			
Relapsing	45 (64)	48 (69)	93 (66)
Refractory	42 (60)	42 (60)	84 (60)
Relapsing and refractory	18 (26)	20 (29)	38 (27)
Time since diagnosis of EGPA — yr	5.39±5.38	4.93±5.92	5.16±5.64
Range	0.6–24.0	0.1–38.0	0.1–38.0
ANCA-positive status — no. (%)			
At screening†	7 (10)	7 (10)	14 (10)
At screening or historic	18 (26)	22 (31)	40 (29)
Blood eosinophil count/ $\mu\text{l}$ ‡	306.0±225.0	384.9±563.6	345.4±429.4
Median (range)	240 (30–920)	225 (0–3830)	230 (0–3830)
EGPA disease characteristics — no. (%)			
Asthma	70 (100)	70 (100)	140 (100)
Blood eosinophilia	70 (100)	70 (100)	140 (100)
Biopsy evidence of eosinophilic vasculitis inflammation§	20 (29)	33 (47)	53 (38)
Neuropathy¶	38 (54)	45 (64)	83 (59)
Nonfixed pulmonary infiltrates	49 (70)	43 (61)	92 (66)
Sinonasal abnormality	63 (90)	66 (94)	129 (92)
Cardiomyopathy	17 (24)	13 (19)	30 (21)
Glomerulonephritis	4 (6)	2 (3)	6 (4)
Palpable purpura	7 (10)	10 (14)	17 (12)
Dose of oral glucocorticoid — mg/day**	11.09±4.58	10.95±5.88	11.02±5.25
Median (range)	10.0 (5.0–30.0)	10.0 (7.5–40.0)	10.0 (5.0–40.0)
Oral glucocorticoid dose stratum — no. (%)**			
$\geq 12$ mg/day	18 (26)	14 (20)	32 (23)
$<12$ mg/day	52 (74)	56 (80)	108 (77)
Nonoral glucocorticoid immunosuppressive therapy — no. (%)	26 (37)	24 (34)	50 (36)
Azathioprine	15 (21)	13 (19)	28 (20)
Methotrexate	7 (10)	5 (7)	12 (9)
Mycophenolate mofetil	4 (6)	3 (4)	7 (5)
Methotrexate sodium	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Hydroxychloroquine	0	1 (1)	1 (1)
BVAS††	2.3±3.5	1.9±2.9	2.1±3.2

