

Efzofitimod zur Behandlung von Lungensarkoidose

- [Daniel A. Culver, DO](#)
- [Shambhu Aryal, MD](#)
- [Joseph Barney, MD](#)
- [Connie C.W. Hsia, MD](#)
- [W. Ennis James, MD](#)
- [Lisa A. Maier, MD](#)
- [Lucian T. Marts, MD](#)
- [Ogugua Ndili Obi, MD, MPH](#)
- [Peter H.S. Sporn, MD](#)
- [Nadera J. Sweiss, MD](#)
- [Sanjay Shukla, MD](#)
- [Nelson Kinnersley, PhD](#)
- [Gennyne Walker, PhD](#)
- [Robert Baughman, MD](#)
- [Show less](#)

Open AccessPublished:November 07, 2022DOI:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.037>
[Efzofitimod for the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis](#)

Hintergrund

Die Lungensarkoidose ist durch die Ansammlung von Immunzellen gekennzeichnet, die Granulome in der Lunge bilden. Efzofitimod (ATYR1923), ein neuartiger Immunmodulator, hemmt selektiv Neuropilin 2, das auf Immunzellen als Reaktion auf eine Lungenentzündung hochreguliert wird.

Forschungsfrage

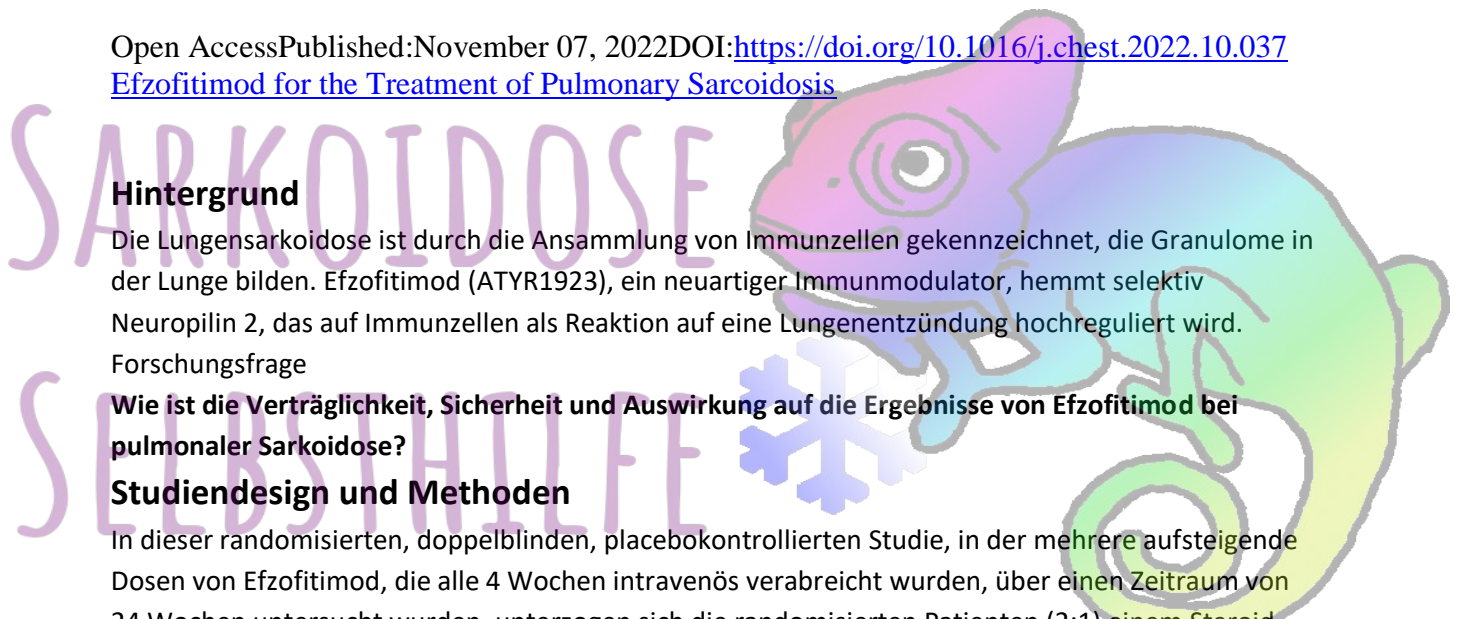
Wie ist die Verträglichkeit, Sicherheit und Auswirkung auf die Ergebnisse von Efzofitimod bei pulmonaler Sarkoidose?

Studiendesign und Methoden

In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, in der mehrere aufsteigende Dosen von Efzofitimod, die alle 4 Wochen intravenös verabreicht wurden, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht wurden, unterzogen sich die randomisierten Patienten (2:1) einem Steroid-Taper auf 5 mg/d bis Woche 8 oder < 5 mg/d nach Woche 16. Der primäre Endpunkt war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (AEs); sekundäre Endpunkte waren die Steroidreduktion, die Veränderung der Lungenfunktion und die von den Patienten angegebenen Ergebnisse auf Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Ergebnisse

Siebenunddreißig Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Efzofitimod wurde in allen Dosierungen gut vertragen, es traten keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen und keine dosisabhängige Häufigkeit von Nebenwirkungen auf. Die durchschnittlichen täglichen Steroiddosen bis zum Ende der Studie betragen 6,8 mg, 6,5 mg und 5,6 mg für die 1-mg/kg-, 3-mg/kg- und 5-mg/kg-Gruppen im Vergleich zu 7,2 mg für Placebo, was einer baseline-bereinigten relativen Steroidreduktion von 5 %, 9 % bzw. 22 % entspricht. Klinisch bedeutsame Verbesserungen wurden bei mehreren von Patienten berichteten Ergebnissen erzielt, von denen mehrere in der 5-mg/kg-Dosisgruppe statistische Signifikanz erreichten. Ein dosisabhängiger, aber nicht signifikanter Trend zur Verbesserung der Lungenfunktion wurde auch für



3 und 5 mg/kg beobachtet.

Auswertung

Efzofitimod war sicher und gut verträglich und wurde mit dosisabhängigen Verbesserungen mehrerer klinisch relevanter Endpunkte im Vergleich zu Placebo in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen für eine weitere Evaluierung von Efzofitimod bei pulmonaler Sarkoidose.

Studien-Register

ClinicalTrials.gov; Nr.: NCT03824392; URL: www.clinicaltrials.gov

Schlüsselwörter

- ATYR1923
- Kortikosteroide
- Efzofitimod
- Skala zur Bewertung der Müdigkeit
- Immunmodulator
- Lungenfunktion
- Neuropilin 2
- pulmonale Sarkoidose
- Qualität des Lebens
- Steroidverjüngung

Abkürzungen:

AE (unerwünschtes Ereignis), Dlco (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid), Efzofitimod (ATYR1923), FAS (Fatigue Assessment Scale), GH (allgemeiner Gesundheitszustand), IRR (infusionsbedingte Reaktion), KSQ (King's Sarcoidosis Questionnaire), MCID (minimaler klinisch wichtiger Unterschied), PRO (patient-reported outcome), QOL (quality of life), SAT (Sarcoidosis Assessment Tool), TEAE (treatment-emergent adverse event)

Mitnehmbare Punkte

Sarkoidose ist eine granulomatöse Multisystemerkrankung, die am häufigsten die Lunge befällt. 1

Die Patienten zeigen häufig organspezifische Symptome wie Dyspnoe und Husten, aber auch eine Reihe anderer behindernder, unspezifischer Symptome (z. B. Müdigkeit), die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose besteht das Ziel der Behandlung darin, das Risiko des Todes oder einer dauerhaften Behinderung (Gefahr) zu verringern oder die Lebensqualität des Patienten zu verbessern, 2 und in zweiter Linie die Behandlung der Entzündung, die zu Lungenfibrose und irreversiblen Verlust der Lungenfunktion führen kann. 3, 4

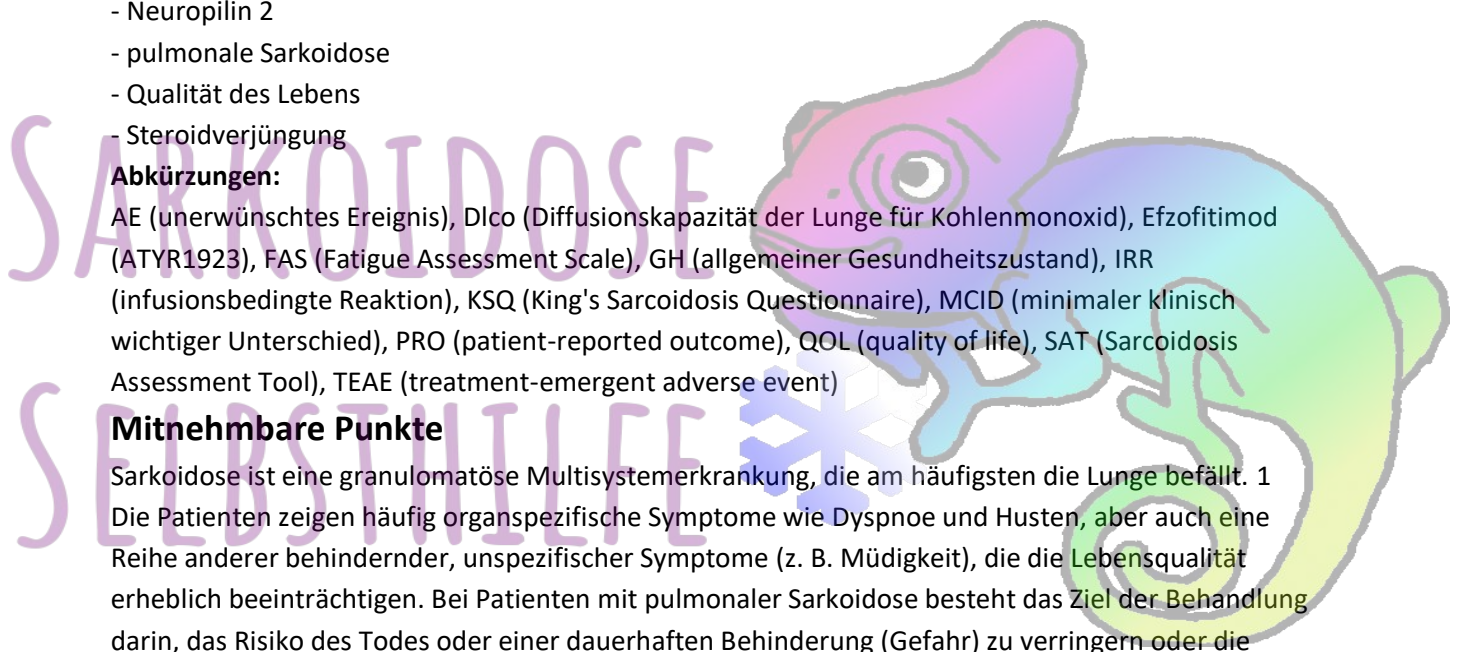
Die Standardbehandlung umfasst orale Kortikosteroide, die hauptsächlich durch die Unterdrückung von Entzündungsgenen wirken. 1, 5

Obwohl die Kortikosteroidtherapie die Krankheit nachweislich stabilisieren oder verbessern kann, ist die Langzeitanwendung von Kortikosteroiden mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, darunter erhebliche Gewichtszunahme, Entwicklung einer Insulinresistenz, Infektionsrisiko 6 und Beeinträchtigung der Lebensqualität. 7

Alternativen wie Immunsuppressiva und zytotoxische Wirkstoffe (z. B. Methotrexat) können eingesetzt werden; diese Therapien haben jedoch ebenfalls erhebliche Nebenwirkungen und Toxizitäten. 8

Daher besteht die Notwendigkeit, neue und wirksame Behandlungen für die pulmonale Sarkoidose zu finden, die weniger Nebenwirkungen haben und sich positiv auf die Lebensqualität auswirken.

