

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2017	NEJM	72,406	Asma grave no controlada	Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti, SL, Griffiths JM, et al.	377(10): 936-46

Texto en inglés

BACKGROUND: In some patients with moderate-to-severe asthma, particularly those with non eosinophilic inflammation, the disease remains uncontrolled. This trial evaluated the efficacy and safety of tezepelumab (AMG 157/MEDI9929), a human monoclonal antibody specific for the epithelial-cell-derived cytokine thymic stromal lymphopoietin (TSLP), in patients whose asthma remained uncontrolled despite treatment with long-acting beta-agonists and medium-to-high doses of inhaled glucocorticoids.

METHODS: In this phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, we compared subcutaneous tezepelumab at three dose levels with placebo over a 52-week treatment period. The primary end point was the annualized rate of asthma exacerbations (events per patient-year) at week 52.

RESULTS: The use of tezepelumab at a dose of 70 mg every 4 weeks (low dose; 145 patients), 210 mg every 4 weeks (medium dose; 145 patients), or 280 mg every 2 weeks (high dose; 146 patients) resulted in annualized asthma exacerbation rates at week 52 of 0.26, 0.19, and 0.22, respectively, as compared with 0.67 in the placebo group (148 patients). Thus, exacerbation rates in the respective tezepelumab groups were lower by 61%, 71%, and 66% than the rate in the placebo group ($P < 0.001$ for all comparisons). Similar results were observed in patients regardless of blood eosinophil counts at enrollment. The prebronchodilator forced expiratory volume in 1 second at week 52 was higher in all tezepelumab groups than in the placebo group (difference, 0.12 liters with the low dose [$P = 0.01$], 0.11 liters with the medium dose [$P = 0.02$], and 0.15 liters with the high dose [$P = 0.002$]). A total of 2 patients in the medium-dose group, 3 in the high-dose group, and 1 in the placebo group discontinued the trial regimen because of adverse events.

CONCLUSIONS: Among patients treated with long-acting beta-agonists and medium-to-high doses of inhaled glucocorticoids, those who received tezepelumab had lower rates of clinically significant asthma exacerbations than those who received placebo, independent of baseline blood eosinophil counts. (Funded by MedImmune [a member of the AstraZeneca Group] and Amgen; PATHWAY ClinicalTrials.gov number, NCT02054130.)

Tezepelumab en adultos con asma no controlada

ANTECEDENTES: en algunos pacientes con asma de moderada a grave, particularmente en

aquellos con inflamación no eosinofílica, la enfermedad permanece sin control. Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de tezepelumab (AMG 157/MEDI9929), un anticuerpo humano monoclonal específico para la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), citoquina derivada del epitelio celular, en pacientes en los que el asma permaneciese sin control a pesar de tratamiento con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga y glucocorticoides inhalados a dosis medias a altas.

MÉTODOS: en este estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se comparó tezepelumab en 3 dosis diferentes administradas por vía subcutánea con placebo durante un periodo de tratamiento de 52 semanas. La variable principal fue la tasa anual de exacerbaciones asmáticas (eventos por paciente-año) en la semana 52.

RESULTADOS: la administración de tezepelumab en dosis de 70 mg cada 4 semanas (dosis baja; 145 pacientes), 210 mg cada 4 semanas (dosis media; 145 pacientes) o 280 mg cada 2 semanas (dosis alta; 146 pacientes) resultó tener una tasa anual en la semana 52 de 0,26, 0,19, y 0,22, respectivamente, comparada con 0,67 en el grupo placebo (148 pacientes). Por lo tanto, las tasas de exacerbaciones en los respectivos grupos de tezepelumab fueron menores en un 61, 71 y 66 % que la tasa en el grupo placebo ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). Se observaron resultados similares en los pacientes independientemente del recuento de eosinófilos en sangre en el momento de la inclusión. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo prebroncodilatación en la semana 52 fue más elevado en todos los grupos de tezepelumab que en el grupo placebo (diferencia de 0,12 litros en el grupo de dosis baja [$p = 0,01$], 0,11 litros con la dosis media [$p = 0,02$] y 0,15 litros con la dosis alta [$p = 0,002$]). En un total de 2 pacientes en el grupo de dosis media, 3 en el grupo de dosis alta y 1 en el grupo placebo se suspendió la pauta de tratamiento debido a los efectos adversos.

CONCLUSIONES: los pacientes bajo tratamiento con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga y glucocorticoides inhalados en dosis medias a altas que recibieron tezepelumab presentaron tasas menores de exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas que los que recibieron placebo, independientemente del recuento sanguíneo basal de eosinófilos. (Financiado por MedImmune [miembro del grupo AstraZeneca] y por Amgen; PATHWAY ClinicalTrials.gov número, NCT02054130.)

Comentario del autor (Antonio José Aguilar Fernández)

Se analizó la eficacia y seguridad por intención de tratar de tezepelumab en 584 sujetos con asma no controlada a pesar de tratamiento con dosis medias-altas de glucocorticoides inhalados y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga en un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos según el protocolo desarrollado y financiado por MedImmune (grupo AstraZeneca) y por Amgen.

Se observó una tasa anual de exacerbaciones asmáticas significativamente menor en los pacientes que recibieron tezepelumab tras 52 semanas, en cualquiera de las 3 dosis, independientemente del recuento de eosinófilos sanguíneos, de la fracción exhalada de óxido nítrico ($Fe_{NO} > 24$ ppb) y del estado Th2 definido por $IgE \geq 100$ UI/ml y eosinófilos en sangre ≥ 140 /ml, si bien los puntos de corte establecidos para el análisis de subgrupos podrían sobreestimar el fenotipo eosinofílico. Además, se observó una reducción del recuento de eosinófilos, de $FeNO$ y de los niveles de IgE desde la 4ª semana de tratamiento, lo cual sugiere un impacto más amplio en el bloqueo de la respuesta inflamatoria.

La incidencia de efectos secundarios fue similar entre ambos grupos con una muerte en la 8ª semana de tratamiento con tezepelumab a dosis bajas (infarto).

Tezepelumab es un anticuerpo humano monoclonal IgG2 específico para la linfopoyetina estromal tímica, una citoquina implicada en la regulación de la respuesta inmune que activa la producción de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13 por ejemplo) ante estímulos exógenos y estados proinflamatorios. Este efecto y la presencia de su receptor en varios tipos de células del sistema inmune (dendríticas, linfocitos T y B, mastocitos, células NKT y monocitos) ofrece una diana terapéutica en la escala superior de la cascada inflamatoria, pudiendo actuar a diferentes niveles, a diferencia de los tratamientos biológicos disponibles actualmente.

Estudios de fase III, actualmente en proceso de reclutamiento, deberán confirmar los datos de seguridad y eficacia observados en el estudio publicado por Corren J, et al.