

Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	N Engl J Med	91,245	Tratamiento	Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al.	384(19):1800-9.

Texto en inglés

Background: Tezepelumab is a human monoclonal antibody that blocks thymic stromal lymphopoietin, an epithelial-cell-derived cytokine implicated in the pathogenesis of asthma. The efficacy and safety of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma require further assessment.

Methods: We conducted a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Patients (12 to 80 years of age) were randomly assigned to receive tezepelumab (210 mg) or placebo subcutaneously every 4 weeks for 52 weeks. The primary end point was the annualized rate of asthma exacerbations over a period of 52 weeks. This end point was also assessed in patients with baseline blood eosinophil counts of less than 300 cells per microliter. Secondary end points included the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) and scores on the Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6; range, 0 [no impairment] to 6 [maximum impairment]), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ; range, 1 [maximum impairment] to 7 [no impairment]), and Asthma Symptom Diary (ASD; range, 0 [no symptoms] to 4 [worst possible symptoms]).

Results: Overall, 1061 patients underwent randomization (529 were assigned to receive tezepelumab and 532 to receive placebo). The annualized rate of asthma exacerbations was 0.93 (95 % confidence interval [CI], 0.80 to 1.07) with tezepelumab and 2.10 (95 % CI, 1.84 to 2.39) with placebo (rate ratio, 0.44; 95 % CI, 0.37 to 0.53; $p < 0.001$). In patients with a blood eosinophil count of less than 300 cells per microliter, the annualized rate was 1.02 (95 % CI, 0.84 to 1.23) with tezepelumab and 1.73 (95 % CI, 1.46 to 2.05) with placebo (rate ratio, 0.59; 95 % CI, 0.46 to 0.75; $p < 0.001$). At week 52, improvements were greater with tezepelumab than with placebo with respect to the prebronchodilator FEV₁ (0.23 vs. 0.09 liters; difference, 0.13 liters; 95 % CI, 0.08 to 0.18; $p < 0.001$) and scores on the ACQ-6 (-1.55 vs. -1.22; difference, -0.33; 95 % CI, -0.46 to -0.20; $p < 0.001$), AQLQ (1.49 vs. 1.15; difference, 0.34; 95 % CI, 0.20 to 0.47; $p < 0.001$), and ASD (-0.71 vs. -0.59; difference, -0.12; 95 % CI, -0.19 to -0.04; $p = 0.002$). The frequencies and types of adverse events did not differ meaningfully between the two groups.

Conclusions: Patients with severe, uncontrolled asthma who received tezepelumab had fewer exacerbations and better lung function, asthma control, and health-related quality of life than those who received placebo. (Funded by AstraZeneca and Amgen; NAVIGATOR ClinicalTrials.gov number, NCT03347279.).

Tezepelumab en adultos y adolescentes con asma grave no controlada

Fundamento. Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la linfopoyetina del estroma tímico, una citocina derivada de células epiteliales implicada en la patogénesis del asma. La eficacia y la seguridad de tezepelumab en pacientes con asma grave no controlada requieren mayor evaluación.

Métodos. Se realizó un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes (de 12 a 80 años de edad) fueron asignados aleatoriamente para recibir tezepelumab (210 mg) o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas durante 52 semanas. La variable principal fue la tasa anualizada de exacerbaciones del asma durante un periodo de 52 semanas. Esta variable se evaluó también en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre menores de 300 células por μl . Las variables secundarias incluyeron el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) y las puntuaciones en el Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6; rango: 0 [sin deterioro] a 6 [deterioro máximo]), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ; rango: 1 [deterioro máximo] a 7 [sin deterioro]) y Asthma Symptom Diary (ASD; rango, 0 [sin síntomas] a 4 [peores síntomas posibles]).

Resultados. En total, se aleatorizaron 1.061 pacientes (529 fueron asignados para recibir tezepelumab y 532 para recibir placebo). La tasa anualizada de exacerbaciones del asma fue de 0,93 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,80 a 1,07) con tezepelumab y 2,10 (IC del 95 %, 1,84 a 2,39) con placebo (cociente de tasas (RR), 0,44; IC del 95 %, 0,37 a 0,53; $p < 0,001$). En pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de menos de 300 células por μl , la tasa anualizada fue de 1,02 (IC del 95 %, 0,84 a 1,23) con tezepelumab y 1,73 (IC del 95 %, 1,46 a 2,05) con placebo (RR, 0,59; IC del 95 %, 0,46 a 0,75; $p < 0,001$). En la semana 52, la mejoría fue mayor con tezepelumab que con placebo con respecto al FEV_1 prebroncodilatador (0,23 vs. 0,09 l; diferencia, 0,13 l; IC del 95 %, 0,08 a 0,18; $p < 0,001$) y puntuaciones en el ACQ-6 (-1,55 vs. -1,22; diferencia, -0,33; IC del 95 %, -0,46 a -0,20; $p < 0,001$), AQLQ (1,49 vs. 1,15; diferencia, 0,34; IC del 95 %, 0,20 a 0,47; $p < 0,001$), y ASD (-0,71 vs. -0,59; diferencia, -0,12; IC del 95 %, -0,19 a -0,04; $p = 0,002$). La frecuencia y tipos de eventos adversos no difirieron significativamente entre los dos grupos.

Conclusiones. Los pacientes con asma grave no controlada que recibieron tezepelumab tuvieron menos exacerbaciones y una mejor función pulmonar, control del asma y calidad de vida relacionada con la salud que los que recibieron placebo. (Financiado por AstraZeneca y Amgen; número de ClinicalTrials.gov NAVIGATOR, NCT03347279.).

Comentario del autor (Dr. Álvaro Gimeno Díaz de Atauri)

Entre los diversos tratamientos biológicos disponibles para el asma grave no controlada (AGNC), la GEMA 5.1 recomienda valorar omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab o dupilumab en pacientes seleccionados teniendo en cuenta su fenotipo. En este ensayo clínico se evalúa la eficacia de un nuevo fármaco (tezepelumab) que actúa bloqueando la linfopoyetina estromal tímica y que podría beneficiar incluso a pacientes con AGNC con fenotipo no alérgico ni eosinofílico (no T2). El ensayo globalmente está adecuadamente diseñado y tiene bajo riesgo de sesgos. Se condicionó la inclusión de pacientes en cada centro a asegurar distribución homogénea de acuerdo con determinadas características (exacerbaciones, eosinofilia o dosis de glucocorticoides inhalados) lo que podría condicionar un sesgo de selección. La exclusión de pacientes fumadores o

exfumadores (10 paquetes o más al año) puede reducir la aplicabilidad de los resultados a este colectivo. En cuanto a la variable principal, en los pacientes tratados con tezepelumab se observó menor tasa de exacerbaciones graves que en el grupo placebo (RR: 0,44; IC del 95 %: 0,37 a 0,55) al cabo de un año de tratamiento sin diferencias en efectos adversos. Esta mejoría se obtuvo también en los subgrupos de pacientes con cifras de eosinófilos en sangre menores de 300 eosinófilos/ μ l y de 150/ μ l. También se observaron buenos resultados con respecto a placebo en variables secundarias (FEV₁, cuestionarios de control clínico, calidad de vida, etc.) pero por debajo de valores relevantes clínicamente. Futuros estudios deberían evaluar si la mejoría se mantiene más allá del año de tratamiento y si con la evolución es posible descender dosis de glucocorticoides. Sería interesante también estudiar específicamente el comportamiento de tezepelumab en pacientes con AGNC no T2.