Efzofitimod (ATYR1923) ist ein neuartiger biologischer IV-Immunmodulator, der aus einer



Spleißvariante der Histidyl-tRNA-Synthetase^{9,10} die für die immunmodulatorische Domäne kodiert, die an das Neuropilin-2-Rezeptorprotein bindet. ¹¹

Neuropilin 2 ist ein pleiotroper Rezeptor¹² der auf der Oberfläche aktivierter Immunzellen, die für Entzündungen und Granulombildung in der Lunge von Patienten mit pulmonaler Sarkoidose verantwortlich sind, hochreguliert wird.¹³

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Efzofitimod die Immunreaktionen reguliert^{14, 15, 16} und die Lungenfibrose und -entzündung deutlich reduziert.^{17,18}

Somit könnte Efzofitimod eine natürlich vorkommende menschliche immunmodulatorische Funktion nutzen, um das menschliche Immunsystem therapeutisch zu kontrollieren oder auszugleichen.

Bei gesunden Freiwilligen werden Einzeldosen von Efzofitimod (0,03-5 mg/kg) gut vertragen, ohne dass wesentliche Sicherheitsbedenken bestehen.¹⁹

Die Pharmakokinetik von Efzofitimod ist im Bereich von 0,03 bis 5,0 mg/kg dosisproportional, mit einer mittleren Halbwertszeit von 167 bis 242 Stunden (7-10 Tage), was eine einmalige Verabreichung alle 4 Wochen unterstützt.¹⁹

Wir stellen hier die primären klinischen Daten der ersten Untersuchung von Efzofitimod bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose vor, um die Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufige Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe zu bewerten.

Studiendesign und Methoden

Studiendesign und Verfahren

Die Patienten waren zwischen 18 und 75 Jahre alt, hatten eine Diagnose der pulmonalen Sarkoidose seit ≥ 6 Monaten gemäß den Standards der American Thoracic Society von 1999,²⁰ und wiesen Anzeichen einer Parenchymbeteiligung auf. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in e-Anhang 1 aufgeführt.

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit mehreren aufsteigenden Dosen und drei aufeinanderfolgenden Dosiskohorten mit einer 2:1-Randomisierung (Efzofitimod zu Placebo) in jeder Kohorte; die geplante Studiengröße betrug 36 Patienten (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03824392). Beim Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Placebo und Efzofitimod wurden die Patienten, die Placebo erhielten, aus jeder der drei Kohorten zusammengefasst. Der Behandlungszeitraum umfasste sechs intravenöse Verabreichungen des Studienmedikaments (Efzofitimod oder Placebo) einmal alle vier Wochen über einen Zeitraum von insgesamt 20 Wochen (an Tag 1 und in den Wochen 4, 8, 12, 16 und 20), wobei die abschließenden Studienbeurteilungen in Woche 24 durchgeführt wurden.

Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit umfasste die Beurteilung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAEs), körperliche Untersuchungen, Vitalparameter und Temperatur, 12-Kanal-EKG, Pulsoximetrie, Gewicht, Immunogenität und klinische Labortests. Die tägliche Kortikosteroiddosis während des Studienzeitraums (Tag 1 - Woche 24) und die Anzahl der Patienten, die die angestrebte reduzierte Dosis von Prednison 5 mg/Tag (oder Äquivalent) bis Woche 24 erreichten, wurden ebenfalls erfasst. Außerdem wurden Lungenfunktionstests durchgeführt, darunter die FVC in % der Vorhersage und die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Dlco) in % der Vorhersage. Die von den Patienten angegebene Lebensqualität wurde mit Hilfe des Sarkoidose-Bewertungs-Tools (SAT), des King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ), des Leicester Cough Questionnaire, der Fatigue Assessment Scale (FAS) und des Self-Administered Computerized Baseline and Transitional Dyspnea Indices bewertet. Der Zeitplan für die Bewertungen ist in e-Tabelle1 dargestellt.

Ab dem 15. Tag begannen die Patienten mit einem Taper (Reduktion) der Kortikosteroiddosis von der



Anfangsdosis von 10 bis 25 mg/d Prednison (oder Äquivalent) auf eine Zieldosis von 5 mg/d, die am oder vor dem 50. Die Kortikosteroiddosis sollte in Abhängigkeit von der Anfangsdosis alle 1 bis 2 Wochen reduziert werden, wobei nach dem Ermessen des Prüfarztes auch kleinere schrittweise Titrierungen zulässig waren, solange der Patient die Zieldosis bis Tag 50 erreichte. Die Patienten wurden bis Woche 24 auf der Zielkortikosteroiddosis von 5 mg/Tag (oder einem Äquivalent) gehalten. Optionale Titrationsen der Kortikosteroiddosis < 5 mg/d konnten nach Woche 16 erfolgen, wenn der Prüfarzt eine weitere Titration für durchführbar hielt. Patienten, bei denen sich eine akute Verschlechterung der Sarkoidose-Symptome zeigte oder die die Verjüngung nicht vertragen haben, durften nach dem klinischen Ermessen der Prüfarzte vor Ort mit höheren Kortikosteroiddosen behandelt werden; nach Abklingen der Symptome konnte die Verjüngung nach Ermessen der Prüfarzte erneut versucht werden.

Ergebnisse und statistische Analyse

Der primäre Endpunkt war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Efzofitimod im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose. Unerwünschte Ereignisse (AEs) wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung erfasst und mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 24.0 kodiert. TEAEs wurden definiert als jede SAR oder Verschlechterung eines bestehenden Zustands nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament bis 30 Tage nach der letzten Studie. Die Intensität jeder SAR wurde von einem maskierten Prüfer anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 des National Cancer Institute bewertet. Die Einstufung der SARs finden Sie in e-Anhang 1. Die TEAEs wurden nach Häufigkeit des Auftretens, Anzahl der Patienten, die das Ereignis erlebten, Zusammenhang mit der Studienmedikation, Intensität und Schweregrad zusammengefasst. Die Patienten wurden während der Infusion des Studienmedikaments engmaschig überwacht, und alle AEs, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung des Studienmedikaments auftraten, wurden als infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) erfasst.

Für den sekundären Endpunkt der potenziell kortikosteroidsparenden Wirkung von Efzofitimod umfasste die Analyse die zeitbereinigte Fläche unter der Empfängerkenlinie von Studienbeginn bis Woche 24 für jeden Patienten und eine entsprechende Fläche unter der Empfängerkenlinie für den Posttaper-Zeitraum (Tag 51 bis zum Ende der Studie). Die zeitbereinigte Fläche unter der Empfängerkenlinie entspricht in etwa der durchschnittlichen täglichen Kortikosteroiddosis pro Patient über den jeweiligen Zeitraum. Die Entwicklung von Antidrogen-Antikörpern und Jo-1-Antikörpern (Antikörper, die Histidyl-tRNA-Synthetase erkennen) wurde zur Zusammenfassung der Immunogenität verwendet.

Explorative Ergebnisse bewerteten die Veränderung der Lungenfunktion vom Ausgangswert bis Woche 24. Die Veränderung der PRO-Scores vom Ausgangswert bis zur Woche 24 wurde ebenfalls wie folgt bewertet: SAT, Sarkoidose-spezifische, von Patienten berichtete Ergebnisse zu den Auswirkungen der Krankheit und dem Ansprechen auf die Therapie⁷

KSQ, 29 Punkte umfassender Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (GH) und zur Lunge (Bereich, 1-100; höhere Werte weisen auf einen besseren Gesundheitszustand hin²¹

); Leicester Cough Questionnaire, 19 Punkte umfassender Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei chronischem Husten (Bereich 3-21; höhere Werte weisen auf eine bessere Lebensqualität hin²²

); FAS, 10 Fragen zur Müdigkeit (Bereich, 10-50; Werte von ≥ 22 gelten als erhebliche Müdigkeit²³

); Self-Administered Computerized Baseline and Transitional Dyspnea Indices, abgestufte Bewertungen der Veränderungen des Schweregrads der Dyspnoe zu Studienbeginn und bei den nachfolgenden Besuchen (Bereich 0-12; je niedriger die Punktzahl, desto schlechter der Schweregrad

der Dyspnoe²⁴).

Die primäre Analysepopulation (Sicherheitsgruppe) umfasste alle Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhielten, und basierte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die primäre Wirksamkeitsanalyse war die modifizierte Intention-to-Treat-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Verabreichung des Studienmedikaments erhalten hatten.

Die statistischen Analysen wurden auf explorative Weise durchgeführt, um den Phase-1/2-Charakter der Studie zu berücksichtigen. Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst (Anzahl, Mittelwert \pm SD und Median [Interquartilsbereich]). Kategorische Variablen wurden mit der Anzahl und dem Prozentsatz der Patienten innerhalb jeder Klassifizierung zusammengefasst. Alle berechneten P-Werte für explorative Variablen wurden entweder mit der Kovarianzanalyse oder einem gemischten Modell für wiederholte Messungen analysiert, wobei die Ergebnisse als Unterschied zwischen den aktiven Gruppen und Placebo in der kleinsten quadratischen mittleren Veränderung dargestellt wurden.

Ergebnisse

Ausgangscharakteristika und Patientendisposition

Insgesamt 37 Patienten wurden randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments: 12 erhielten Placebo und acht, acht bzw. neun Patienten erhielten die 1-mg/kg-, 3-mg/kg- bzw. 5-mg/kg-Efzofitimid-Dosis. Neun Patienten (24 %) brachen die Behandlung vorzeitig ab, sechs aufgrund von COVID-19-bedingten Einschränkungen (z. B. operative Durchführbarkeit und Schließung des Standorts), zwei aufgrund von Nebenwirkungen und einer aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes. Achtundzwanzig Patienten (76 %) schlossen die Studie ab (Abb. 1).

Die Daten werden als Anzahl (%) oder Mittelwert \pm SD angegeben, sofern nicht anders angegeben. Als Baseline-Messungen wurden die letzten Messungen am oder vor dem Tag der ersten Dosis definiert. Wurden am Tag 1 mehrere Messungen durchgeführt (z. B. Vitalparameter, 12-Kanal-EKG), wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis als Ausgangswert verwendet. BDI = Baseline-Dyspnoe-Index; Dlco = Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; mMRC = modifiziertes Medical Research Council.

a Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Verabreichung des Studienmedikaments erhielten.

b Alle Steroide wurden in Prednison-Dosisäquivalente umgerechnet.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Rahmen der Studie wurden keine Todesfälle oder arzneimittelbedingte schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet. Insgesamt war der Anteil der Patienten mit einer SAR in der Placebo- und der Efzofitimid-Behandlungsgruppe ähnlich, wobei kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der SAR und der erhöhten Efzofitimid-Dosis bestand (Tabelle 2). Am häufigsten traten SARs innerhalb der Organklasse der Atemwegserkrankungen auf, darunter Husten, Keuchen, Dyspnoe und Infektionen der oberen Atemwege (Tabelle 2). Diese Ereignisse waren nicht dosisabhängig, hatten in der Regel einen leichten Schweregrad und schränkten die Behandlungsdauer nicht ein. Die hohe Inzidenz von Atemwegereignissen in allen Behandlungsgruppen ist bei dieser Patientenpopulation zu erwarten und steht im Einklang mit der zugrunde liegenden Erkrankung.

