KOAH ALEVLENMELERİNİ ÖNLEMEK İÇİN TOZORAKİMAB

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tozorakimab to Prevent COPD Exacerbations

F.C. Sciurba,[1] H. Watz,[2-4] A. Bourdin,[5] W. Janssens,[6] F.J. Martinez,[7] J. Zheng,[8] M. van den Berge,[9] M. Bonini,[10,11] M.L.K. Han,[12] D. Singh,[13,14] G.J. Criner,[15] C.E. Brightling,[16] A. Papi,[17] S.P. Bhatt,[18] M. Jenkins,[19] M. Mikosz,[20] P. Chołbiński,[20] M. Ziemiecka,[20] M. Löfdahl,[21] D. Arya,[22] M. Yadavalli,[23] B.H. Brodek,[24] M. Fagerås,[25] S. Bardsley,[26] N. Martin,[16,26] R. Patel,[27] and I. Psallidas,[28] for the OBERON and TITANIA Trial Investigators*

ARAŞ. GÖR. İZZET GEZMİŞ
PROF. DR. ASLI GÖREK DİLEKTAŞLI

Sciurba FC et all; OBERON and TITANIA Trial Investigators. Tozorakimab to Prevent COPD Exacerbations. N Engl J Med. 2026 Sep 8. doi: 10.1056/NEJMoa2606998.

GİRİŞ

GİRİŞ

- KOAH, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri
- KOAH prevalansının 2050 yılına kadar yaklaşık **600 milyona** ulaşacağı öngörülmekte
- KOAH alevlenmeleri;
  - Akciğer fonksiyonlarındaki kaybı hızlandırır
  - Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini bozar
  - Sonraki alevlenme riskini artırır
  - Kardiyopulmoner olay ve mortalite riskini arttırır

GİRİŞ

- Standart inhaler idame tedavisine rağmen birçok hastada alevlenme riski yüksek kalmaktadır

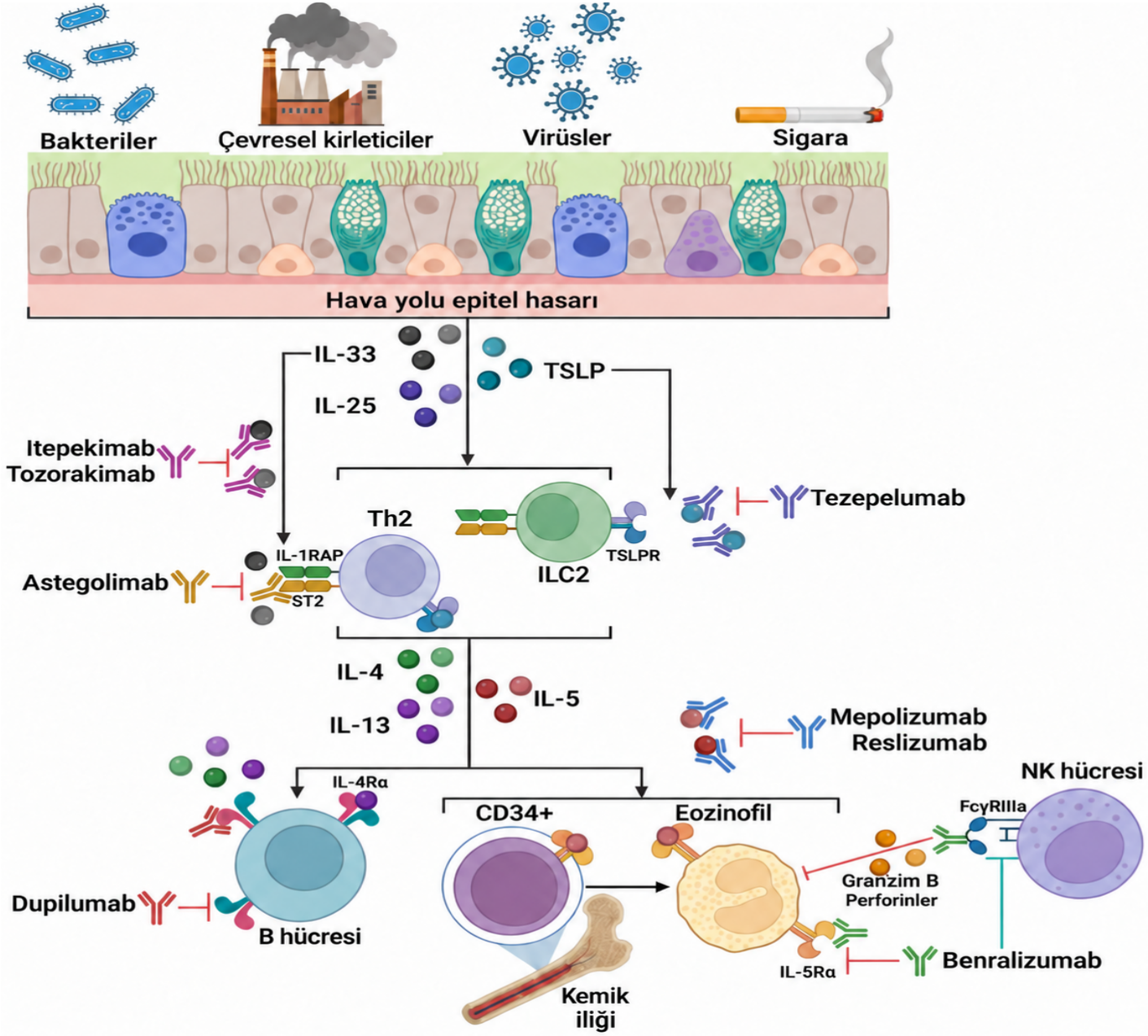
- **Dupilumab** ve **mepolizumab**, kan eozinofil düzeyi yüksek KOAH hastaları için onaylanmıştır

- Alevlenme öyküsü bulunan daha geniş KOAH popülasyonunda kullanılabilecek **ek tedavilere hâlen ihtiyaç vardır**