# Primary end point: 36週と48週の寛解

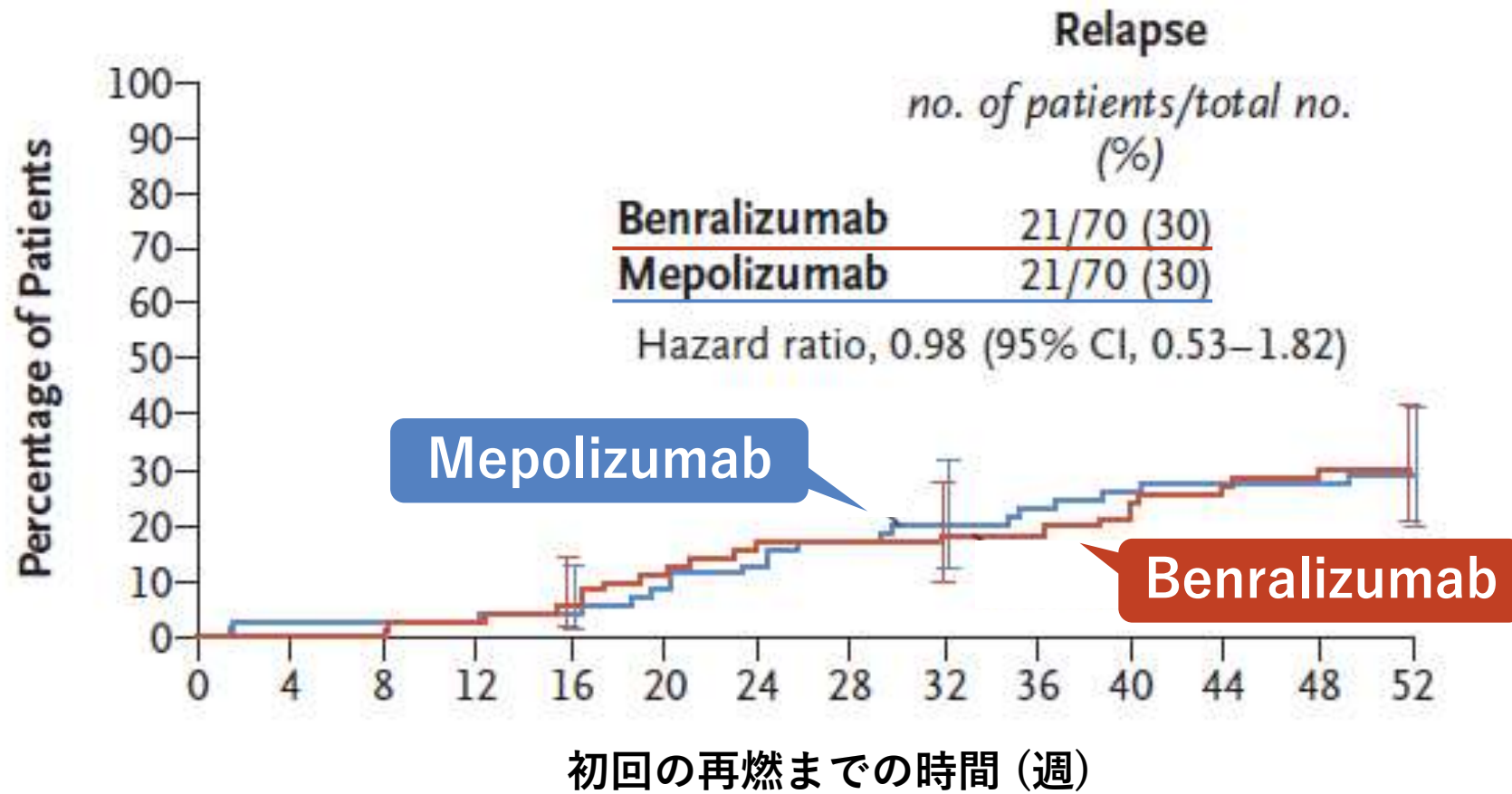
Table 2. Primary and Secondary Outcomes.			
End Point	Benralizumab (N=70)	Mepolizumab (N=70)	Difference or Odds Ratio (95% CI)
Primary end point: remission at weeks 36 and 48 — adjusted % of patients	59	56	3 (-13 to 18) <sup>†‡</sup>

- Benralizumab群: 59% (adjusted %)
- Mepolizumab群: 56% (adjusted %)
- 両群差3% (95%CI. -13~18),  $P=0.73$
- **BenralizumabはMepolizumabに対して非劣性が示された。  
(優位性は示されなかった)**

# Secondary end point: 再燃

End Point	Benralizumab (N=70)	Mepolizumab (N=70)	Difference or Odds Ratio (95% CI)
Accrued duration of remission — no. (%)			1.36 (0.75 to 2.48)§
0 wk	9 (13)	15 (21)	
0 to <12 wk	12 (17)	10 (14)	
12 to <24 wk	8 (11)	8 (11)	
24 to <36 wk	21 (30)	19 (27)	
≥36 wk	20 (29)	18 (26)	

- Benralizumab群: 30% (21/70) で再燃
- Mepolizumab群: 30% (21/70) で再燃    HR 0.98 [95%CI. 0.53-1.82]
- 再燃までの期間は両群で同等だった.



- Benralizumab群: 30% (21/70) で再燃
- Mepolizumab群: 30% (21/70) で再燃    HR 0.98 [95%CI. 0.53-1.82]
- 再燃までの期間は両群で同等だった.