Die Daten werden als Anzahl (%) angegeben. AST = Aspartat-Aminotransferase; TEAE =

behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse.

Während des Behandlungszeitraums traten bei vier Patienten (33 %) in der Placebogruppe und bei vier Patienten (16 %), die Efzofitimid erhielten, TEAEs des Grades 3 auf. Bei den mit Placebo behandelten Patienten handelte es sich dabei um Urtikaria, Streptokokken-Sepsis, Bradykardie und eine Verschlechterung der pulmonalen Sarkoidose. Der Zusammenhang zwischen Sarkoidose und Studienmedikament wurde als unwahrscheinlich eingestuft, während Urtikaria als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend angesehen wurde. Bei einem Patienten im Placebo-Arm traten zwei SARs des Grades 3 auf (Bradykardie und Verschlechterung der pulmonalen Sarkoidose), bei denen ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament als unwahrscheinlich angesehen wurde. Bei den mit Efzofitimid behandelten Patienten traten zwei Ereignisse bei 1 mg/kg (akute Cholezystitis und Depression) und zwei Ereignisse bei 5 mg/kg (Zahnschmerzen und Myalgie) auf. Keines der im Zusammenhang mit Efzofitimid gemeldeten Ereignisse des Grades 3 wurde als möglicherweise bedingt oder zusammenhängend betrachtet. Schwerwiegende TEAEs wurden bei einem Patienten (8,3 %), der Placebo erhielt, und einem Patienten (4 %), der Efzofitimid erhielt, gemeldet: Streptokokken-Sepsis (Placebo) und akute Cholezystitis (1 mg/kg Efzofitimid). Zwei Patienten brachen die Studienbehandlung wegen einer SAR ab, die beide als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden: ein Patient in der Placebogruppe wegen Urtikaria und ein Patient in der 1-mg/kg-Efzofitimid-Gruppe wegen Alopezie. Bei einem weiteren Patienten in der 1-mg/kg-Efzofitimid-Gruppe kam es zu einer akuten Exazerbation der pulmonalen Sarkoidose, die als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurde, aber nach Ermessen des Prüfarztes zum Abbruch der Behandlung führte. Insgesamt war die Häufigkeit von Patienten, die über IRRs berichteten, gering. Nur bei einem Patienten in der 3-mg/kg-Efzofitimid-Gruppe traten bei drei verschiedenen Gelegenheiten leichte bis mittelschwere IRRs auf, die vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, aber keine Unterbrechung der Infusion erforderten. Kein Patient, der Efzofitimid erhielt, wies positive Ergebnisse für Antiefzofitimid- oder Antihistidyl-tRNA-Synthetase-Antikörper (z. B. Jo-1) auf, und es wurden keine offensichtlichen Trends innerhalb oder zwischen den Behandlungsgruppen bei den Vitalzeichen, EKG-Befunden oder Sauerstoffsättigungswerten im Blut festgestellt.

Kortikosteroidverbrauch, Lungenfunktion und Lebensqualität

Die durchschnittliche tägliche Kortikosteroiddosis bei Studienbeginn war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. In allen Efzofitimid-Gruppen wurde bis Woche 24 ein geringerer Kortikosteroidverbrauch als in der Placebo-Gruppe beobachtet. Diese Verringerungen schienen dosisabhängig zu sein, wobei die größte prozentuale Verringerung in der 5-mg/kg-Behandlungsgruppe mit einem Rückgang von 58 % gegenüber dem Ausgangswert beobachtet wurde (Tabelle 3), verglichen mit einem Rückgang von 46 % in der Placebogruppe, ein Unterschied von 12 %. Die durchschnittlichen täglichen Steroiddosen bis zum Ende der Studie betragen 6,8 mg, 6,5 mg bzw. 5,6 mg für die 1-mg/kg-, die 3-mg/kg- und die 5-mg/kg-Gruppe im Vergleich zu 7,2 mg für die Placebogruppe, was zu einer baselinebereinigten relativen Steroidreduktion von 5 %, 9 % bzw. 22 % führte. Ein Vergleich der bereinigten Mittelwerte zwischen Placebo und Efzofitimid ergab, dass die beiden höchsten Efzofitimid-Behandlungsgruppen einen größeren, wenn auch statistisch nicht signifikanten prozentualen Rückgang des Gesamtkortikosteroidverbrauchs während der Studie (-2 % bei 3 mg/kg und -12 % bei 5 mg/kg) im Vergleich zu Placebo aufwiesen. Zur Unterstützung dieser dosisabhängigen Trends bei der Kortikosteroidreduktion konnten drei Patienten (33 %), die mit der

höchsten Dosis (5 mg/kg) behandelt wurden, das Kortikosteroid vollständig absetzen und dies bis zum Ende der Studie beibehalten.

Insgesamt führten die beiden höchsten Dosen von Efzofitimid in Woche 24 zu Verbesserungen der wichtigsten Lungenfunktionsparameter gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo, was mit einer dosisabhängigen Wirkung übereinstimmt (e-Tabelle 2). Im Vergleich zu Placebo wurden die Wirkungen von 5 mg/kg Efzofitimid früh beobachtet (z. B. in Woche 4 für FVC % prädiagnostiziert und in Woche 12 für Dlco % prädiagnostiziert) und blieben über alle untersuchten Zeitpunkte bis Woche 24 erhalten. Insgesamt sank der FVC-Prozentsatz während des Studienzeitraums mit Placebo und 1 mg/kg Efzofitimid und stieg mit den höheren Efzofitimid-Dosen an (Abb. 2). Obwohl die Verbesserungen bei FVC % vorhergesagt und Dlco % vorhergesagt

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass Efzofitimid bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose sicher und gut verträglich ist, wobei es keine eindeutige Dosisbeziehung in Bezug auf das Auftreten von TEAEs gibt. Insbesondere wurden keine offensichtlichen Trends innerhalb oder zwischen den Efzofitimid-Behandlungsgruppen in Bezug auf Veränderungen der klinischen Labortestergebnisse gegenüber dem Ausgangswert festgestellt, und es wurden keine nennenswerten Unterschiede zu Placebo beobachtet. Bei den mit Efzofitimid behandelten Patienten traten keine Todesfälle oder Abbrüche aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Insgesamt wurde eine niedrige Rate an schwerwiegenden oder damit zusammenhängenden SARs festgestellt, wobei kein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der SARs und der erhöhten Dosis bestand. Die nach der Behandlung mit Efzofitimid gemeldeten nicht schwerwiegenden SARs des Grades 3 (Depression, Zahnschmerzen und Myalgie) wurden vom Prüfarzt als unwahrscheinlich mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingestuft und führten nicht zu einem Krankenhausaufenthalt oder einer drohenden Krankenseinweisung.

Es wurde keine Immunogenität berichtet, was durch die geringe Inzidenz von Patienten mit IRR (n = 1) und das Fehlen einer Induktion von Antikörpern gegen das Arzneimittel nach wiederholten Infusionen bestätigt wurde.

Alle Efzofitimid-Behandlungsgruppen wiesen in Woche 24 einen geringeren Kortikosteroidverbrauch auf als die Placebogruppe, was dosisabhängig zu sein schien, wobei der größte Unterschied in der 5-mg/kg-Behandlungsgruppe beobachtet wurde. Vier Patienten waren in der Lage, Prednison vollständig abzusetzen (ein Patient in der Placebogruppe und drei Patienten, die 5 mg/kg erhielten).

Der Patient, der Placebo erhielt, konnte jedoch wegen einer Verschlechterung der Sarkoidose nicht länger als 8 Wochen ohne Prednison bleiben und musste wieder auf 10 mg Prednison pro Tag eingestellt werden. Insgesamt konnte die Kortikosteroiddosis in allen Gruppen reduziert werden, was mit früheren Daten übereinstimmt, die zeigen, dass Patienten mit Sarkoidose in klinischen Studien die Kortikosteroiddosis über mehrere Monate hinweg erfolgreich reduzieren können.²⁵

Allerdings kommt es bei 20 bis 74 % der Patienten zu Rückfällen, von denen etwa 50 % innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie auftreten.^{26,27}

Trotz der kurzen Dauer dieser Studie konnten wir numerische Unterschiede in der Verträglichkeit des Kortikosteroid-Taperings zwischen den Studiengruppen nachweisen, was auf eine biologische Aktivität des Medikaments hindeuten könnte. Obwohl das Ausmaß der Steroidreduktion als gering angesehen werden könnte, hängt die Steroidtoxizität von der kumulativen Exposition (Tagesdosis × Dauer) ab. Eine Verringerung der Tagesdosis um 10 % kann zu einer erheblichen Verringerung der kumulativen Exposition über ein Jahr führen. In der Tat betrachtet die ERS die Steroidreduktion als kritische Ergebnisgröße.²

Im Vergleich zu Placebo führten die höchsten Dosen von Efzofitimid bis Woche 24 zu einer Verbesserung der FVC in % der Vorhersage und des Dlco in % der Vorhersage, was auf eine dosisabhängige Wirkung auf die Lungenfunktion schließen lässt. Die in der aktuellen Studie beobachtete Verbesserung der FVC (in % vorhergesagt) war gering, aber alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Studieneintritts eine entzündungshemmende Basistherapie gegen Lungensarkoidose. In Studien zur chronischen Lungensarkoidose wurde nur selten eine signifikante Verbesserung der FVC (in %) nachgewiesen.^{2,28}

Die in dieser Studie berichteten Veränderungen der FVC (in %) ähnelten denen, die in der Behandlungsgruppe einer randomisierten Studie mit Infliximab beobachtet wurden, in der die mittlere Verbesserung nach 24 Wochen 2,5 % betrug.²⁹

In dieser Studie wurden die Kortikosteroide nicht verjüngt. Randomisierte Studien zur Kortikosteroid-Monotherapie als Erstbehandlung der pulmonalen Sarkoidose ergaben ähnliche Verbesserungen der FVC in % der Vorhersage.^{30,31}

Veränderungen der Lebensqualität wurden als eine der wichtigsten Prioritäten bei der Behandlung der Sarkoidose angesehen.³²

Bei den Endpunkten der Lebensqualität handelte es sich um explorative Bewertungen, die nicht für multiple Hypothesentests korrigiert wurden. Wir beobachteten in Woche 24 signifikante Verbesserungen bei den PROs, wie SAT Lunge, KSQ Lunge, KSQ GH und FAS, in der 5-mg/kg-Gruppe. Patienten, die 5 mg/kg Efzofitimid erhielten, zeigten signifikante Verbesserungen im KSQ Lunge in Woche 8 und signifikante Verbesserungen im KSQ GH bereits in Woche 4; beide PROs blieben bis Woche 24 signifikant. Das Ausmaß der Veränderung dieser PROs nach 24 Wochen überstieg die minimalen klinisch bedeutsamen Unterschiede (MCIDs). So verbesserte sich beispielsweise die placeboadjustierte KSQ GH unter 5 mg/kg Efzofitimid um 18,3 Punkte gegenüber dem MCID von 8 Punkten; bei der KSQ Lunge übertrafen sowohl die 3-mg/kg- (+11,3 Punkte) als auch die 5-mg/kg-Gruppe (+16,2 Punkte) von Efzofitimid den MCID von 4 Punkten, obwohl nur die höchste Dosis statistisch signifikant war. Für die SAT-Lunge (MCID-Schätzung, -2,7 Punkte) spiegeln die Veränderungen in der 3-mg/kg- (-6,5 Punkte) und der 5-mg/kg-Gruppe (-6,4 Punkte) jeweils eine signifikante Verbesserung wider.³³