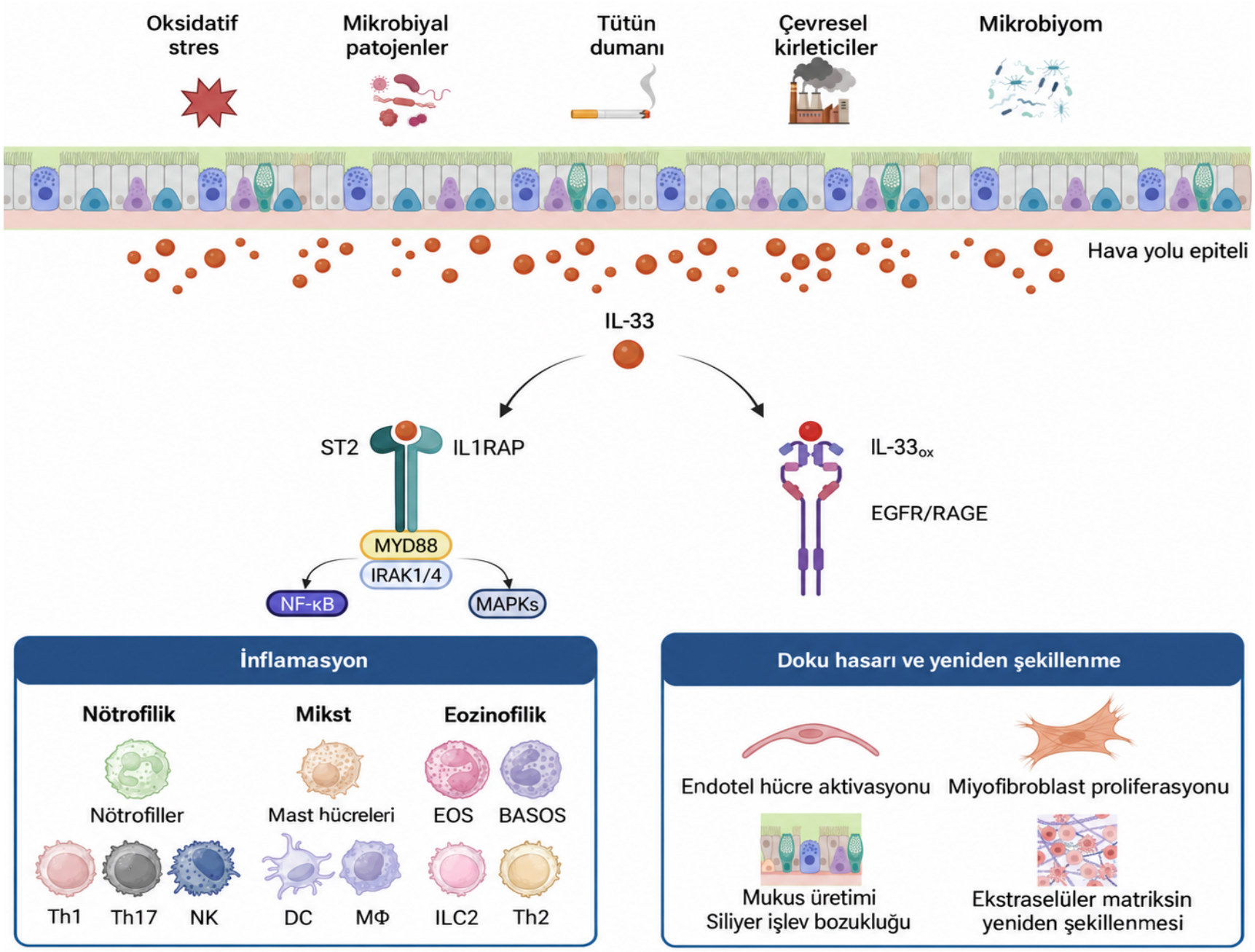
KOAH Patogenezinde İnterlökin-33(IL-33)'ün Rolü

- **IL-33**, konak yanıtının önemli düzenleyicilerinden biridir:
  - Tip 1, tip 2 ve tip 3 inflamatuvar yanıtlar
  - Doku homeostazı ve onarımı

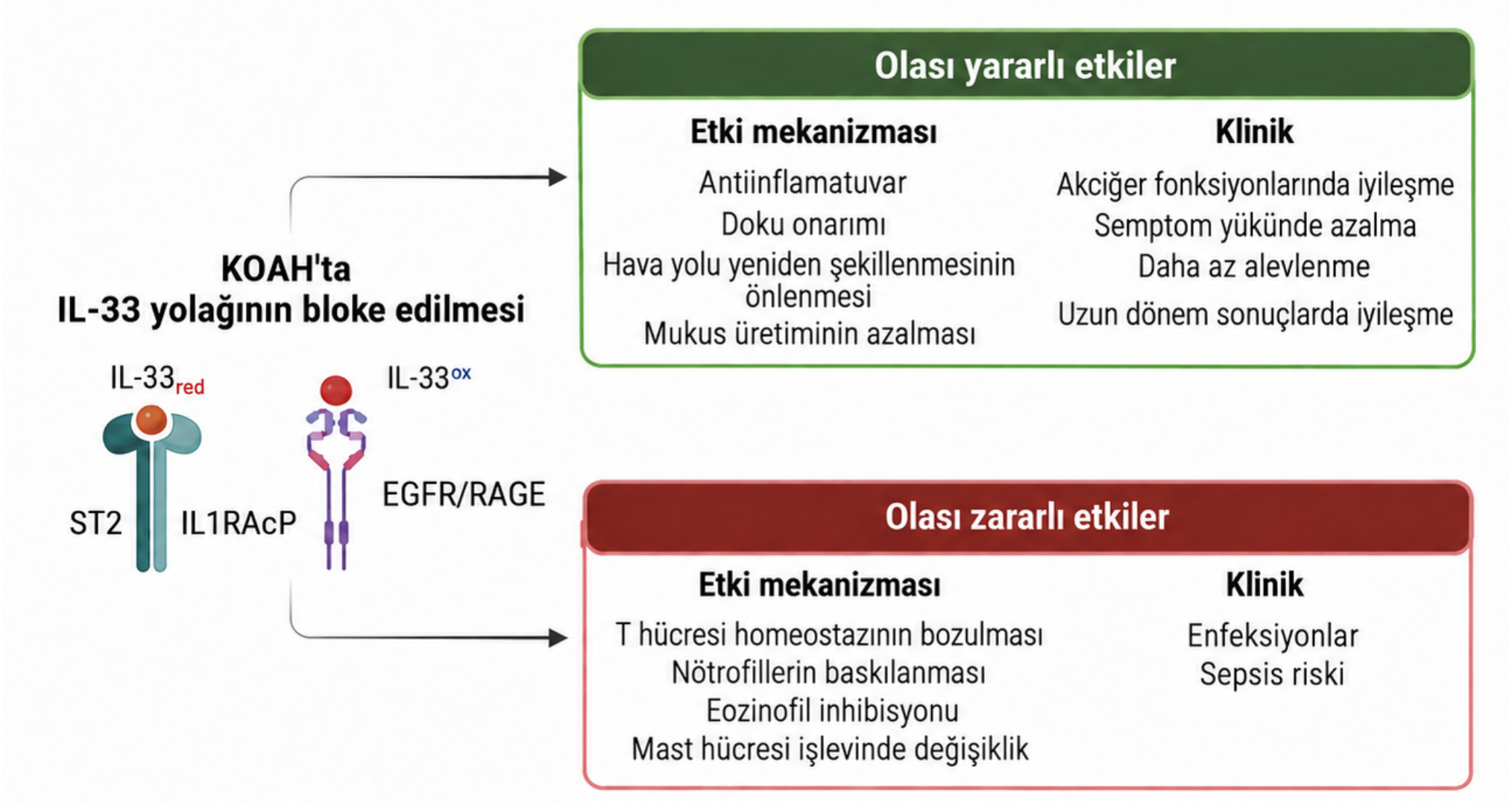
- KOAH hastalarında IL-33 düzeyleri artmıştır:
  - Aktif ve eski sigara içicilerinde görülür
  - Yüksek IL-33 düzeyi, artmış alevlenme riskiyle ilişkilidir



Finney, L.J., Conway, F.M. & Sethi, D.K. COPD Biologics: Right Patient, Right Pathway, Right Time. Pulm Ther ***12****, 763–783 (2026). doi.org/10.1007/s41030-026-00370-1*



Tancevski, I., Sonnweber, T. Targeting IL-33 in COPD: mechanistic lessons from clinical trials and the path forward. Respir Res (2026). doi.org/10.1186/s12931-026-03763-7



Tancevski, I., Sonnweber, T. Targeting IL-33 in COPD: mechanistic lessons from clinical trials and the path forward. Respir Res (2026). doi.org/10.1186/s12931-026-03763-7