# Secondary end point: 48-52週の平均GC量

End Point	Benralizumab (N=70)	Mepolizumab (N=70)	Difference or Odds Ratio (95% CI)
Mean daily dose of oral glucocorticoid during weeks 48 through 52 — no. (%)¶			1.42 (0.77 to 2.62)§
0 mg	29 (41)	19 (27)	
>0 to ≤4 mg	20 (29)	30 (43)	
>4 to ≤7.5 mg	14 (20)	13 (19)	
>7.5 mg	7 (10)	8 (11)	

## ベースラインのGC

- Benralizumab群  $11.09 \pm 4.58$  mg, Mepolizumab群  $10.95 \pm 5.88$  mg

## 48-52週のGC量

- Benralizumab群  $2.98 \pm 3.76$  mg, Mepolizumab群  $3.43 \pm 4.12$  mg

# Secondary end point: GCの減量率

End Point	Benralizumab (N=70)	Mepolizumab (N=70)	Difference or Odds Ratio (95% CI)
Reduction in oral glucocorticoid dose — adjusted % of patients¶			
<u>≥50% reduction</u>	86	74	12 (-1 to 25)‡
100% reduction	41	26	16 (1 to 31)‡

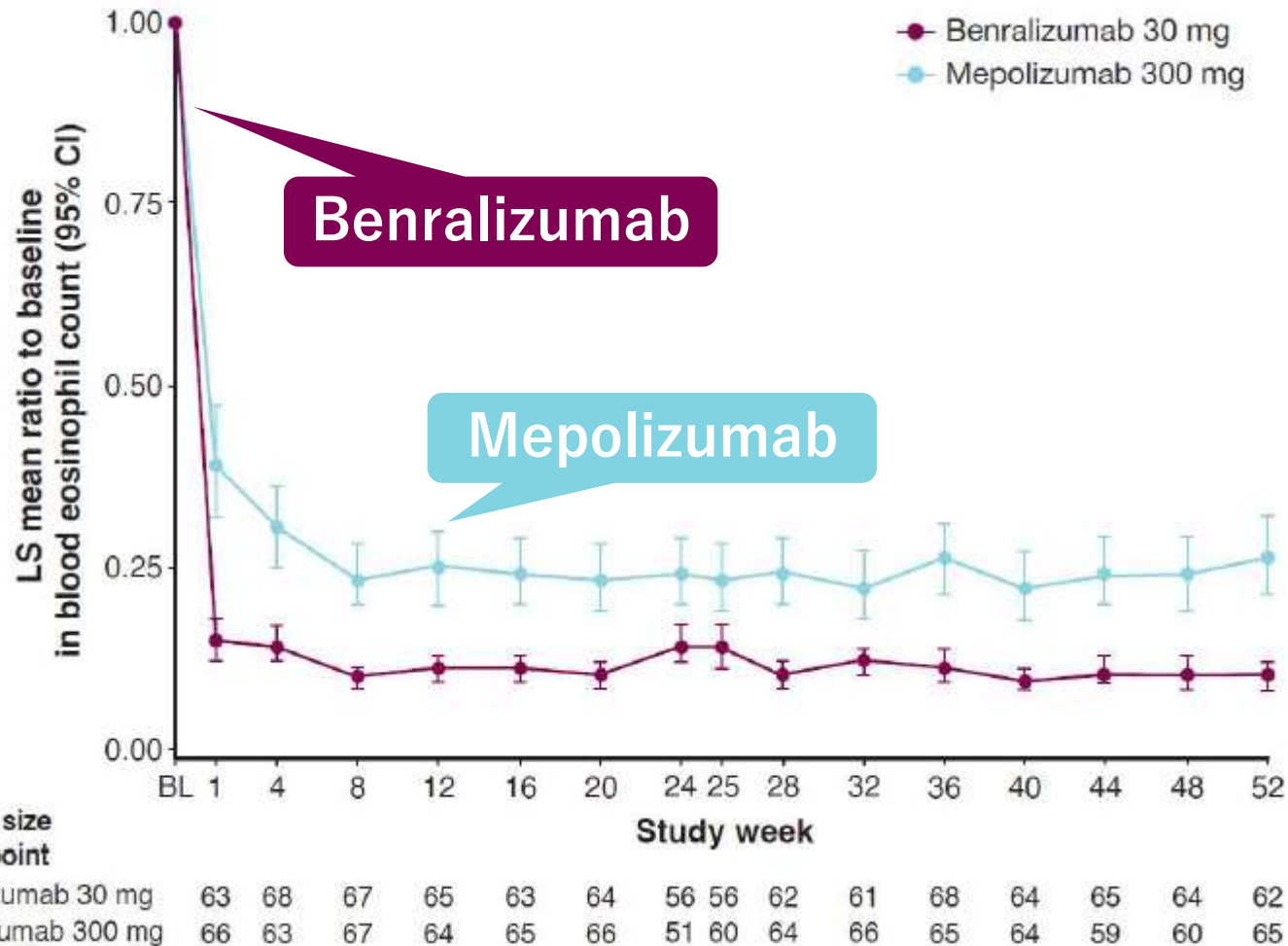
少なくとも 50% ≧ 減量

- Benralizumab群 86%, Mepolizumab群 74% (差 12% [-1~25])
- 少なくとも70%以上の患者がGCを50%以上減量できた。

GC中止率

- Benralizumab群 41%, Mepolizumab群 26% (差 16% [1~31])

# 好酸球の推移：治療前→52週



- Benralizumab群:  
 $306.0 \pm 225.0/\text{mm}^2 \rightarrow 32.4 \pm 40.8/\text{mm}^2$
- Mepolizumab群:  
 $384.9 \pm 563.6/\text{mm}^2 \rightarrow 71.8 \pm 54.4/\text{mm}^2$
- Benralizumabの方が好酸球は低値になる (Eos<30/ $\mu\text{l}$ 率, 90%除去率など).



# AE, SAE

## AE

- Benralizumab群 90%
- Mepolizumab群 96% (有意差なし)