Die Veränderungen in der FAS überstiegen ebenfalls den MCID von 4 Punkten³⁴; allerdings könnten diese Patienten immer noch eine gewisse Müdigkeit verspürt haben. Das Ausmaß dieser Veränderungen übersteigt die Werte, die in früheren Studien zur Bewertung von Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Behandlung der pulmonalen Sarkoidose ermittelt wurden.^{35 36}

Die größte Einschränkung dieser Studie ist die geringe Stichprobengröße, so dass die Ergebnisse in einer größeren Studie bestätigt werden müssen. Die meisten Studienabbrecher waren auf operative Schwierigkeiten zurückzuführen, die durch die COVID-19-Pandemie verursacht wurden. Aufgrund des geringen Umfangs der Studie gab es bei mehreren der wichtigsten Endpunkte Ungleichgewichte bei den Ausgangswerten, und die KI sind ziemlich breit, was unsere Fähigkeit einschränkt, eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen. Statistische Analysen, die um den Ausgangswert bereinigt wurden, zeigten jedoch, dass die wichtigsten Endpunkte eine Richtungsabhängigkeit zugunsten einer positiven Wirkung von Efzofitimid aufwiesen, was darauf hindeutet, dass eine größere Stichprobe die Ergebnisse festigen könnte. Wir räumen auch ein, dass aufgrund des explorativen Charakters der Studie keine statistische Anpassung für multiple Hypothesentests und Power-Analysen durchgeführt wurden. Die meisten Patienten in dieser Studie erhielten mehr als 10 mg Prednison, so dass eine weitere Verbesserung des FVC in % wahrscheinlich nicht nachgewiesen werden konnte. Die aktuellen Ergebnisse deuten jedoch auf eine kortikosteroidsparende Wirkung und eine Verbesserung der

Lebensqualität über den MCID hinaus hin. Eine weitere Einschränkung ist das Fehlen eines strengen Kortikosteroidabnahmeprotokolls auf der Grundlage definierter Schwellenwerte für messbare physiologische Indizes oder PROs. Die Variabilität in der Aggressivität der Kortikosteroidverjüngung kann zu einer Restverzerrung der Ergebnisse führen, aber im Allgemeinen würde dieser Effekt die Wahrscheinlichkeit positiver Ergebnisse eher verringern als erhöhen, da die Patienten randomisiert wurden. Wenn man den Prüfern einen gewissen Ermessensspielraum bei der Verjüngung des Kortikosteroids einräumt, spiegelt dies die übliche Praxis besser wider. Es ist auch nicht möglich festzustellen, ob die Verbesserungen der Lebensqualität direkt auf die Wirkung von Efzofitimod zurückzuführen sind oder indirekt dadurch zustande kamen, dass Efzofitimod eine stärkere Reduktion von Prednison ermöglichte, das mit einer schlechteren Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 und SGRQ, in Verbindung gebracht wurde.³⁷

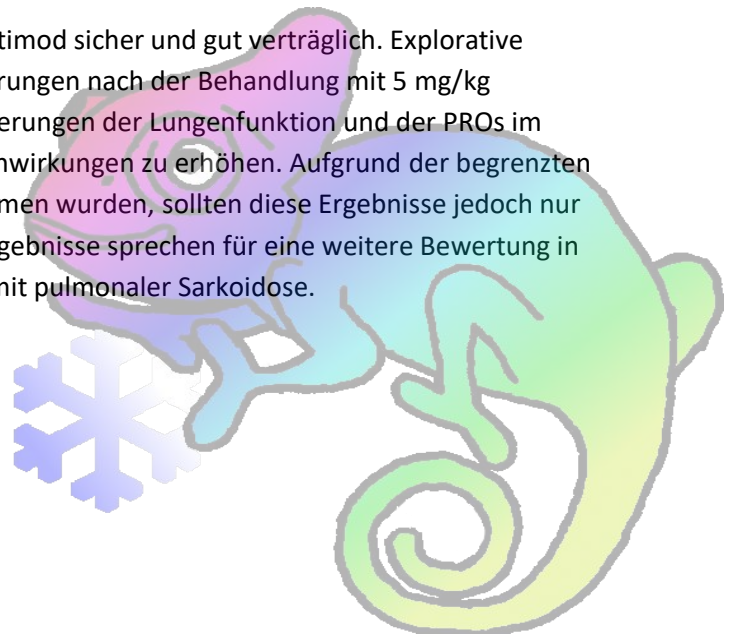
Die Dosisabhängigkeit deutet darauf hin, dass die Medikation selbst und nicht die Reduzierung des Kortikosteroids eher zu der beobachteten Verbesserung beiträgt. Schließlich brachen mehrere Patienten die Studie aufgrund der Herausforderungen klinischer Studien während der COVID-19-Pandemie ab.

Auswertung

Bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose war Efzofitimod sicher und gut verträglich. Explorative Analysen deuten auf klinisch bedeutsame Verbesserungen nach der Behandlung mit 5 mg/kg Efzofitimod mit Kortikosteroiden sowie auf Verbesserungen der Lungenfunktion und der PROs im Vergleich zu Placebo hin, ohne das Risiko von Nebenwirkungen zu erhöhen. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, sollten diese Ergebnisse jedoch nur als Hypothesenbildung betrachtet werden. Diese Ergebnisse sprechen für eine weitere Bewertung in prospektiven Studien zu Efzofitimod bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose.

[Translated with DeepL](#)

SARKOIDOSE
SELBSTHILFE



Efzofitimod for the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis

^{Q27} Daniel A. Culver, DO; Shambhu Aryal, MD; Joseph Barney, MD; Connie C. W. Hsia, MD; W. Ennis James, MD; Lisa A. Maier, MD; Lucian T. Marts, MD; Ogugua Ndili Obi, MD, MPH; Peter H. S. Sporn, MD; Nadera J. Sweiss, MD; ^{Q1} Sanjay Shukla, MD; Nelson Kinnersley, PhD; Gennyne Walker, PhD; and Robert Baughman, MD

BACKGROUND: Pulmonary sarcoidosis is characterized by the accumulation of immune cells that form granulomas affecting the lungs. Efzofitimod (ATYR1923), a novel immunomodulator, selectively binds neuropilin 2, which is upregulated on immune cells in response to lung inflammation.

RESEARCH QUESTION: What is the tolerability, safety, and effect on outcomes of efzofitimod in pulmonary sarcoidosis?

STUDY DESIGN AND METHODS: In this randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating multiple ascending doses of efzofitimod administered intravenously every 4 weeks for 24 weeks, randomized patients (2:1) underwent a steroid taper to 5 mg/d by week 8 or < 5 mg/d after week 16. The primary end point was the incidence of adverse events (AEs); secondary end points included steroid reduction, change in lung function, and patient-reported outcomes on health-related quality-of-life scales.

RESULTS: Thirty-seven patients received at least one dose of study medication. Efzofitimod was well tolerated at all doses, with no new or unexpected AEs and no dose-dependent AE incidence. Average daily steroid doses through end of study were 6.8 mg, 6.5 mg, and 5.6 mg for the 1-mg/kg, 3-mg/kg, and 5-mg/kg groups compared with 7.2 mg for placebo, resulting in a baseline-adjusted relative steroid reduction of 5%, 9%, and 22%, respectively. Clinically meaningful improvements were achieved across several patient-reported outcomes, several of which reached statistical significance in the 5-mg/kg dose arm. A dose-dependent but nonsignificant trend toward improved lung function also was observed for 3 and 5 mg/kg.

INTERPRETATION: Efzofitimod was safe and well tolerated and was associated with dose-dependent improvements of several clinically relevant end points compared with placebo. The results of this study support further evaluation of efzofitimod in pulmonary sarcoidosis.

TRIAL REGISTRY: ClinicalTrials.gov; No.: NCT03824392; URL: www.clinicaltrials.gov

CHEST 2022; ■(■):■-■

KEY WORDS: ATYR1923; corticosteroids; efzofitimod; fatigue assessment scale; immunomodulator; lung function; neuropilin 2; pulmonary sarcoidosis; quality of life; steroid taper

ABBREVIATIONS: AE = adverse event; DLCO = diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; efzofitimod = ATYR1923; FAS = Fatigue Assessment Scale; GH = general health; IRR = infusion-related reaction; KSQ = King's Sarcoidosis Questionnaire; MCID = minimal clinically important difference; PRO = patient-reported outcome; QOL = quality of life; SAT = Sarcoidosis Assessment Tool; TEAE = treatment-emergent adverse event

AFFILIATIONS: From the Cleveland Clinic (D. A. C.), Cleveland, the Department of Medicine (R. B.), University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati OH, the Advanced Lung Disease and Lung Transplant Program (S. A.), Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA, the Department of Pulmonary and Critical Care Medicine (J. B.), University of Alabama, Birmingham, AL, the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (C. C. W. H.), Department of Internal

Take-home Points

Research question: What is the tolerability of efzofitimid for pulmonary sarcoidosis, and can we discern any evidence of clinical efficacy to support a larger trial?

Results: No differences were found in adverse effects or tolerability between participants randomized to efzofitimid or placebo. Patient-reported outcomes improved in the higher-dose arms and positive trends for other end points were found.

Interpretation: Efzofitimid may be useful for pulmonary sarcoidosis. Larger studies are needed to confirm and extend these findings.

Sarcoidosis is a multisystem, granulomatous disorder that most commonly affects the lungs.¹ Patients often demonstrate organ-specific symptoms such as dyspnea and cough, but also show a range of other disabling nonspecific symptoms (eg, fatigue) that have a major impact on quality of life (QOL). For patients with pulmonary sarcoidosis, the goal of treatment is to reduce the risk of death or permanent disability (danger) or to improve the patient's QOL,² while secondarily managing the inflammation that may lead to pulmonary fibrosis and irreversible loss of lung function.^{3,4} The consensus standard of care includes oral corticosteroids that act mainly by suppressing inflammatory genes.^{1,5} Although

Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, the Susan Pearlstone Sarcoidosis Center of Excellence (W. E. J.), Pulmonary and Critical Care Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, the Division of Environmental and Occupational Health Sciences (L. A. M.), National Jewish Health, the Division of Pulmonary Sciences and Critical Care (L. A. M.), Department of Medicine, School of Medicine, University of Colorado, Denver, CO, the Division of Pulmonary, Allergy, Critical Care, and Sleep Medicine (L. T. M.), Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, the Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine (O. N. O.), Department of Internal Medicine, Brody School of Medicine East Carolina University, Greenville, NC, the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (P. H. S. S.), Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, the Division of Rheumatology and Medical Director of the Arthritis Clinic (N. J. S.), the Bernie Mac Sarcoidosis Translational Advanced Research Center (N. J. S.), University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, aTyr Pharma, Inc. (S. S. and G. W.), San Diego, CA, and Octa Consulting Services, Ltd. (N. K.), England.

This article was presented at the WASOG Virtual Meeting, December 8, 2021; the ATS Meeting, May 2022 (P559); and the 28th tRNA Conference, July 16, 2022.