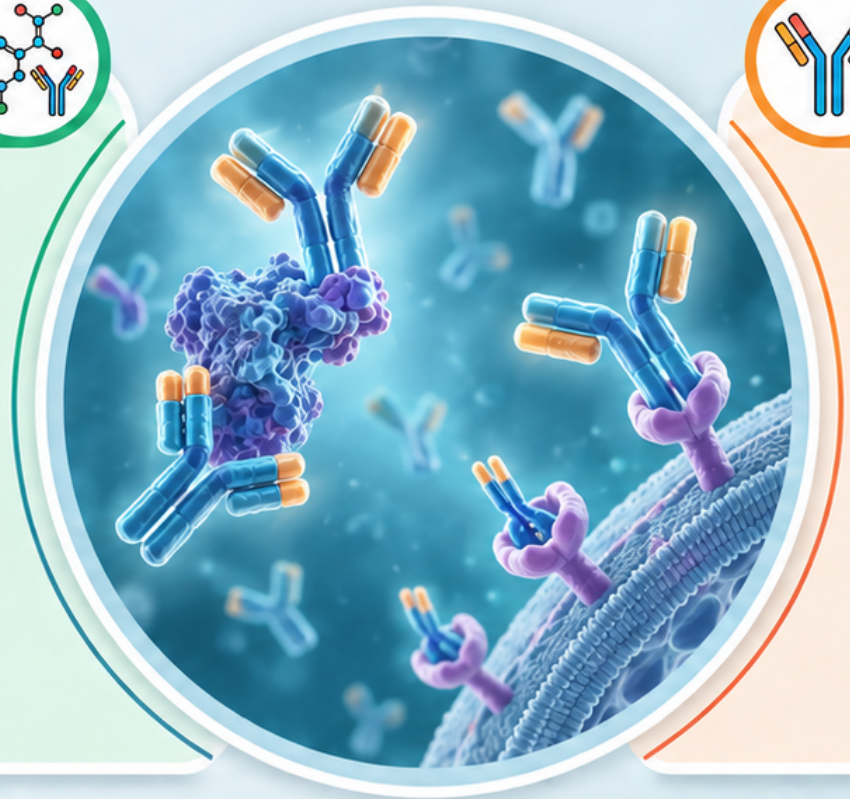
KOAH'ta IL-33–ST2 Yolağı Hedefli Tedaviler: Klinik Bulgular ve Çalışma Kriterleri

İtepekimab (Anti-IL-33) Bulguları

Eski İçiciler

AERIFY-1 (Faz 3): Eski içicilerde alevlenmeyi anlamlı azalttı

AERIFY-2 (Faz 3): Anlamlı yarar gösterilemedi



Astegolimab (Anti-ST2) Bulguları

ALIENTO (Faz 2b): Orta/ağır alevlenmeleri azalttı

ARNASA (Faz 3): Anlamlı klinik yarar gösterilemedi

Klinik Çıktı Özeti

Her iki molekül de Faz 3 aşamasında tutarsız sonuçlar sergilemiştir.

Tedavi (Molekül)	Çalışma (Faz)	Sonuç
İtepekimab (Anti-IL-33)	**AERIFY-1** (Faz 3)	Eski içicilerde alevlenmeyi anlamlı azalttı (✓)
Astegolimab (Anti-ST2)	**ALIENTO** (Faz 2b)	Orta/ağır alevlenmeleri azalttı (✓)
Astegolimab (Anti-ST2)	**ARNASA** (Faz 3)	Anlamlı klinik yarar gösterilemedi (✗)

KOAH’ta IL-33–ST2 Yolağını Hedefleyen Tedaviler

- Hastalar çalışmalara **kan eozinofil sayısından bağımsız** olarak dâhil edildi

- Bu bulgular, aktif ve eski sigara içicisi KOAH hastalarında **IL-33–ST2 yolağının terapötik hedef olarak araştırılmasını desteklemektedir**

- **Tozorakimab**, IL-33’ün redükte ve okside formunun aktivitesini inhibe eden, yüksek afiniteli, insan kaynaklı bir anti–IL-33 monoklonal antikorudur

GİRİŞ

- **LUNA,** KOAH hastalarında standart tedaviye eklenen tozorakimabın etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek üzere tasarlanmış bir faz 3 klinik çalışma programıdır

- Araştırma dört çalışmadan oluşmaktadır:
- **OBERON**
- **TITANIA**
- **PROSPERO**
- **MIRANDA**

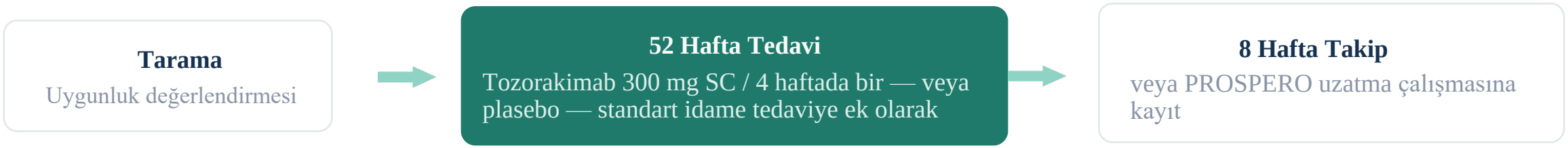
- Bu çalışmalar arasında doz uygulama sıklıkları ve tedavi süreleri farklılık göstermektedir. Burada **OBERON ve TITANIA** çalışmalarının sonuçları sunulmaktadır

METOD

Çalışma Tasarımı

Faz 3 | **Randomize** | **Çift Kör** | **Plasebo Kontrollü** | **Tekrarlı (2 Çalışma)**

OBERON ve TITANIA, ayrı sahalarda yürütülen, birbirinin aynı protokolünü izleyen iki tekrarlı çalışmadır



METOD

Randomizasyon ve Tedavi Grupları

- Başlangıçta hastalar **1:1:1 oranında randomize edildi**:
  - **Tozorakimab 300 mg SC**, 4 haftada bir
  - **Tozorakimab 300 mg SC**, 8 haftada bir
  - **Plasebo**, 4 haftada bir

- Tedavi süresi tüm gruplarda **52 hafta** olarak planlandı

METOD

Protokol Değişikliği

- Protokol değişikliğiyle **8 haftada bir tozorakimab** koluna yeni hasta alımı durduruldu
- Sonrasında hastalar **1:1 oranında** randomize edildi:
  - Tozorakimab 300 mg SC, 4 haftada bir
  - Plasebo, 4 haftada bir

- Değişiklik, **körleme kaldırılmadan ve herhangi bir körlenmemiş analiz yapılmadan önce** gerçekleştirildi

- Gerekçe:
  - Faz 2 çalışmalarında 8 haftalık uygulamayla daha düşük sistemik ilaç konsantrasyonu gözlenmesi
  - Hedef bağlanmasının terapötik açıdan yetersiz kalabileceğine ilişkin endişe

METOD

İstatistiksel Analiz

- Daha önce 8 haftalık tedavi koluna randomize edilen hastalar aynı rejime devam etti

- Çıkarımsal istatistiksel karşılaştırma yalnızca:
  - **4 haftada bir tozorakimab**
  - **4 haftada bir plasebo** grupları arasında yapıldı

- Sekiz haftalık uygulama kolunun verileri:
  - Yalnızca **doz–yanıt ilişkisinin değerlendirilmesinde** kullanıldı
  - Çıkarımsal analizlere dâhil edilmedi

METOD

İnhaler İdame Tedavisi ve İzlem

- Hastaların her iki çalışma boyunca **inhaler idame tedavilerine devam etmeleri** zorunlu
- Tedavi uyumunun **en az %70** olması önerildi

- Hastalar mevcut stabil tedavilerini değiştirmeden sürdürmeye teşvik edildi:
  - **Üçlü tedavi:** İnhaler glukokortikoid + uzun etkili β_2-agonist (LABA) + uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA)
  - **İkili tedavi:** Üçlü tedavinin uygun görülmediği hastalarda bu üç bileşenden herhangi ikisi

- Stabil arka plan idame tedavisine aşağıdakiler dâhil edilebildi:
  - Oral antibiyotikler
  - Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri
  - Ksantinler

