

Reduktion von Exazerbationen, Verbesserung der Lungenfunktion

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Aktivität des Thymus-Stroma-Lymphopoietin (TSLP) blockiert. TSLP ist ein Zytokin, das vom Epithel als Reaktion auf Allergene, Viren und andere externe Reize freigesetzt wird. TSLP spielt eine wichtige Rolle z.B. bei allergischen sowie eosinophilen Entzündungen und kann außerdem die glatte Atemwegsmuskulatur beeinträchtigen.¹

Bei Patienten mit Asthma bronchiale korrelieren die Spiegel des TSLP mit der Obstruktion der Lunge, dem Schweregrad der Erkrankung und der Resistenz gegen Glukokortikoide.^{2,3} TSLP ist jedoch nicht nur an der T2-Entzündungsreaktion in den Atemwegen beteiligt,^{4,5,6} sondern vermittelt auch Interaktionen zwischen Strukturzellen und Immunzellen der Atemwege, die nicht ausschließlich durch die T2-Inflammation angetrieben werden.^{2,7,8,9}

Etwa drei bis zehn Prozent der Patienten mit Asthma bronchiale haben eine schwere Erkrankung mit Symptomen und Exazerbationen trotz maximaler Standardtherapie.¹⁰ In

der Phase-IIb-Studie PATHWAY reduzierte Tezepelumab die Exazerbationen bei Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma bronchiale um bis zu 71 Prozent und zwar unabhängig von den Biomarkern der Typ-2-Entzündung.¹¹ Um diese Ergebnisse weiter zu untersuchen, wurde die NAVIGATOR-Studie¹² durchgeführt.

NAVIGATOR-Studiendesign

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie NAVIGATOR¹² wurde Tezepelumab (210mg s.c.) vs. Placebo alle vier Wochen in einem Beobachtungszeitraum von 52 Wochen verglichen. Eingeschlossen waren 1.061 Patienten im Alter von 12 bis 80 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma bronchiale. Die Patienten erhielten mittel bis hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) plus zumindest ein weiteres Kontrollier-Medikament für mindestens zwölf Monate vor dem Screening, ± orale Kortikosteroide (OCS) seit mind. drei Monaten. Die Studie wurde von November 2017 bis September 2020

durchgeführt, 18 Länder mit knapp 300 teilnehmenden Zentren waren beteiligt.

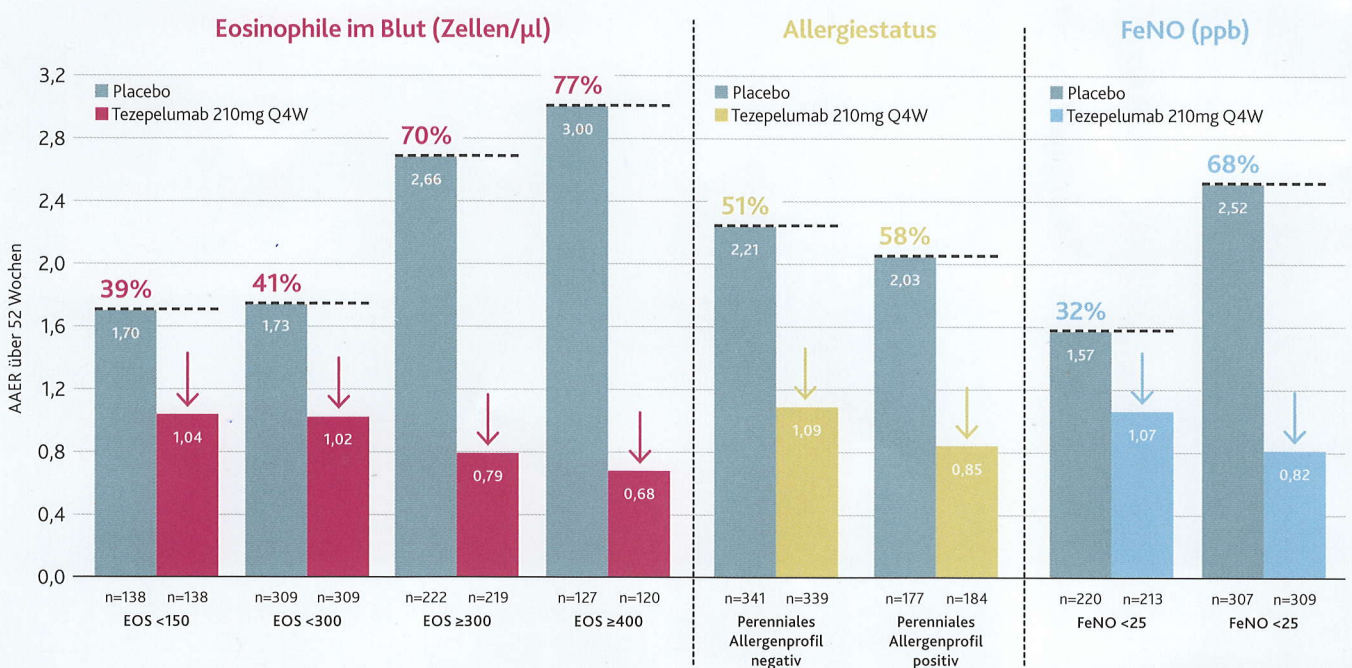
Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate an Asthma-Exazerbationen (AAER) über die Studiendauer von 52 Wochen. Dieser Endpunkt wurde auch bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut von <300 Zellen/ μ l gemessen, was rund 50 Prozent der Studienpopulation betraf.