CORRESPONDENCE TO: Daniel A. Culver, DO; email: culverd@ccf.org

Copyright © 2022 The Author(s). Published by Elsevier Inc under license from the American College of Chest Physicians. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.037>

corticosteroid therapy has been shown to stabilize or improve the disease, long-term corticosteroid use is associated with significant side effects, including substantial weight gain, development of insulin resistance, risk of infection,⁶ and impaired QOL.⁷ Alternatives, such as immunosuppressive and cytotoxic agents (eg, methotrexate), can be used; however, these therapies also have significant side effects and toxicities.⁸ Hence, a need exists to find new and effective treatments for pulmonary sarcoidosis with fewer side effects and a positive impact on QOL.

Efzofitimid (ATYR1923) is a novel IV biologic immunomodulator composed of a splice variant of histidyl-tRNA synthetase^{9,10} that encodes the immunomodulatory domain that binds to the neuropilin 2 receptor protein.¹¹ Neuropilin 2 is a pleiotropic receptor¹² that is upregulated on the surface of activated immune cells responsible for inflammation and granuloma formation in the lungs of patients with pulmonary sarcoidosis.¹³ Preclinical studies have shown that efzofitimid regulates immune responses¹⁴⁻¹⁶ and significantly reduces lung fibrosis and inflammation.^{17,18} Thus, efzofitimid may leverage a naturally occurring human immunomodulatory function to control or balance the human immune system therapeutically.

In healthy volunteers, single doses of efzofitimid (0.03-5 mg/kg) are well tolerated, with no significant safety concerns.¹⁹ Efzofitimid pharmacokinetics are dose proportional over the range of 0.03 to 5.0 mg/kg, with a mean half-life ranging from 167 to 242 h (7-10 days), supporting once every 4 weeks dosing.¹⁹ Herein, we present the primary clinical data from the first investigation of efzofitimid in patients with pulmonary sarcoidosis designed to evaluate the safety, tolerability, and preliminary efficacy in this patient population.

Study Design and Methods

Trial Design and Procedures

Patients were 18 to 75 years of age, had a diagnosis of pulmonary sarcoidosis for ≥ 6 months according to the 1999 American Thoracic Society standards,²⁰ and showed evidence of parenchymal involvement. The full inclusion and exclusion criteria are provided in e-Appendix 1.

This was a randomized, double-blind, placebo-controlled multiple ascending dose study with three sequential dose cohorts with a 2:1 randomization (efzofitimid to placebo) in each cohort; the planned study size was 36 patients (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03824392). Patients receiving placebo from each of the three cohorts were pooled when comparing safety and efficacy between placebo and efzofitimid. The treatment period consisted of six IV administrations of study drug (efzofitimid or placebo) once every

4 weeks for a total of 20 weeks (at day 1 and weeks 4, 8, 12, 16, and 20), with the final study assessments conducted at week 24.

Safety and tolerability assessments consisted of evaluation of treatment-emergent adverse events (TEAEs), physical examinations, vital signs and temperature, 12-lead ECGs, pulse oximetry, weight, immunogenicity, and clinical laboratory tests. Assessment of daily corticosteroid dose over the study period (day 1-week 24) and the number of patients who achieved the targeted tapered dose of prednisone 5 mg/day (or equivalent) through week 24 also were recorded. Pulmonary function tests including the FVC % predicted and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) % predicted were also performed. Patient-reported QOL was assessed by the Sarcoidosis Assessment Tool (SAT), the King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ), the Leicester Cough Questionnaire, the Fatigue Assessment Scale (FAS), and the Self-Administered Computerized Baseline and Transitional Dyspnea Indices. The schedule of assessments is presented in e-Table 1.

Starting on day 15, patients began a taper (reduction) of corticosteroid from the starting dose of 10 to 25 mg/d of prednisone (or equivalent) to a target dose of 5 mg/d, which was to be completed on or before day 50. The corticosteroid dose was to be tapered every 1 to 2 weeks, depending on the starting dose, with smaller incremental titrations allowed per the investigator's judgment, as long as the patient reached the goal dose by day 50. Patients were maintained at the target corticosteroid dose of 5 mg/d (or equivalent) through week 24. Optional titrations in the corticosteroid dose < 5 mg/d could occur after week 16 if the investigator determined further titration to be feasible. Patients who demonstrated acute worsening of sarcoidosis symptoms or who were unable to tolerate the taper were allowed to receive rescue treatment with higher corticosteroid doses per the site investigators' clinical judgement; on resolution of symptoms, the taper could be reattempted per the investigators' judgment.

Outcomes and Statistical Analysis

The primary end point was to evaluate the safety and tolerability of efzofitimid vs placebo in patients with pulmonary sarcoidosis. Adverse events (AEs) were recorded from the date of informed consent and coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.0. TEAEs were defined as any AE or worsening of an existing condition after initiation of the study drug through 30 days after the last study. The intensity of each AE was rated by the masked investigator using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0. Please refer to e-Appendix 1 for grading of AEs. The TEAEs were summarized by frequency of occurrence, number of patients

Results

Baseline Characteristics and Patient Disposition

A total of 37 patients were randomized and received at least one dose of study drug: 12 received placebo and eight, eight, and nine patients received the 1-mg/kg, 3-mg/kg, and 5-mg/kg efzofitimid doses, respectively. Nine patients (24%) prematurely discontinued treatment, six because of COVID-19-related restrictions (eg, operational feasibility and site closures), two because of AEs, and one because of investigator decision. Twenty-eight patients (76%) completed the study (Fig 1).

experiencing the event, relationship to study medication, intensity, and seriousness. Patients were monitored closely during study drug infusions, and any AEs that occurred during or within 24 h after study drug administration were captured as infusion-related reactions (IRRs).

For the secondary outcome of potential corticosteroid-sparing effect of efzofitimid, the analysis included the time-adjusted area under the receiver operating characteristic curve from baseline to week 24 for each patient and a corresponding area under the receiver operating characteristic curve for the posttaper period (day 51 through end of study). The time-adjusted area under the receiver operating characteristic curve approximates the average daily corticosteroid dose per patient over the respective period. The development of antidrug antibody and Jo-1 antibodies (antibodies that recognize histidyl-tRNA synthetase) was used to summarize immunogenicity.

Exploratory outcomes evaluated the change from baseline in lung function through week 24. The change in PRO scores from baseline to week 24 also were assessed as follows: SAT, sarcoidosis-specific patient-reported outcomes of impact of disease and response to therapy⁷; KSQ, 29-item questionnaire related to general health (GH) and lung (range, 1-100; higher numbers indicating better health²¹); Leicester Cough Questionnaire, 19-item self-complete QOL measure of chronic cough (range, 3-21; higher numbers indicating better QOL²²); FAS, 10 fatigue-related questions (range, 10-50; scores of ≥ 22 are considered to represent substantial fatigue²³); Self-Administered Computerized Baseline and Transitional Dyspnea Indices, graded assessments of changes in the severity of dyspnea at baseline and at subsequent visits (range, 0-12; the lower the score is the worse the severity of dyspnea²⁴).

The primary analysis population (safety set) comprised all patients who received any amount of study drug and was based on the actual treatment received. The primary efficacy analysis was the modified intention-to-treat population, defined as all randomized patients who received at least one administration of study drug.

Statistical analyses were performed in an exploratory manner to reflect the phase 1/2 nature of the study. Continuous variables were summarized using descriptive statistics (number, mean \pm SD, and median [interquartile range]). Categorical variables were summarized with the number and percentage of patients within each classification. Any calculated *P* values for exploratory variables were analyzed using either the analysis of covariance or a mixed model for repeated measures with the results presented as the difference between active groups and placebo in the least squares mean change.

Baseline demographic characteristics generally were well balanced across the treatment groups. The mean \pm SD age was 52.4 \pm 10.1 years, with 54% women, 62% White, and 38% Black patients. Baseline disease characteristics, including pulmonary function, were similar across treatment groups. Background corticosteroid use generally was comparable across treatment groups; of note, more patients in the placebo group were receiving concomitant immunomodulators compared with the efzofitimid treatment groups. Nearly all patients (36 [97%]) were receiving prednisone (one received methylprednisolone), with a mean \pm SD daily steroid dose of 13.2 \pm 4.4 mg/d, and 22 patients (59.5%)

receiving 10 to < 15 mg/d of prednisone equivalent dose. Demographics and disposition by treatment group are presented in Table 1.

Safety and Tolerability

No deaths or drug-related serious AEs were observed in the study. Overall, the proportion of patients with an AE was similar between the placebo and efzofitimid treatment groups, with no relationship between AE frequency and increased efzofitimid dose (Table 2). AEs within the respiratory system disorders system organ class were most common and included cough, wheezing, dyspnea, and upper respiratory tract infection (Table 2). These events were not dose dependent, tended to be mild in severity, and did not limit treatment duration. The high incidence of respiratory events across all treatment groups is expected in this patient population and aligns with the underlying disease.

During the treatment period, four patients (33%) in the placebo group and four patients (16%) receiving efzofitimid experienced grade 3 TEAEs. For placebo-treated patients, these events included urticaria, streptococcal sepsis, bradycardia, and worsening of pulmonary sarcoidosis. The relationship between sarcoidosis and study drug was designated as unlikely related, whereas urticaria was considered related to the study drug. One patient in the placebo arm experienced two grade 3 AEs (bradycardia and worsening pulmonary sarcoidosis), which were considered unlikely to be related to the study drug. In efzofitimid-treated patients, two events occurred at 1 mg/kg (acute cholecystitis and

depression) and two events occurred at 5 mg/kg (toothache and myalgia). None of the grade 3 events reported with efzofitimid were considered possibly related or related. Serious TEAEs were reported in one patients (8.3%) who received placebo and one patient (4%) who received efzofitimid: streptococcal sepsis (placebo) and acute cholecystitis (1 mg/kg efzofitimid).

Two patients discontinued study treatment because of an AE, both of which were assessed as related to the study drug: one patient in the placebo group because of urticaria and one patient in the 1-mg/kg efzofitimid group because of alopecia. One additional patient in the 1-mg/kg efzofitimid group experienced an acute exacerbation of pulmonary sarcoidosis that was considered unrelated to study drug, but resulted in treatment discontinuation based on investigator discretion. Overall, the incidence of patients reporting IRRs was low, with only one patient in the 3-mg/kg efzofitimid group experiencing mild to moderate IRRs on three separate occasions that were considered by the investigator to be related to study drug, but did not require interruption of the infusion. No patients received efzofitimid who showed positive results for antiefzofitimid or antihistidyl-tRNA synthetase antibodies (eg, Jo-1), and no apparent trends were seen within or across treatment groups for vital signs, ECG findings, or blood oxygen saturation levels.