METOD

- **52 haftalık tedavi döneminin ardından** hastalar:
  - OBERON veya TITANIA çalışmalarının **8 haftalık güvenlilik izlem dönemine** alındı ya da
  - Uygunluk kriterlerini karşılamaları ve 52 haftayı tamamlamaları durumunda isteğe bağlı uzun dönem uzatma çalışması **PROSPERO'ya** dâhil edildi

- **Hasta Dağılımı ve Randomizasyon**
- Her çalışmada hastaların en az **%75'inin eski sigara içicisi** olmasını sağlamak amacıyla aktif sigara içicilerinin çalışmaya alımı sınırlandırıldı
- Her çalışmada hastaların yaklaşık **%80'inin üçlü inhaler tedavi** alması hedeflendi

- Randomizasyon aşağıdaki değişkenlere göre sınıflandırıldı:
  - **Coğrafi bölge**
  - **İnhaler idame tedavisi:** Üçlü veya ikili tedavi
  - **Sigara içme durumu:** Aktif veya eski sigara içicisi

METOD

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Demografi, Tanı ve Sigara Öyküsü



- ≥40 yaş
- ≥12 ay önce konulmuş KOAH tanısı
- ≥10 paket-yıl sigara öyküsü

Tedavi ve Alevlenme Geçmişi



- Son 3 ay stabil idame tedavisi
- Son 1 yılda ≥2 orta veya ≥1 ağır alevlenme



Semptom Yükü, Solunum Fonksiyonları ve Eozinofil



Semptom Skoru (CAT)



Toplam **≥10**
Balgam/Öksürük **≥2**

Solunum (FEV_1)



> %20 (Beklenen)

Solunum (FEV_1/FVC)



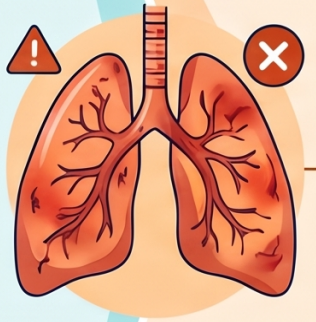
< 0,70

Bronkodilatör sonrası

Eozinofil



Eozinofil sayısı için kısıtlama uygulanmamıştır.



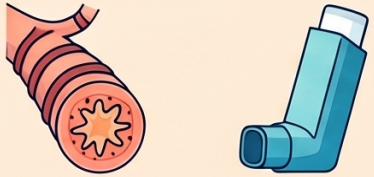
DIŞLAMA KRİTERLERİ

Diğer Akciğer Hastalıkları



KOAH dışında klinik veya radyolojik olarak belirgin diğer akciğer hastalıklarının varlığı.

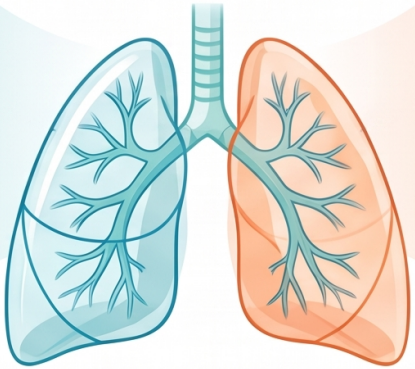
Astım Tanısı



Mevcut veya geçmişte bildirilmiş astım öyküsü veya tanısı.

SONLANIM NOKTALARI

Birincil Hedef ve Alevlenme Tanımları



Orta Şiddetli Alevlenme



En az 3 gün glukokortikoid/ antibiyotik kullanımı veya <24 saat acil başvuru.

Birincil Sonlanım Noktası

Eski sigara içicilerinde 52 haftalık dönemdeki yıllık orta/ağır KOAH alevlenme oranı.

Ağır Alevlenme

≥24 saat hastane yatışı gerektiren durumlar veya ölüm.



İkincil Sonlanım Noktaları

Genel Popülasyon Verileri





Toplam popülasyonda yıllık alevlenme



hastaneye yatış



ve acil başvuru oranları

Yaşam Kalitesi ve Semptomlar





SGRQ Skoru



E-RS-COPD Ölçeği

52. haftadaki klinik değişimler

Akciğer Fonksiyonu Takibi



Tedavi süresince FEV1 değerinde meydana gelen değişimlerin izlenmesi

BULGULAR

Tablo 1. Genel Popülasyonların Başlangıçtaki Demografik ve Klinik Özellikleri.*

Özellik	OBERON		TITANIA	
	Tozorakimab (N=446)	Plasebo (N=431)	Tozorakimab (N=438)	Plasebo (N=435)
Yaş — yıl	67.3±7.8	67.1±7.8	68.0±7.3	67.8±7.2
Cinsiyet — sayı (%)				
Erkek	296 (66.4)	273 (63.3)	301 (68.7)	293 (67.4)
Kadın	150 (33.6)	158 (36.7)	137 (31.3)	142 (32.6)
Sigara içme durumu — sayı (%)				
Eski sigara içicisi	342 (76.7)	337 (78.2)	350 (79.9)	344 (79.1)
Aktif sigara içicisi	104 (23.3)	94 (21.8)	88 (20.1)	91 (20.9)
Sigara öyküsü — paket-yıl	40.9±21.7	42.4±21.3	44.6±24.7	43.8±24.3
KOAH için inhaler tedavi — sayı (%)†				
Üçlü tedavi	406 (91.0)	393 (91.2)	396 (90.4)	390 (89.7)
İkili tedavi‡	40 (9.0)	38 (8.8)	42 (9.6)	45 (10.3)
İnhaler glukokortikoid	416 (93.3)	409 (94.9)	414 (94.5)	407 (93.6)
Çalışmaya alınmadan önceki 12 ayda orta veya ağır alevlenme sayısı§	2.5±1.2	2.4±1.2	2.3±1.0	2.3±1.2

Tablo 1. Genel Popülasyonların Başlangıçtaki Demografik ve Klinik Özellikleri.*

Özellik	OBERON		TITANIA	
	Tozorakimab (N=446)	Plasebo (N=431)	Tozorakimab (N=438)	Placebo (N=435)
Taramadaki kan eozinofil sayısı — sayı (%)				
<150 hücre/μl	165 (37.0)	166 (38.5)	178 (40.6)	184 (42.3)
150–<300 hücre/μl	160 (35.9)	152 (35.3)	162 (37.0)	151 (34.7)
≥300 hücre/μl	121 (27.1)	113 (26.2)	98 (22.4)	100 (23.0)
Hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti — sayı (%)¶				
Hafif	12 (2.7)	21 (4.9)	17 (3.9)	21 (4.8)
Orta	154 (34.5)	134 (31.1)	137 (31.3)	152 (34.9)
Ağır	198 (44.4)	185 (42.9)	193 (44.1)	182 (41.8)
Çok ağır	82 (18.4)	89 (20.6)	91 (20.8)	80 (18.4)
Eksik veri	0	2 (0.5)	0	0
Bronkodilatör sonrası FEV_1/FVC oranı — %	43.4±11.8	44.0±13.1	43.2±12.6	44.1±12.3
SGRQ toplam skoru‖	54.0±17.2	54.2±16.8	54.3±18.3	55.3±18.5
E-RS–COPD toplam skoru**	14.8±6.0	14.4±6.3	15.2±5.9	14.4±6.4
CAT toplam skoru††	21.7±5.8	21.5±5.6	21.7±5.5	22.0±5.7