Die sekundären Endpunkte umfassten u.a. die Lungenfunktion (Einsekundenkapazität, FEV₁) sowie die Lebensqualität mittels des Asthma Control Questionnaire (ACQ-6) und des Asthma Quality of Life Questionnaire (AQAQ(S)+12) im Vergleich zur Baseline.

Signifikante Reduktion der Exazerbationen

528 Patienten erhielten Tezepelumab, 531 Patienten wurden in die Placebogruppe randomisiert. Die klinischen und demografischen Charakteristika der Patienten waren ausbalanciert zwischen den beiden Studiengruppen.

Primärer Endpunkt: Reduktion der jährlichen Asthma-Exazerbationsrate



Quelle: adaptiert nach Menzies-Gow A et al., NJEM 2021

Im primären Endpunkt zeigte sich unter Tezepelumab eine signifikante Reduktion der AAER im Vergleich zu Placebo über 52 Wochen. Nicht nur in der Gesamtpopulation sanken die Exazerbationsraten um 56 Prozent im Vergleich zu Placebo, sondern auch unabhängig von der Baseline-Eosinophilenzahl im Blut, FeNO-Level sowie dem Allergiestatus über den gesamten Studienzeitraum (Abb. 1).

Deutliche Verbesserung der Lungenfunktion

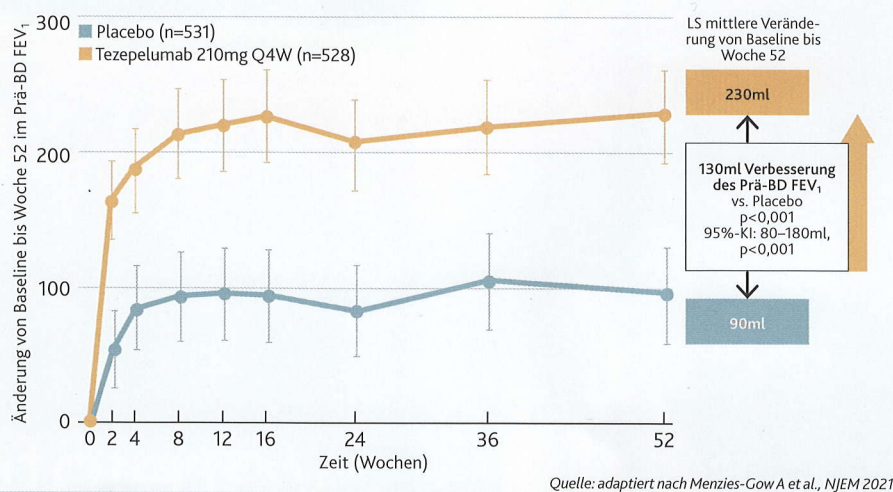
In den sekundären Endpunkten schnitt Tezepelumab im Vergleich zu Placebo ebenfalls besser ab. So zeigten sich unter Tezepelumab frühe, anhaltende und signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion vs. Placebo: durchschnittlich verbesserte sich der FEV₁-Wert unter Tezepelumab um 130ml vs. Placebo (230ml unter Tezepelumab vs. 90ml unter Placebo; Abb. 2). Der Therapieeffekt konnte bereits ab der Woche 2 beobachtet werden und hielt über den gesamten Beobachtungszeitraum an. In den Patient Reported Outcomes (ACQ-6 und AQLQ(S)+12) konnten ebenfalls klinisch relevante Verbesserungen verzeichnet werden. Die Hospitalisierungsrate aufgrund von AAER konnte unter Tezepelumab um 79 Prozent über den Studienzeitraum im Vergleich zu Placebo reduziert werden (Abb. 3), auch traten die AAER unter Tezepelumab später auf als unter Placebo. Über den Zeitraum von 52 Wochen konnte auch die Senkung der Entzündungsmarker unter Tezepelumab vs. Placebo beobachtet werden: Die Eosinophilenzahl im Blut nahm im Mittel um 130 Zellen/μl ab, der FeNO-Wert reduzierte sich im Mittel um 13,8 ppb und IgE-Werte sanken durchschnittlich um 208 IU/ml.