Corticosteroid Use, Lung Function, and QoL

The average daily dose of corticosteroid at baseline was comparable across treatment arms. All efzofitimid

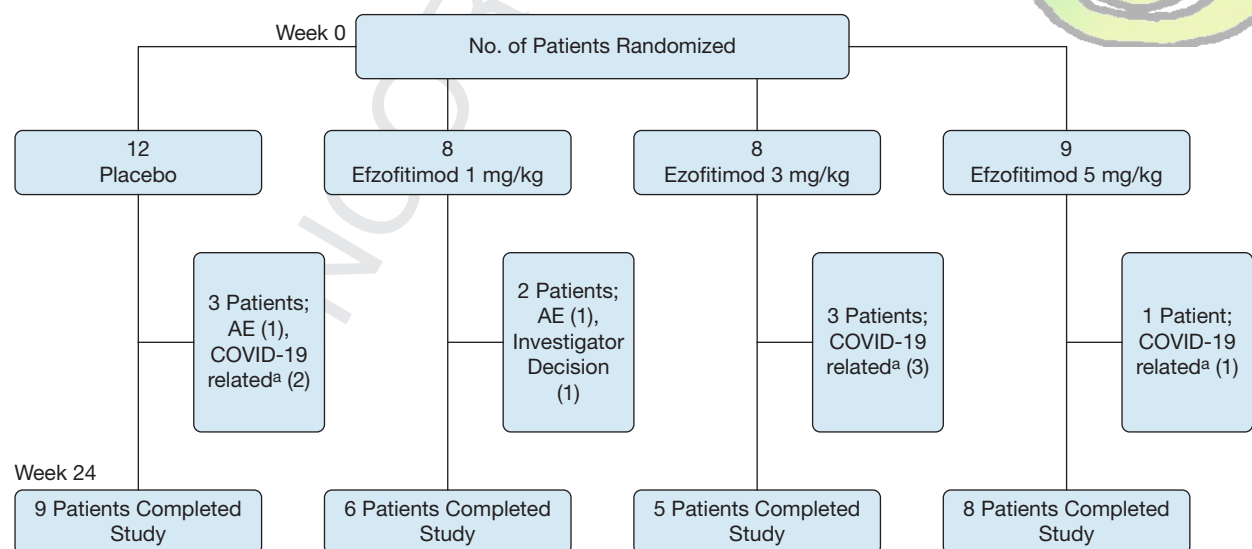


Figure 1 – Flow diagram showing patient disposition (modified intention-to-treat population). ^aSite closures related to the COVID-19 pandemic. AE = adverse event.

TABLE 1] Baseline Demographics, Disease Characteristics, and Corticosteroid and Immunomodulator Use (Modified Intention-to-Treat Population^a)

Variable	Placebo (n = 12)	Efzofitimod			All (n = 37)
		1 mg/kg (n = 8)	3 mg/kg (n = 8)	5 mg/kg (n = 9)	
Age, y	52.5 ± 10.2	54.5 ± 11.3	51.8 ± 11.4	50.8 ± 9.8	52.4 ± 10.1
Sex, female	7 (58.3)	4 (50)	4 (50)	5 (55.6)	20 (54.1)
Race					
White	9 (75)	5 (62.5)	6 (75)	3 (33.3)	23 (62.2)
Black	3 (25)	3 (37.5)	2 (25)	6 (66.7)	14 (37.8)
Duration of disease, y					
Median	2.9	5.3	4.3	2.9	4.2
Range	0.5-10.2	1.5-19.6	0.6-15.0	0.5-28.0	0.5-28.0
Baseline BDI total score	4.8 ± 2	4.3 ± 1.8	7.6 ± 2.9	6.3 ± 2.5	5.65 ± 2.54
Baseline lung function					
mMRC dyspnea scale score					
1-2	8 (66.7)	3 (37.5)	8 (100)	5 (55.6)	24 (64.9)
3-4	4 (33.3)	5 (62.5)	0	4 (44.4)	13 (35.1)
FEV ₁ , % predicted	68.3 ± 20.1	60.4 ± 10.2	77.6 ± 11.1	77.3 ± 19.5	70.8 ± 17.3
FVC, % predicted	77.3 ± 11.5	68.3 ± 9.7	83.8 ± 7.3	83.8 ± 16.6	78.3 ± 12.9
FEV ₁ to FVC ratio	0.7 ± 0.15	0.7 ± 0.08	0.73 ± 0.08	0.72 ± 0.1	0.715 ± 0.11
DLco, % predicted	61.7 ± 19.7	61.9 ± 21.4	75.5 ± 19.9	54.5 ± 14.1	63.8 ± 19.8
Baseline steroid use					
Prednisone equivalent dose, mg/d ^b	13.3 ± 4.4	11.3 ± 3.5	14.4 ± 6.2	13.9 ± 3.3	13.2 ± 4.4
10-< 15	7 (58.3)	7 (87.5)	5 (62.5)	3 (33.3)	22 (59.5)
15-< 20	2 (16.7)	0	0	5 (55.6)	7 (18.9)
≥ 20	3 (25)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (11.1)	8 (21.6)
Baseline immunomodulator use					
Methotrexate	4 (33.3)	2 (25)	0	3 (33.3)	9 (24.3)
Azathioprine	2 (16.7)	0	0	1 (11.1)	3 (8.1)
Hydroxychloroquine	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.7)
Leflunomide	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.7)
None	6 (50)	5 (62.5)	7 (87.5)	5 (55.6)	23 (62.2)

Data are presented as No. (%) or mean ± SD, unless otherwise indicated. Baseline measurements were defined as the last measurement assessed on or before the first dose date. If multiple measures were obtained on day 1 (eg, vital signs, 12-lead ECG), the last measurement before the first dose was used as baseline. BDI = baseline dyspnea index; DLco = diffusing capacity of lungs for carbon monoxide; mMRC = modified Medical Research Council.

^aAll randomized patients who received at least one administration of study drug.

^bAll steroids were converted to prednisone dose equivalent.

groups showed a lower corticosteroid use through week 24 compared with the placebo group. These reductions seemed to be dose dependent, with the largest percent reduction observed in the 5-mg/kg treatment group, with a 58% decrease from baseline (Table 3) compared with a 46% decrease in placebo, a difference of 12%. Average daily steroid doses through end of study were 6.8 mg, 6.5 mg, and 5.6 mg for the 1-mg/kg, 3-mg/kg, and 5-mg/kg groups, respectively, compared with 7.2 mg for the placebo group, resulting in a baseline-adjusted relative steroid reduction of 5%, 9%, and 22%,

respectively. A comparison of adjusted means between placebo and efzofitimod revealed that the highest two efzofitimod treatment groups showed a larger, although statistically nonsignificant, percent decrease from baseline in overall corticosteroid use during the study (−2% for 3 mg/kg and −12% for 5 mg/kg) compared with placebo. Supporting these dose-related trends in corticosteroid reduction, three patients (33%) treated at the highest dose (5 mg/kg) were able to taper off corticosteroid completely and maintain this through the end of the study.

551 **TABLE 2] TEAEs > 15% by Relationship to Treatment (Safety Set)**
 552

Preferred Term All Casualty	Placebo (n = 12)	Efzofitimod		
		1 mg/kg (n = 8)	3 mg/kg (n = 8)	5 mg/kg (n = 9)
Any TEAE	10 (83.3)	8 (100)	7 (87.5)	8 (88.9)
Cough	1 (8.3)	4 (50)	2 (25)	1 (11.1)
Fatigue	0	2 (25)	1 (12.5)	4 (44.4)
Wheezing	0	4 (50)	0	1 (11.1)
AST increased	2 (16.7)	0	0	0
Dizziness	1 (8.3)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (22.2)
Dyspnea	0	0	2 (25)	0
Arthralgia	0	1 (12.5)	2 (25)	0
Headache	1 (8.3)	0	2 (25)	1 (11.1)
Upper respiratory tract infection	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (25)	0
Back pain	0	0	2 (25)	0

556 Data are presented as No. (%). AST = aspartate aminotransferase; TEAE = treatment-emergent adverse event.
 557

570 Overall, the two highest doses of efzofitimod resulted in
 571 improvements in key lung function parameters at week
 572 24 from baseline compared with placebo, consistent with
 573 a dose-dependent effect (e-Table 2). Relative to placebo,
 574 the effects of 5 mg/kg efzofitimod were observed early
 575 (eg, week 4 for FVC % predicted and week 12 for DLCO
 576 % predicted) and were maintained across all evaluated
 577 time points through week 24. Overall, FVC % predicted
 578 declined over the study period with placebo and 1 mg/kg
 579 efzofitimod and increased with the higher doses of
 580 efzofitimod (Fig 2). Although the improvements in FVC
 581 % predicted and DLCO % predicted did not achieve
 582 statistical significance at the 5-mg/kg dose level, in part
 583 because of the limited sample size, the trend we observed
 584 signifies the possibility of biological activity warranting
 585 further investigation in a larger population.
 586
 587
 588
 589
 590

591 Results observed with the PROs evaluated support the
 592 hypothesis that the 5-mg/kg dose group may provide a
 593 benefit, with trends that occasionally were statistically
 594 significant improvements in the mean change from
 595 baseline to week 24 for SAT lung, KSQ lung, KSQ GH,
 596 and FAS compared with placebo (Table 4); trends in
 597 PROs appeared before week 24 (e-Fig 1). After 5 mg/kg
 598 efzofitimod, significant improvements were observed
 599 before week 24 as follows: SAT lung, statistical
 600 improvement observed by week 12 (e-Table 3); KSQ
 601 lung, statistical improvement observed by week 8 (e-
 602 Table 4); KSQ GH, statistical improvement observed by
 603 week 4 and maintained through week 24 (e-Table 5);
 604 and trends toward improvement in FAS observed at
 605 week 8 (e-Table 6). The changes in other PROs or PRO
 606 domains were variable (e-Table 7).
 607
 608
 609
 610
 611
 612
 613
 614
 615
 616
 617
 618
 619
 620
 621
 622
 623
 624
 625
 626
 627
 628
 629
 630
 631
 632
 633
 634
 635
 636
 637
 638
 639
 640
 641
 642
 643
 644
 645
 646
 647
 648
 649
 650
 651
 652
 653
 654
 655
 656
 657
 658
 659
 660

591 **TABLE 3] Corticosteroid^a Burden (Modified Intention-to-Treat Population)**
 592

Parameter	Placebo (n = 12)	Efzofitimod		
		1 mg/kg (n = 8)	3 mg/kg (n = 8)	5 mg/kg (n = 9)
Baseline prednisone equivalent dose, mg/d	13.3 ± 4.4	11.3 ± 3.5	14.4 ± 6.2	13.9 ± 3.3
Average daily dose, mg ^b	7.2	6.8	6.5	5.6
Change from baseline, %	-45.7 ± 26.7	-41.4 ± 15.9	-48.9 ± 19.7	-58.1 ± 23.4
Difference in adjusted means, % ^c	—	1.2 (-20.0 to 22.4)	-2.3 (-23.1 to 18.5)	-12.3 (-33.1 to 8.5)
Tapered to 0 mg and maintained taper	0	0	0	3 (33.3)

602 Data are presented as No. (%), mean ± SD, mean, or area under the receiver operating characteristic curve (95% CI).
 603

604 ^aAny corticosteroid that was not prednisone was converted to prednisone equivalent dose. All end points use the posttaper period (day 51 to end of dosing).
 605

606 ^bAdjusted mean from analysis of covariance adjusting for baseline steroid use.
 607

608 ^cTime-adjusted area under the receiver operating characteristic curve of percent change from baseline, $P > .05$.
 609
 610

Discussion

The results from the present study suggest that efzofitimod is safe and well tolerated in patients with pulmonary sarcoidosis, with no clear dose relationship regarding the incidence of TEAEs. Specifically, no apparent trends overall, within or across efzofitimod treatment groups, were seen regarding change from baseline in clinical laboratory test results, and no notable differences from placebo were observed. No deaths and or discontinuations occurred because of serious AEs in efzofitimod-treated patients. Overall, a low rate of serious or related AEs were noted, with no dose-dependent relationship between AE frequency and increased dose. The nonserious grade 3 AEs reported after efzofitimod treatment (depression, toothache, and myalgia) were deemed by the investigator to be unlikely to be related to the study drug and did not result in hospitalization or threat of hospitalization. No immunogenicity was reported, as supported by the low incidence of patients with IRRs ($n = 1$) and the lack of antidrug antibody induction after repeat infusions.