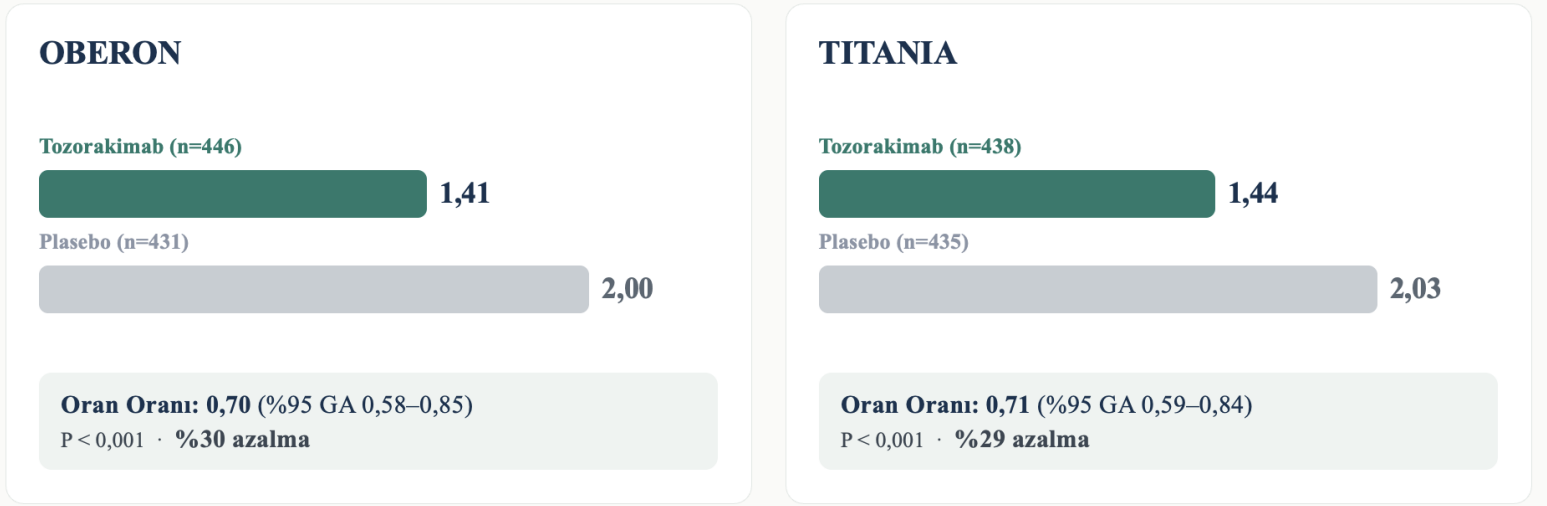
Eski Sigara İçenlerde Yıllık Alevlenme Oranı



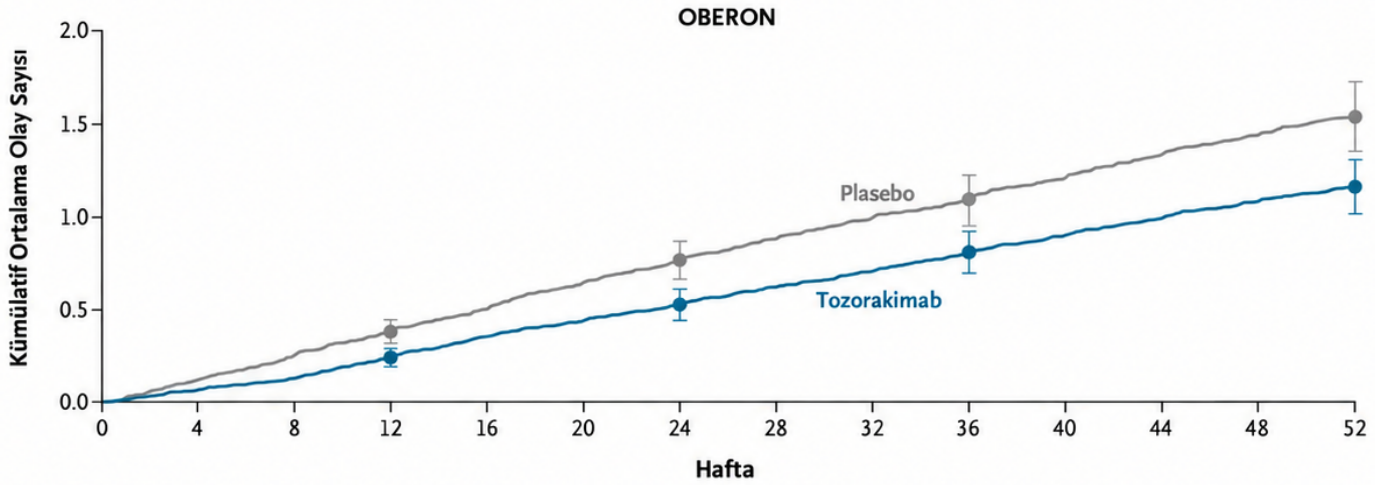
A Yıllık Orta veya A

Popülasyon						P değeri
OBERON						
Eski sigara içicileri						1 (0.57–0.88) 0.002
Genel popülasyon	446	431	1.41 (1.22–1.62)	2.00 (1.74–2.30)		0.70 (0.58–0.85) <0.001
TITANIA						
Eski sigara içicileri						6 (0.55–0.80) <0.001
Genel popülasyon						1 (0.59–0.84) <0.001

Genel Popülasyonda Alevlenme Oranı

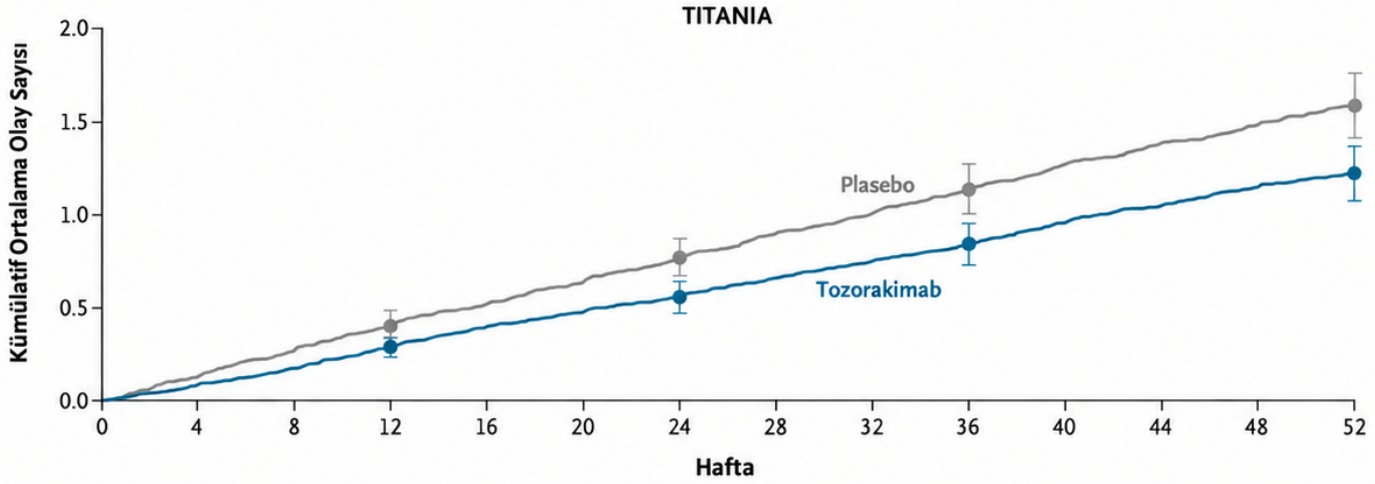


B Kümülatif Orta veya Ağır Alevlenmeler



Risk Altındaki Hasta Sayısı

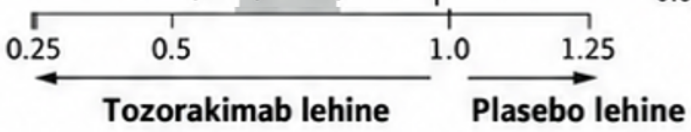
Plasebo	431	429	424	423	418	417	414	412	407	403	399	396	390	349
Tozorakimab	446	445	443	440	436	431	429	423	422	417	417	417	415	371