Sicherheit

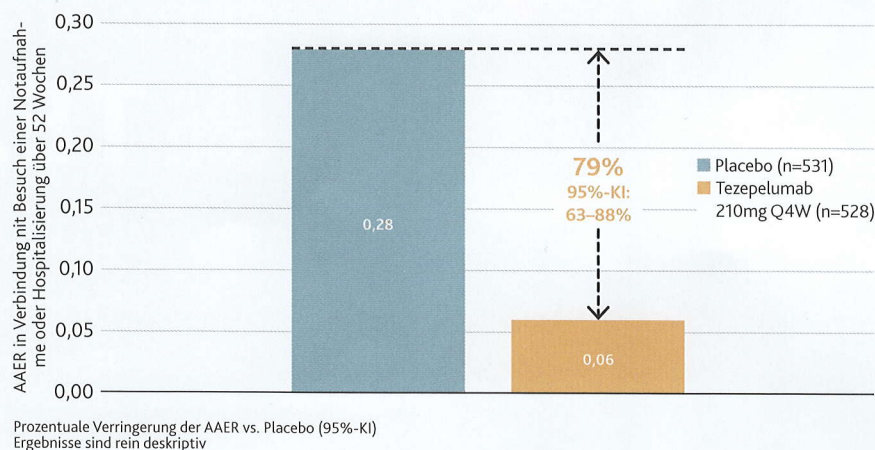
Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar zum Placeboarm. Die Inzidenz schwerer Infektionen und Krebserkrankungen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Die Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 3,9 Prozent der Patienten mit Tezepelumab auf und bei 2,6 Prozent unter Placebo. Keine behandlungsbedingten anaphylaktischen Reaktionen oder Fälle von Guillain-Barré-Syndrom wurden berichtet. 4,9 Prozent der Patienten unter Tezepelumab entwickelten Antikörper gegen das Medikament, in der Placebogruppe waren es 8,3 Prozent. Neutralisierende Antikörper wurden bei je einem Patienten pro Behandlungsgruppe entdeckt.

Die Phase-III-Studie NAVIGATOR zeigt eine signifikante Reduktion der AAER unter Tezepelumab im Vergleich zu Placebo über den gesamten Studienzeitraum.¹²

Sekundärer Endpunkt: Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁)



Reduktion der Hospitalisierungsraten aufgrund von Exazerbationen



Fazit

Die Phase-III-Studie NAVIGATOR zeigt eine signifikante Reduktion der AAER unter Tezepelumab im Vergleich zu Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 52 Wochen. Die Reduktion der Exazerbationen unter Tezepelumab war unabhängig von der Zahl der Eosinophilen im Blut, den FeNO-Werten und dem Allergiestatus. Die Lungenfunktion wies unter Tezepelumab frühe, anhaltende und signifikante Verbesserungen vs. Placebo auf. Hinsichtlich der Lebensqualität wurde von klinisch relevanten Verbesserungen berichtet. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit der Placebogruppe.

- 1 Menzies-Gow A et al., *Respir Res* 2020; 21:266
- 2 Gauvreau GM et al., *Expert Opin Ther Targets* 2020; 24:777–792
- 3 Liu S et al., *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(1):257.e6–268.e6
- 4 Allakhverdi Z et al., *J Exp Med* 2007; 204:253–258
- 5 Soumelis V et al., *Nat Immunol* 2002; 3:673–680
- 6 Kitajima M et al., *Eur J Immunol* 2011; 41:1862–1871
- 7 Liang Y et al., *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(4):1025.e7–1035.e7
- 8 Tanaka J et al., *Clin Exp Allergy* 2009; 39:89–100
- 9 Allakhverdi Z et al., *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4):958.e2–960.e2
- 10 Global Initiative for Asthma. 2022 GINA main report: global strategy for asthma management and prevention. <http://ginasthma.org/gina-reports/>
- 11 Corren J et al., *N Engl J Med* 2017; 377:936–946
- 12 Menzies-Gow A et al., *N Engl J Med* 2021; 384:1800–9