All efzofitimod treatment groups showed a lower corticosteroid use at week 24 compared with the placebo group, which seemed to be dose dependent, with the largest difference observed in the 5-mg/kg treatment group. Four patients were able to taper off prednisone completely (one patient in the placebo group and three patients receiving 5 mg/kg). However, the patient receiving placebo could not be maintained off prednisone for more than 8 weeks because of worsening

sarcoidosis and required resumption of prednisone to 10 mg/d. Overall, corticosteroid tapering was possible in all groups, consistent with prior data showing that patients with sarcoidosis in clinical trials can taper corticosteroid successfully over a span of several months.²⁵ However, 20% to 74% of patients will experience relapses, with approximately 50% occurring within 6 months of stopping therapy.^{26,27} Despite the short duration of this trial, we were able to demonstrate numerical differences in tolerance to corticosteroid taper among the study groups, which may suggest biologic activity of the medication. Although the magnitude of steroid reduction might be deemed small, steroid toxicity depends on cumulative exposure (daily dose \times duration). A 10% decrease in the daily dose may result in a meaningful decrease in the cumulative exposure over 1 year. Indeed, the ERS considers steroid reduction a critical outcome measure.²

Compared with placebo, the highest doses of efzofitimod resulted in improvements in FVC % predicted and DLCO % predicted through week 24, suggesting a dose-dependent effect on lung function. The improvement of FVC % predicted observed in the current study was small, but all patients were receiving baseline antiinflammatory therapy for pulmonary sarcoidosis at the time of study entry. Studies of chronic pulmonary sarcoidosis rarely have demonstrated a significant improvement in FVC % predicted.^{2,28} The changes in FVC % predicted reported herein were similar to those observed in the treatment arm of a randomized trial of

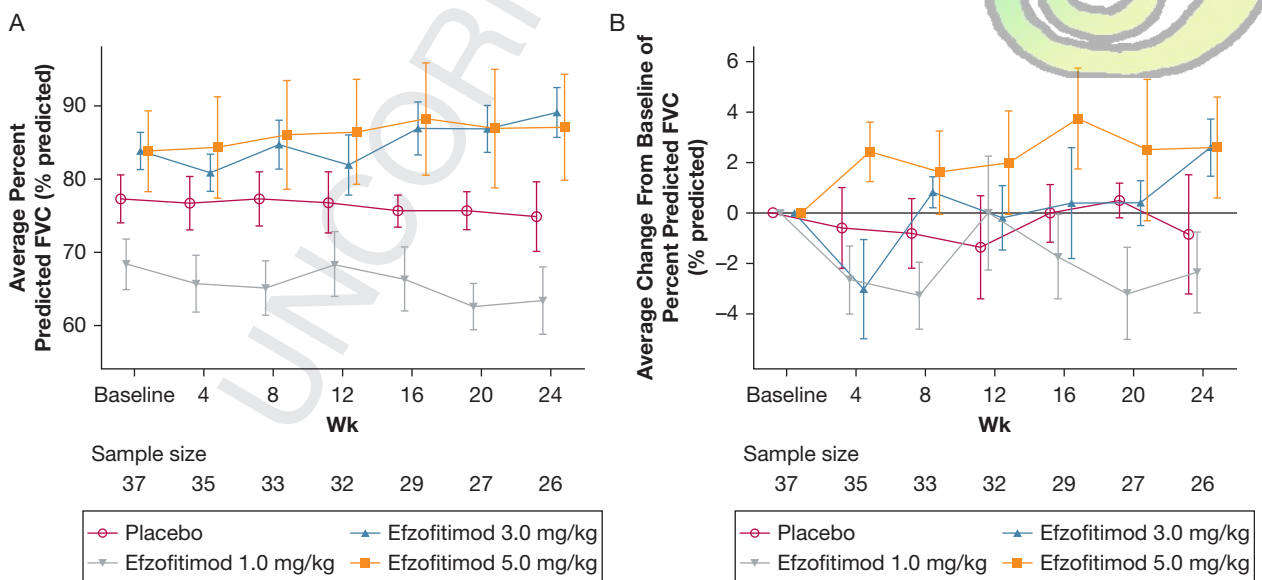


Figure 2 – A, B, Line graphs showing change from baseline lung function in the efzofitimod vs the placebo groups (modified intention-to-treat population): absolute FVC % predicted (A) and absolute change from baseline in FVC % predicted (B) from day 1 to the end of study.

TABLE 4] Change in PROs at Week 24 from Baseline in the Efzofitmod vs Placebo Groups (Modified Intention-to-Treat Population)

PRO Measurement (Adjusted Mean ^a)	1 mg/kg (n = 8)	3 mg/kg (n = 8)	5 mg/kg (n = 9)
SAT lung			
	4.44	-6.49	-6.42
	-1.15 to 8.19	-12.22 to -0.47	-11.7 to -1.13
P value	.18	.038	.018
KSQ lung			
	-6.41	11.29	16.17
	-20.47 to 7.65	-3.39 to 25.96	2.49-29.85
P value	.35	.12	.022
KSQ general health			
	-5.1	2.13	18.33
	-18.52 to 8.32	-12.76 to 17.01	5.16-31.49
P value	.44	.77	.008
FAS total			
	0.76	-4.78	-7.77
	-5.09 to 6.62	-11.22 to 1.65	-13.50 to -2.03
P value	.79	.14	.010

FAS = Fatigue Assessment Scale; KSQ = King's Sarcoidosis Questionnaire; PRO = patient-reported outcome; SAT = Sarcoidosis Assessment Tool.

^aTaken from mixed model for repeated measures analysis adjusting for corresponding baseline score.

infiximab, in which the mean 24-week improvement was 2.5%.²⁹ In that trial, corticosteroids were not tapered. Randomized trials of corticosteroid monotherapy as initial therapy for pulmonary sarcoidosis have found similar improvements in FVC % predicted.^{30,31} Changes in QOL have been considered a major priority for treatment of sarcoidosis.³² QoL end points were exploratory assessments that were not corrected for multiple hypothesis testing. We observed significant improvements at week 24 in PROs, such as SAT lung, KSQ lung, KSQ GH, and FAS, in the 5-mg/kg group. Patients who received 5 mg/kg efzofitmod demonstrated significant improvements in KSQ lung at week 8 and significant improvements in KSQ GH as early as week 4; both of these PROs maintained significance through week 24. The magnitude of change in these PROs at 24 weeks exceeded the minimal clinically important differences (MCIDs). For example, placebo-adjusted KSQ GH improved by 18.3 points with 5 mg/kg efzofitmod vs the MCID of 8 points; for KSG lung, both the 3-mg/kg (+11.3 points) and 5-mg/kg (+16.2 points) efzofitmod groups exceeded the MCID of 4 points, although only the highest dose was statistically significant. For the SAT lung (MCID estimate, -2.7 points), the change in the 3-mg/kg (-6.5 points) and 5-mg/kg (-6.4 points) groups both reflect

meaningful improvements.³³ The changes in the FAS also exceeded the MCID of 4 points³⁴; however, these patients may still have noted some fatigue. The magnitude of these changes exceeds those seen in prior studies evaluating changes in health-related QOL during treatment of pulmonary sarcoidosis.^{35,36}

The major limitation of this study is the small sample size, and as such the results will need to be confirmed in a larger study. Operational site difficulties imposed by the COVID-19 pandemic accounted for most of the dropouts. Because of the size, baseline imbalances were present for several of the key end points and the CIs are fairly wide, which limits our ability to draw firm conclusions. However, statistical analyses when adjusted for baseline value demonstrated that the major end points exhibited directionality in favor of a beneficial effect of efzofitmod, suggesting that a larger sample may solidify the findings. We also acknowledge that statistical adjustment for multiple hypothesis testing and power analysis were not performed because of the exploratory nature of the study. Most patients in this study were receiving > 10 mg of prednisone; therefore, further improvement in FVC % predicted was not likely to be demonstrated. However, the current findings suggest a corticosteroid-sparing effect and improved QOL beyond the MCID. Another limitation is the absence of a rigid corticosteroid tapering protocol based on defined

881 thresholds for measurable physiologic indexes or PROs.
 882 Variability in corticosteroid tapering aggressiveness may
 883 introduce residual bias in the results, but in general this
 884 effect likely would tend to reduce the chances of positive
 885 findings, rather than increase them, because the patients
 886 were randomized. Allowing some investigator discretion
 887 about corticosteroid tapering more accurately mirrors
 888 usual practice. It is also not possible to determine
 889 whether improvements in QOL scores directly reflect
 890 efzofitimod activity or occurred indirectly because
 891 efzofitimod allowed a greater reduction of prednisone,
 892 which has been associated with worse QOL as measured
 893 by the SF-36 and SGRQ.³⁷ The dose response suggests
 894 Q12 that the medication itself, rather than a corticosteroid
 895 reduction, is more likely to contribute to the observed
 896 improvement. Finally, several patients dropped out of
 897
 898
 899
 900

Acknowledgments

901 **Authors Contributions:** D. A. C., S. S., N. K.,
 902 G.W., and R. B. contributed to the
 903 Q16 conception and design of the study. D. A. C.,
 904 S. A., J. B., C. C. W. H., W. E. J., L. A. M., L.
 905 T. M., O. N. O., P. H. S. S., N. J. S., and R. B.
 906 contributed to acquisition of the data. N. K.,
 907 S. S., and G. W. vouch for the accuracy and
 908 completeness of the data, the statistical
 909 analysis, and the fidelity of the study to the
 910 protocol. D. A. C., S. S., N. K., G. W., and R.
 911 B. drafted and revised the manuscript. All
 912 authors reviewed, revised, and approved the
 913 manuscript before submission.

914 Q13 **Funding/support:** Supported by aTyr
 915 Pharma L. A. M. is supported by the National
 916 Institutes of Health [Grants R01HL140357,
 917 R01HL142049, and R01HL136681]. P. H. S.
 918 S. is supported by the National Institutes of
 919 Health [Grants R13HL142300 and
 920 R01HL131745] and the American Thoracic
 921 Society Foundation.