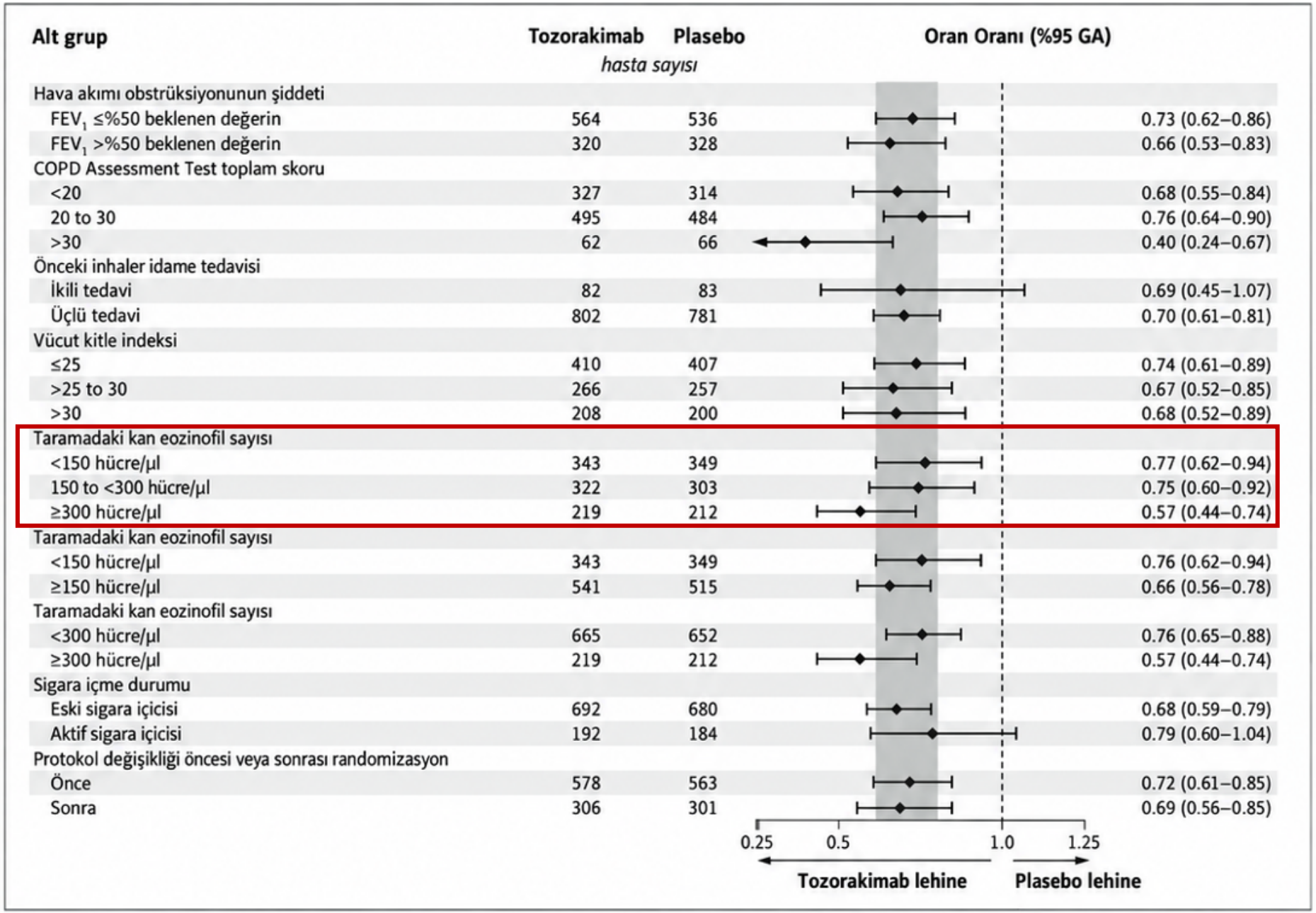


Risk Altındaki Hasta Sayısı

Plasebo	435	434	429	428	426	422	419	417	412	404	400	397	392	352
Tozorakimab	438	437	437	434	434	431	427	423	418	415	408	407	401	369

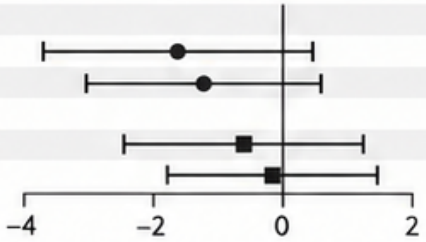
Alt grup	Tozorakimab	Plasebo	Oran Oranı (%95 GA)
	hasta sayısı		
Genel popülasyon	884	864	0.70 (0.62–0.80)
Yaş			
<65 yaş	283	296	0.72 (0.57–0.91)
65 to <75 yaş	429	413	0.68 (0.56–0.82)
≥75 yaş	172	155	0.71 (0.53–0.96)
Cinsiyet			
Kadin	287	298	0.73 (0.59–0.91)
Erkek	597	566	0.69 (0.59–0.81)
OMB ırk kategorisi			
Beyaz	618	609	0.72 (0.62–0.84)
Siyah veya Afrikalı Amerikalı	6	10	NC
Asyalı	205	193	0.80 (0.61–1.05)
Amerikan Yerlisi veya Alaska Yerlisi	9	10	NC
Diğer	46	42	0.45 (0.26–0.77)
OMB etnik grup kategorisi			
Hispanik veya Latin	154	166	0.57 (0.41–0.78)
Hispanik veya Latin değil	725	692	0.73 (0.63–0.84)
Coğrafi bölge			
Avrupa	402	400	0.72 (0.59–0.87)
Kuzey Amerika	98	91	0.70 (0.47–1.03)
Asya	208	196	0.81 (0.62–1.06)
Dünyanın geri kalanı	176	177	0.57 (0.43–0.77)
Önceki 12 ayda orta veya ağır alevlenme sayısı			
1	111	115	0.62 (0.43–0.89)
2	518	524	0.76 (0.64–0.90)
≥3	255	225	0.65 (0.53–0.81)




Alt grup
Tozorakimab
Plasebo
hasta sayısı
Oran Oranı (%95 GA)
Hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti
FEV1 ≤%50 beklenen değerin 564 536 0.73 (0.62–0.86)
FEV1 >%50 beklenen değerin 320 328 0.66 (0.53–0.83)
COPD Assessment Test toplam skoru
<20 327 314 0.68 (0.55–0.84)
20 to 30 495 484 0.76 (0.64–0.90)
>30 62 66 0.40 (0.24–0.67)
Önceki inhaler idame tedavisi
İkili tedavi 82 83 0.69 (0.45–1.07)
Üçlü tedavi 802 781 0.70 (0.61–0.81)
Vücut kitle indeksi
≤25 410 407 0.74 (0.61–0.89)
>25 to 30 266 257 0.67 (0.52–0.85)
>30 208 200 0.68 (0.52–0.89)
Taramadaki kan eozinofil sayısı
<150 hücre/µl 343 349 0.77 (0.62–0.94)
150 to <300 hücre/µl 322 303 0.75 (0.60–0.92)
≥300 hücre/µl 219 212 0.57 (0.44–0.74)
Taramadaki kan eozinofil sayısı
<150 hücre/µl 343 349 0.76 (0.62–0.94)
≥150 hücre/µl 541 515 0.66 (0.56–0.78)
Taramadaki kan eozinofil sayısı
<300 hücre/µl 665 652 0.76 (0.65–0.88)
≥300 hücre/µl 219 212 0.57 (0.44–0.74)
Sigara içme durumu
Eski sigara içicisi 692 680 0.68 (0.59–0.79)
Aktif sigara içicisi 192 184 0.79 (0.60–1.04)
Protokol değişikliği öncesi veya sonrası randomizasyon
Önce 578 563 0.72 (0.61–0.85)
Sonra 306 301 0.69 (0.56–0.85)
0.25
0.5
1.0
1.25
Tozorakimab lehine
Plasebo lehine