## SAE

- Benralizumab群 6%
- Mepolizumab群 13% (有意差なし)
- 死亡例は両群ともなし

Table 3. Adverse Events during the Double-Blind Phase.\*

Event	Benralizumab (N=70)	Mepolizumab (N=70)
	no. of patients (%)	
Any adverse event	63 (90)	67 (96)
Most common adverse events†		
Covid-19	15 (21)	19 (27)
Headache	12 (17)	11 (16)
Arthralgia	12 (17)	8 (11)
Nasopharyngitis	6 (9)	10 (14)
Sinusitis	5 (7)	8 (11)
Any serious adverse event	4 (6)	9 (13)
Serious adverse events		
Covid-19	1 (1)	1 (1)
Appendicitis	0	1 (1)
Bronchitis	1 (1)	0
Urinary tract infection	0	1 (1)
Wound infection	0	1 (1)
Cholangitis	0	1 (1)
Eosinophilic hepatic infiltration	0	1 (1)
Prostate cancer	0	2 (3)
Peripheral neuropathy	1 (1)	0
Syncope	1 (1)	0
Acute respiratory failure	0	1 (1)
Any adverse event leading to discontinuation of treatment	0	2 (3)
Adverse events leading to discontinuation		
Prostate cancer	0	2 (3)
Any adverse event with outcome of death	0	0

# Discussion

- 再燃/治療抵抗性のEGPAの36週と48週の寛解導入において、BenralizumabがMepolizumabに対して非劣性と示された。
- 年間再発率も、最初の再発までの時間も2群で同様だった。
- GC中止はBenralizumab群で41%、Mepolizumab群の26%で達成
- GC依存やGC副作用の軽減に役立つ可能性が示された。
- MIRRA試験よりGC減量率が高いが、好酸球を標的とした治療に関する経験の蓄積が影響した可能性がある。
- 副作用は許容される範囲で、SAEはほとんどなかった。

# Limitation

- EGPAが希少疾患であるため、サンプルサイズが限られた。
- そのため、サブグループ解析による結論を得ることが難しい。
  
- ベースラインでのGC開始用量の違いがGC中止率に影響を与えた可能性がある。