922 Q14 **Financial/nonfinancial disclosures:** The
 923 authors have reported to *CHEST* the
 924 following: D. A. C. has received grants from
 925 Mallinckrodt Pharmaceuticals, Boehringer
 926 Ingelheim, the Foundation for Sarcoidosis
 927 Research (FSR), and the Ann Theodore
 928 Foundation; serves as a consultant for
 929 Roivant Sciences and Boehringer Ingelheim;
 930 serves as a member of the adjudication
 931 Q15 committee for Pliant Therapeutics; and
 932 serves as president of the World
 933 Association for Sarcoidosis and Other
 934 Granulomatous Disorders. S. A. received
 935 conference travel support from and is an
 936 advisory board member for aTyr Pharma,
 937 Inc. C. C. W. H. has received grant funding
 938 from Mallinckrodt Pharmaceuticals. L. A.
 939 M. has received grants from the FSR,
 940 Mallinckrodt Pharmaceuticals, and the
 941 University of Cincinnati (Mallinckrodt
 942 Pharmaceuticals Foundation Grant) and

943 serves on the scientific advisory board for
 944 FSR and the global advisory board for aTyr
 945 Pharma, Inc. O. N. O. has received travel
 946 support from aTyr Pharma, Inc., was
 947 provided equipment for conducting the
 948 current study, and serves on the scientific
 949 advisory board for FSR. P. H. S. S. has
 950 received grants the FSR, aTyr Pharma, Inc.,
 951 and Novartis. S. S. and G. W. are employed
 952 by and own stock in aTyr Pharma, Inc. N.
 953 K. has received payments from aTyr
 954 Pharma, Inc., for consultancy on the
 955 statistical analysis and interpretation of
 956 data, payments from Savara
 957 Pharmaceuticals for consultancy on the
 958 design and analysis of clinical trials in
 959 respiratory diseases, and previously held
 960 stock in Roche. R. B. has received grants
 961 from Bayer, Genentech, Mallinckrodt
 962 Pharmaceuticals, the FSR, and Actelion;
 963 consulting fees from Mallinckrodt
 964 Pharmaceuticals, Meitheal Pharmaceuticals,
 965 Actelion, and Kineant; and payment for
 966 speaker bureaus from Mallinckrodt
 967 Pharmaceuticals, United Therapeutics, and
 968 Boehringer Ingelheim. None declared (J. B.,
 969 W. E. J., L. T. M., and N. J. S.).

970 **Other contributions:** The authors thank the
 971 patients and their families for participating in
 972 this study and the Foundation for Sarcoidosis
 973 Research for their partnership. Additional
 974 writing support was provided by Samantha E.
 975 Yohn and graphic design support was
 976 provided by John Welle, of Acumen Medical
 977 Communications. Additional clinical science
 978 support was provided by Vis Niranjana and
 979 Abhijeeth Chandrasekaran of RxMD. The
 980 Fatigue Assessment Scale was used with
 981 permission from the ild care foundation
 982 (www.ildcare.nl).

983 **Additional information:** The e-Appendix,
 984 e-Figure, and e-Tables are available online
 985 under "Supplemental Data."

936 the study because of the challenges of clinical trials
 937 during the COVID-19 pandemic.

Interpretation

938 In patients with pulmonary sarcoidosis, efzofitimod was
 939 safe and well tolerated. Exploratory analyses suggest
 940 clinically meaningful improvements after 5 mg/kg
 941 efzofitimod with corticosteroid use and improvements
 942 in lung function and PROs compared with placebo,
 943 without increasing the risk of side effects. However,
 944 because of the limited number of patients enrolled in
 945 this trial, these findings should be considered only as
 946 hypothesis generating. These results support further
 947 evaluation in prospective trials of efzofitimod in patients
 948 with pulmonary sarcoidosis.

References

- 957 1. Culver DA, Judson MA. New advances in
 958 the management of pulmonary
 959 sarcoidosis. *BMJ*. 2019;367:15553.
- 960 2. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al.
 961 ERS clinical practice guidelines on
 962 treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*.
 963 2021;58:20040709.
- 964 3. Drent M, Costabel U, Crouser ED,
 965 Grunewald J, Bonella F. Misconceptions
 966 regarding symptoms of sarcoidosis. *Lancet
 967 Respir Med*. 2021;9(8):816-818.
- 968 4. Faverio P, De Giacomo F, Bonaiti G, et al.
 969 Management of chronic respiratory failure
 970 in interstitial lung diseases: overview and
 971 clinical insights. *Int J Med*. 2019;16(7):
 972 967-980.
- 973 5. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA.
 974 Pharmacotherapy for pulmonary
 975 sarcoidosis: a Delphi consensus study.
 976 *Respir Med*. 2010;104(5):717-723.
- 977 6. Khan NA, Donatelli CV, Tonelli AR, et al.
 978 Toxicity risk from glucocorticoids in
 979 sarcoidosis patients. *Respir Med*. 2017;132:
 980 9-14.
- 981 7. Judson MA, Mack M, Beaumont JL,
 982 Watt R, Barnathan ES, Victorson DE.
 983 Validation and important differences for
 984 the Sarcoidosis Assessment Tool. A new
 985 patient-reported outcome measure. *Am J
 986 Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):
 987 786-795.
- 988 8. Judson MA. The treatment of pulmonary
 989 sarcoidosis. *Respir Med*. 2012;106(10):
 990 1351-1361.
- 991 9. Zhou JJ, Wang F, Xu Z, et al. Secreted
 992 histidyl-tRNA synthetase splice variants
 993 elaborate major epitopes for
 994 autoantibodies in inflammatory myositis.
 995 *J Biol Chem*. 2014;289(28):19269-19275.
- 996 10. Lo WS, Gardiner E, Xu Z, et al. Human
 997 tRNA synthetase catalytic nulls with

- 991 diverse functions. *Science*. 201;345(6194):
992 328-332.
- 993 11. Xu Z, Chong Y, Crampton S, et al.
994 ATYR1923 specifically binds to
995 neuropilin-2, a novel therapeutic target for
996 the treatment of immune-mediated
997 diseases [abstract]. *Am J Respir Crit Care
998 Med*. 2020;201:A3074.
- 999 12. Immormino RM, Lauzier DC, Nakano H,
1000 et al. Neuropilin-2 regulates airway
1001 inflammatory responses to inhaled
1002 lipopolysaccharide. *Am J Physiol Lung Cell
1003 Mol Physiol*. 2018;315(2):L202-L211.
- 1004 13. Paz S, Chu S, Ferrer M, et al. Neuropilin-
1005 2, the specific binding partner to
1006 ATYR1923, is expressed in sarcoid
1007 granulomas and key immune cells
1008 [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*.
1009 2020;201:A3099.
- 1010 14. Burkett C, Seikkula M, Eide L, et al.
1011 ATYR1923 modulates the inflammatory
1012 response in experimental models of
1013 interstitial lung disease [abstract]. *Am J
1014 Respir Crit Care Med*. 2019;199:A2421.
- 1015 15. Adams RA, Fernandes-Cerqueira C,
1016 Notarnicola A, et al. Serum-circulating
1017 his-tRNA synthetase inhibits organ-
1018 targeted immune responses. *Cell Mol
1019 Immunol*. 2021;18(6):1463-1475.
- 1020 16. Paz S, Polizzi C, Chu D, et al. ATYR1923
1021 reduces neutrophil Infiltration in an acute
1022 lipopolysaccharide (LPS) lung injury
1023 model. *Keystone Symposia Conference*.
1024 2019;B7 [abstract].
- 1025 17. Nangle LA, Tong Y, Crampton SP, et al.
1026 The resolvin pathway is implicated in the
1027 pathology of interstitial lung disease
1028 [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*.
1029 2017;195:A7068.
- 1030 18. Ogilvie K, Xu Q, Do MH, et al. Pre-
1031 clinical characterization of iMod. Fc, an
1032 immune-modulatory therapeutic with
1033 potentially broad application in interstitial
1034 lung diseases [abstract]. *Am J Respir Crit
1035 Care Med*. 2018;197:A1064.
- 1036 19. aTyr Pharma, Inc.. aTyr Pharma
1037 announces positive phase 1 data for
1038 ATYR1923 therapeutic candidate [online
1039 press release]. June 26, 2018. aTyr
1040 Pharma, Inc. website, [https://investors.
1041 atyrpharma.com/news-releases/news-
1042 release-details/aty-pharma-announces-
1043 positive-phase-1-data-atyr1923-
1044 therapeutic](https://investors.atyrpharma.com/news-releases/news-release-details/aty-pharma-announces-positive-phase-1-data-atyr1923-therapeutic)
- 1045 20. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M,
1046 et al. ATS/ERS/WASOG statement on
1047 sarcoidosis. American Thoracic Society/
1048 European Respiratory Society/World
1049 Association of Sarcoidosis and other
1050 Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis
1051 Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16(2):
1052 149-173.
- 1053 21. Patel AS, Siegert RJ, Creamer D, et al. The
1054 development and validation of the King's
1055 Sarcoidosis Questionnaire for the
1056 assessment of health status. *Thorax*.
1057 2013;68(1):57-65.
- 1058 22. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ,
1059 Morgan MD, Pavord ID. Development
1060 of a symptom specific health status
1061 measure for patients with chronic cough:
1062 Leicester Cough Questionnaire (LCQ).
1063 *Thorax*. 2003;58(4):339-343.
- 1064 23. De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL,
1065 Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis:
1066 the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J
1067 Health Psychol*. 2004;9(3):279-291.
- 1068 24. Witek T, Mahler D. Minimal important
1069 difference of the transition dyspnoea
1070 index in a multinational clinical trial. *Eur
1071 Respir J*. 2003;21(2):267-272.
- 1072 25. Judson MA, Baughman RP, Costabel U,
1073 et al. Safety and efficacy of ustekinumab or
1074 golimumab in patients with chronic
1075 sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;44(5):
1076 1296-1307.
- 1077 26. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM,
1078 Triolo J, Patrick H. Outcome in
1079 sarcoidosis: the relationship of relapse to
1080 corticosteroid therapy. *Chest*. 1997;111(3):
1081 623-631.
- 1082 27. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P.
1083 The late follow-up of chronic sarcoid
1084 patients previously treated with
1085 corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse
1086 Lung Dis*. 1998;15(1):52-58.
- 1087 28. Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ,
1088 Lower EE. Established and experimental
1089 medical therapy of pulmonary sarcoidosis.
1090 *Eur Respir J*. 2013;41:1424-1438.
- 1091 29. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al.
1092 Infliximab therapy in patients with
1093 chronic sarcoidosis and pulmonary
1094 involvement. *Am J Respir Crit Care Med*.
1095 2006;174(7):795-802.
- 1096 30. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF,
1097 et al. British Thoracic Society
1098 Sarcoidosis Study Group. Early treatment
1099 of stage II sarcoidosis improves 5-year
1100 pulmonary function. *Chest*. 2002;121(1):
1101 24-31.
- 1102 31. Judson MA, Mack M, Beaumont JL,
1103 Watt R, Barnathan ES, Victorson DE.
1104 Validation and important differences for
1105 the Sarcoidosis Assessment Tool. A new
1106 patient-reported outcome measure. *Am J
1107 Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):
1108 786-795.
- 1109 32. Baughman RP, Barriuso R, Beyer K, et al.
1110 Sarcoidosis: patient treatment priorities.
1111 *ERJ Open Res*. 2018;4(4):00141-02018.
- 1112 33. de Kleijn WPE, De Vries J, Wijnen PA,
1113 Drent M. Minimal (clinically) important
1114 differences for the Fatigue Assessment
1115 Scale in sarcoidosis. *Respir Med*.
1116 2001;105(9):1388-1395.
- 1117 34. Baughman RP, Judson MA, Culver DA,
1118 et al. Roflumilast (Daliresp®) to reduce
1119 acute pulmonary events in fibrotic
1120 sarcoidosis: a multi-center, double blind,
1121 placebo controlled, randomized clinical
1122 trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*.
1123 2021;38(3):e2021035.
- 1124 35. Baughman RP, Sweiss N, Keijsers R, et al.
1125 Repository corticotropin for chronic
1126 pulmonary sarcoidosis. *Lung*. 2017;195(3):
1127 313-322.
- 1128 36. Cox SE, Donohue JF, Brown CD,
1129 Kataria YP, Judson MA. Health-related
1130 quality of life in persons with sarcoidosis.
1131 *Chest*. 2004;125(3):997-1004.