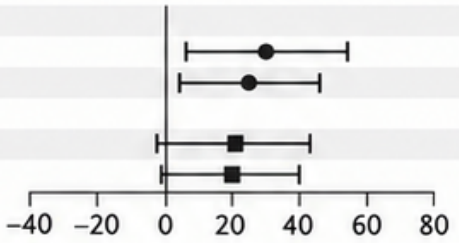
A SGRQ Toplam Skorundaki Değişim

Popülasyon	Tozorakimab	Plasebo	Tozorakimab	Plasebo	En Küçük Kareler Ortalama Farkı (%95 GA)
	hasta sayısı		*tahmini puan değişimi (%95 GA)*		
OBERON					
Eski sigara içicileri	298	304	−5.84 (−8.12 to −3.56)	−4.22 (−6.44 to −1.99)	−1.62 (−3.69 to 0.45)
Genel popülasyon	392	386	−4.18 (−6.22 to −2.14)	−2.95 (−4.98 to −0.92)	−1.23 (−3.04 to 0.57)
TITANIA					
Eski sigara içicileri	323	321	−3.33 (−5.20 to −1.45)	−2.73 (−4.64 to −0.83)	−0.59 (−2.43 to 1.25)
Genel popülasyon	402	409	−3.68 (−5.39 to −1.98)	−3.53 (−5.22 to −1.83)	−0.16 (−1.79 to 1.47)



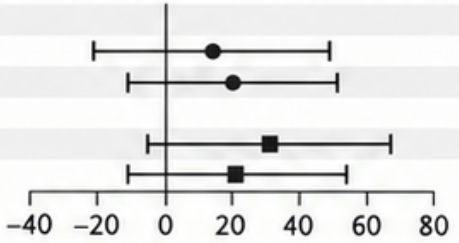
B Bronkodilatör Öncesi FEV_1 Değişimi

Popülasyon	Tozorakimab	Plasebo	Tozorakimab	Plasebo	En Küçük Kareler Ortalama Farkı (%95 GA)
	hasta sayısı		*tahmini değişim, ml (%95 GA)*		
OBERON					
Eski sigara içicileri	336	324	25 (0 to 51)	−5 (−30 to 21)	30 (6 to 54)
Genel popülasyon	437	413	12 (−12 to 35)	−13 (−37 to 10)	25 (4 to 46)
TITANIA					
Eski sigara içicileri	343	332	1 (−22 to 24)	−19 (−43 to 4)	21 (−2 to 43)
Genel popülasyon	427	421	10 (−12 to 32)	−10 (−31 to 12)	20 (−1 to 40)



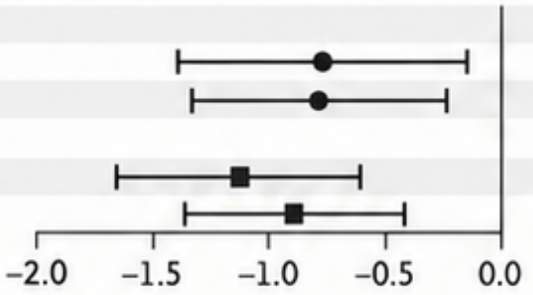
C Bronkodilatör Sonrası FEV_1 Değişimi

Popülasyon	Tozorakimab	Plasebo	Tozorakimab	Plasebo	En Küçük Kareler Ortalama Farkı (%95 GA)
	hasta sayısı		*tahmini değişim, ml (%95 GA)*		
OBERON					
Eski sigara içicileri	276	272	−7 (−40 to 26)	−21 (−54 to 12)	14 (−21 to 49)
Genel popülasyon	363	342	−25 (−56 to 5)	−45 (−76 to −14)	20 (−11 to 51)
TITANIA					
Eski sigara içicileri	271	280	−10 (−43 to 23)	−41 (−74 to −8)	31 (−5 to 67)
Genel popülasyon	341	353	−23 (−53 to 7)	−44 (−75 to −14)	21 (−11 to 54)



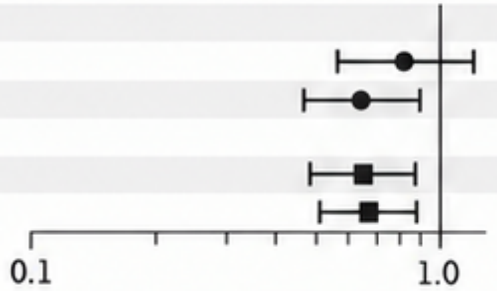
D E-RS–COPD Toplam Skorundaki Değişim

Popülasyon	Tozorakimab	Plasebo	Tozorakimab	Plasebo	En Küçük Kareler Ortalama Farkı (%95 GA)
	hasta sayısı		*tahmini puan değişimi (%95 GA)*		
OBERON					
Eski sigara içicileri	342	335	−2.58 (−3.23 to −1.92)	−1.80 (−2.45 to −1.15)	−0.77 (−1.40 to −0.14)
Genel popülasyon	445	428	−2.10 (−2.69 to −1.51)	−1.31 (−1.91 to −0.72)	−0.79 (−1.34 to −0.23)
TITANIA					
Eski sigara içicileri	349	343	−1.88 (−2.39 to −1.36)	−0.75 (−1.27 to −0.22)	−1.13 (−1.66 to −0.60)
Genel popülasyon	437	434	−1.70 (−2.17 to −1.23)	−0.81 (−1.28 to −0.34)	−0.89 (−1.36 to −0.42)



E Hastaneye Yatış, Acil Servis Başvurusu veya Her İkisiyle Sonuçlanan Yıllık Alevlenme Oranı

Popülasyon	Tozorakimab	Plasebo	Tozorakimab	Plasebo	Oran Oranı (%95 GA)
	hasta sayısı		*tahmini oran (%95 GA)*		
OBERON					
Eski sigara içicileri	342	336	0.31 (0.23 to 0.41)	0.38 (0.29 to 0.50)	0.82 (0.56 to 1.21)
Genel popülasyon	446	429	0.30 (0.24 to 0.39)	0.48 (0.38 to 0.61)	0.64 (0.46 to 0.89)
TITANIA					
Eski sigara içicileri	350	344	0.44 (0.35 to 0.56)	0.69 (0.55 to 0.85)	0.65 (0.48 to 0.87)
Genel popülasyon	438	435	0.44 (0.36 to 0.55)	0.66 (0.54 to 0.80)	0.67 (0.51 to 0.88)



Tablo 2. Advers Olaylar.*

Olay	OBERON		TITANIA	
	Tozorakimab (N = 446)	Plasebo (N = 430)	Tozorakimab (N = 438)	Placebo (N = 435)
	hasta sayısı (yüzde)			
Herhangi bir advers olay†	314 (70.4)	332 (77.2)	351 (80.1)	347 (79.8)
Çalışma tedavisinin kesilmesine yol açan	14 (3.1)	12 (2.8)	16 (3.7)	23 (5.3)
Herhangi bir ciddi advers olay	104 (23.3)	116 (27.0)	136 (31.1)	141 (32.4)
Ölüme yol açan herhangi bir advers olay	6 (1.3)	5 (1.2)	11 (2.5)	4 (0.9)
Hastaların ≥%5'inde görülen advers olaylar‡				
KOAH	56 (12.6)	76 (17.7)	89 (20.3)	108 (24.8)
Nazofarenjit	45 (10.1)	46 (10.7)	37 (8.4)	35 (8.0)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	27 (6.1)	22 (5.1)	38 (8.7)	38 (8.7)
Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	23 (5.2)	6 (1.4)	29 (6.6)	7 (1.6)
Düşme	21 (4.7)	24 (5.6)	28 (6.4)	24 (5.5)
Koronavirüs hastalığı 2019	23 (5.2)	16 (3.7)	25 (5.7)	39 (9.0)
Pnömoni	17 (3.8)	17 (4.0)	24 (5.5)	36 (8.3)
Baş ağrısı	23 (5.2)	19 (4.4)	18 (4.1)	22 (5.1)
Solunum yetmezliği	9 (2.0)	19 (4.4)	24 (5.5)	25 (5.7)
Üriner sistem enfeksiyonu	21 (4.7)	24 (5.6)	12 (2.7)	17 (3.9)
Alt solunum yolu enfeksiyonu	11 (2.5)	11 (2.6)	21 (4.8)	22 (5.1)
Akut solunum yetmezliği	7 (1.6)	11 (2.6)	9 (2.1)	23 (5.3)

