

Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	Lancet Respir Med.	102,642	Asma grave no controlada	Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al.	July;10(7):650-60.

Texto en inglés

Background: tezepelumab is a human monoclonal antibody that blocks the activity of thymic stromal lymphopoietin. SOURCE evaluated the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma.

Methods: we conducted this phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study across 60 sites in seven countries. Participants aged 18-80 years with physician-diagnosed asthma, who had been receiving medium-dose or high-dose inhaled corticosteroids and had at least one asthma exacerbation in the 12 months before screening were eligible. Patients who were receiving medium-dose inhaled corticosteroids must have had their dose increased to a high dose for at least 3 months before screening. After an oral corticosteroid optimisation phase of up to 8 weeks, participants were randomly assigned according to a computer-generated fixed block randomisation sequence to receive tezepelumab 210 mg or placebo subcutaneously every 4 weeks during a 48 week treatment period (4 week induction phase, 36 week oral corticosteroid reduction phase, and 8 week maintenance phase). Randomisation was stratified by region. Participants, investigators, and site staff were masked to treatment assignment. The primary endpoint was the categorised percentage reduction from baseline in daily oral corticosteroid dose at week 48 without the loss of asthma control. Efficacy and safety endpoints were assessed in all participants who received at least one dose of study drug. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03406078.

Findings: between March 5, 2018, and Sept 27, 2019, 150 participants were randomly assigned to receive tezepelumab 210 mg (n = 74) or placebo (n = 76). The cumulative

odds of achieving a category of greater percentage reduction in an oral corticosteroid dose for daily maintenance at week 48 were similar with tezepelumab or placebo in the overall population (odds ratio [OR] 1.28 [95% CI 0.69-2.35], $p = 0.43$; the primary endpoint was not met). The cumulative odds were higher with tezepelumab than with placebo in participants with baseline blood eosinophil counts of at least 150 cells per μl (2.58 [1.16-5.75]), but not in participants with counts below 150 cells per μl (0.40 [0.14-1.13]). Tezepelumab was well tolerated, with no safety concerns identified. 53 (72%) of 74 tezepelumab-assigned participants and 65 (86%) of 76 placebo-assigned participants reported an adverse event. Serious adverse events were reported in 12 (16%) participants in the tezepelumab group and 16 (21%) participants in the placebo group.

Interpretation: we did not observe a significant improvement in oral corticosteroid dose reduction with tezepelumab versus placebo in the overall population of this oral corticosteroid-sparing study, although an improvement was observed in participants with baseline blood eosinophil counts of at least 150 cells per μl .

Funding: AstraZeneca and Amgen.

Evaluación del efecto de descenso de corticoides orales del tezepelumab en adultos con asma dependiente de corticoides (SOURCE): un estudio en fase 3 aleatorizado controlado con placebo

Métodos: realizamos este estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 60 centros de 7 países. Se incluyeron participantes de 18-80 años con asma diagnosticada por un médico, que habían estado recibiendo corticosteroides inhalados a dosis medias o altas y habían tenido al menos una exacerbación de asma en los 12 meses anteriores al cribado. A los pacientes que recibían corticosteroides inhalados a dosis medias se les debía haber aumentado la dosis a una dosis alta durante al menos 3 meses antes del cribado. Tras una fase de optimización con corticosteroides orales de hasta 8 semanas, los participantes fueron asignados aleatoriamente según una secuencia de aleatorización en bloques fijos generada por ordenador a recibir tezepelumab 210 mg o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas durante un periodo de tratamiento de 48 semanas (fase de inducción de 4 semanas, fase de reducción de corticosteroides orales de 36 semanas y fase de mantenimiento de 8 semanas). La aleatorización se estratificó por regiones. Se enmascaró la asignación al tratamiento de los participantes, los investigadores y el personal del centro. La variable principal fue la reducción porcentual categorizada desde el inicio en la dosis diaria de corticosteroides orales en la semana 48 sin pérdida del control del asma. Los criterios de valoración de eficacia y seguridad se evaluaron en todos los participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03406078.

Hallazgos: entre el 5 de marzo de 2018 y el 27 de septiembre de 2019, 150 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir tezepelumab 210 mg (n = 74) o placebo (n = 76). La probabilidad acumulada de lograr una categoría de mayor reducción porcentual de la dosis de corticosteroides orales de mantenimiento en la semana 48 fueron similares con tezepelumab o placebo en la población general (*odds ratio* [OR] 1,28 [IC 95%: 0,69 a 2,35], p = 0,43; no se cumplió el objetivo principal). La probabilidad acumulada sí fue mayor con tezepelumab que con placebo en los participantes con recuentos basales de eosinófilos en sangre de al menos 150 células por μl (2,58 [1,16 a 5,75]), pero no en los participantes con recuentos inferiores a 150 células por μl (0,40 [0,14 a 1,13]). El tezepelumab fue bien tolerado, sin que se identificaran problemas de seguridad. 53 (72%) de los 74 participantes asignados a tezepelumab y 65 (86%) de los 76 participantes asignados a placebo notificaron algún acontecimiento adverso. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 12 (16%) participantes del grupo de tezepelumab y 16 (21%) participantes del grupo de placebo.

Interpretación: no se observó una mejora significativa en la reducción de la dosis de corticosteroides orales con tezepelumab frente a placebo en la población global de este estudio de ahorro de corticosteroides orales, aunque se observó una mejora en los participantes con recuentos basales de eosinófilos en sangre de al menos 150 células por μl .

Financiación: AstraZeneca y Amgen.