Tablo 2. Advers Olaylar.*

- Herhangi bir yan etki ve ciddi yan etki oranları iki çalışmada da tozorakimab ile artmamıştır, plasebo grubuyla benzerdir

- En belirgin ilaç ilişkili yan etki: enjeksiyon yeri reaksiyonu

- Enfeksiyonlarda artış gösterilmemiştir

- Tedaviyi bırakmaya yol açan olaylarda artış yoktur

- Ciddi olayların tümünün tozorakimaba bağlı olduğu düşünülmemelidir. İleri yaşlı, ağır KOAH'lı ve önceki yıl sık alevlenme geçirmiş bir popülasyonda KOAH alevlenmesi, pnömoni, solunum yetmezliği ve kardiyovasküler olayların görülmesi beklenir

TARTIŞMA

Diğer Biyolojik Ajanlardan Farkı

Dupilumab ve mepolizumab'ın etkinliği, yüksek kan eozinofil sayısı olan hastalarla sınırlıdır

Tozorakimab, alt grup analizinde **tüm eozinofil eşik değerlerinde** daha düşük alevlenme oranı göstermiştir

Etki mekanizması

Bu geniş etkinlik, IL-33'ün redükte ve okside formlarının, tip 2 inflamasyon ve eozinofillerin ötesinde çeşitli KOAH patofizyolojik yolağındaki merkezi rolüyle uyumludur

İtepekimab ve astegolimab ile bulgular tüm tekrarlı çalışmalarda doğrulanmamış olsa da, etkinlik sinyalleri IL-33 hedefinin klinik değerini desteklemektedir

İki tekrarlı faz 3 çalışmasında tutarlı bulgular, tozorakimabın KOAH'taki etkinliğini doğrulamaktadır

TARTIŞMA

Güçlü Yönler

- Eski sigara içenler ön planda değerlendirilmiş, genel popülasyon da kapsanmıştır
- Test prosedürü
- Bağımsız komiteler tarafından kardiyovasküler olay ve ölümlerin değerlendirilmesi

Kısıtlılıklar

- İnhaler idame tedavisine uyum yalnızca tarama sırasında değerlendirilmiş
- Nadir güvenlik olayları için daha uzun takip ve daha büyük örneklem gereklidir
- 8 haftada bir dozlama kolu faz 2 sonuçlanmadan durdurulmuştur
- Bazı ırk grupları yetersiz temsil edilmiş; hiç sigara içmemişler değerlendirilmemiştir
- Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır

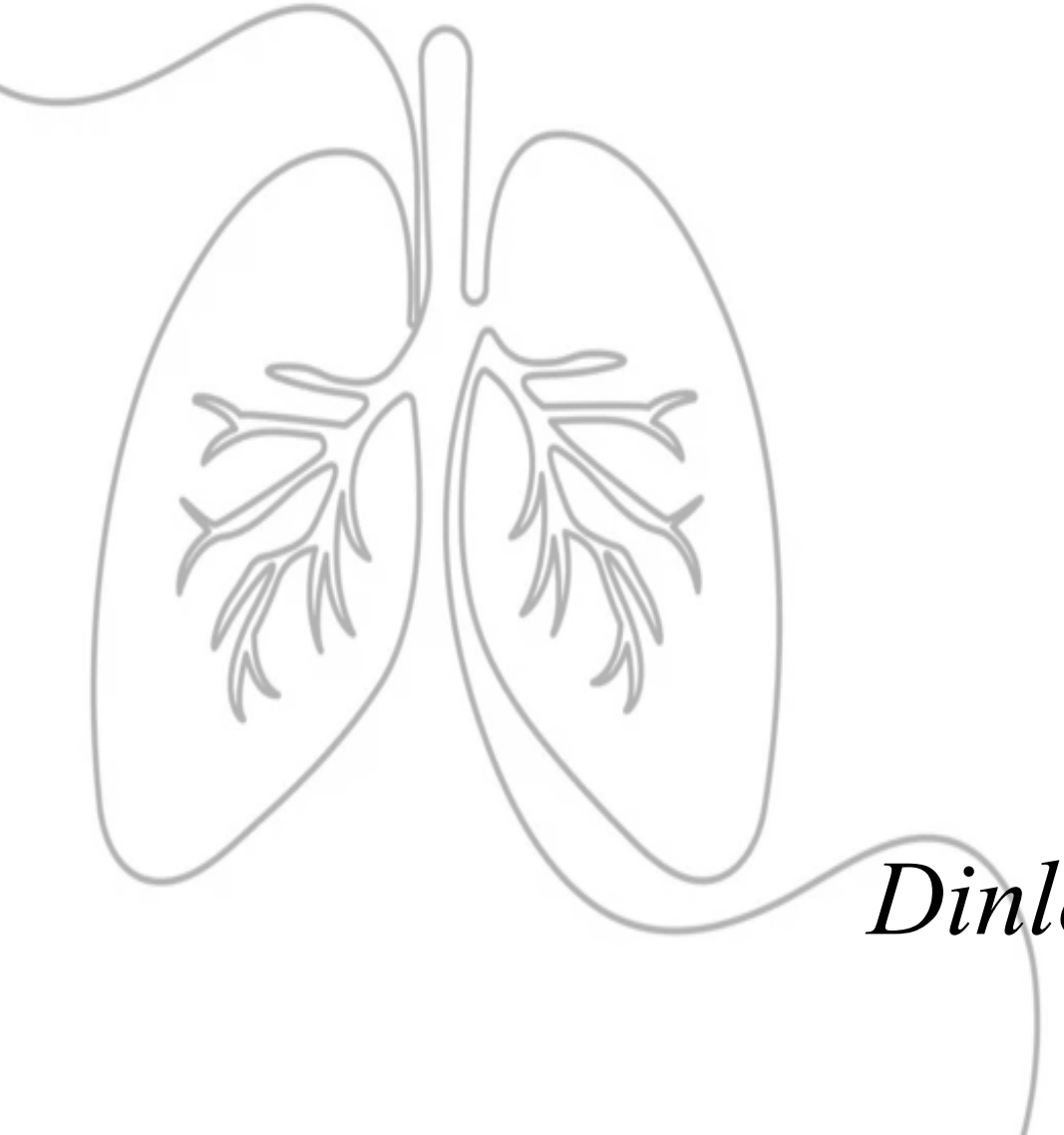
SONUÇ

Alevlenme öyküsü olan geniş bir KOAH popülasyonunda, standart tedaviye eklenen tozorakimab, plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha düşük orta/şiddetli alevlenme oranı sağlamıştır

Eski sigara içenlerde **%29–34** oranında azalma

Genel popülasyonda **%29–30** oranında azalma

Kabul edilebilir güvenlik profili, iki tekrarlı çalışmada tutarlı



Dinlediğiniz için teşekkür ederim