

## Lebrikizumab bij matig/ernstig astma: data van twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies

**Bron:** Hanania NA, Noonan M, Corren J, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015;70:748-56.

**Auteur:** drs. S. Denker, longarts in opleiding, Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2015;15:166-167)

### Inleiding

Astma is een heterogene ziekte waarbij verschillende fenotypes kunnen worden onderscheiden. Een grove indeling kan worden gemaakt op basis van de mate van type-2-cytokineactiviteit. Onder type-2-cytokines worden onder andere interleukine-4, -5 en -13 verstaan. Vooral deze laatste lijkt belangrijk in het proces van type-2-inflammatie. Periostin is een matrixcellulair eiwit dat onder meer door bronchusepitheel wordt geproduceerd onder invloed van IL-13 en uiteindelijk via het extracellulaire compartiment weer in het bloed wordt opgenomen. Het serumgehalte van periostin geeft dus de mate van type-2-inflammatie aan. Lebrikizumab is een monoklonaal antilichaam tegen IL-13 dat in een eerdere fase-II-studie (MILLY) verbetering liet zien in FEV<sub>1</sub> bij patiënten met ongecontroleerd astma, met name bij patiënten met een hoog periostinserumgehalte. Het doel van deze nieuwe, in opzet fase-III-studie was om de werkzaamheid en veiligheid van verschillende doseringen lebrikizumab te evalueren in een grote groep patiënten met matig/ernstig astma, met het aantal exacerbaties als primair eindpunt.

### Studieopzet

Twee identieke dubbelblind gerandomiseerde, placebogecontroleerde multicenterstudies: LUTE en VERSE, zijn opgezet waarbij tweemaal 1400 patiënten geïnccludeerd zouden worden. Patiënten werden gerandomiseerd in lebrikizumab 37,5 mg, 125 mg, 250 mg of in een placebogroep in een 1:1:1:1-ratio. Hierbij werd gestratificeerd op het periostinserumgehalte waarbij 50 ng/ml de afkapgrens was tussen 'hoog' en 'laag'.

### Methode

Patiënten (leeftijd 18-75 jaar) met diagnose astma (> 12% reversibiliteit en vóór bronchodilatatie FEV<sub>1</sub> van 40-80%), dagelijks 500-2000 mcg fluticason (of

equivalent) + LABA, LAMA, montelukast of theofylline en een score op de *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) > 1,5 werden geïnccludeerd.

Belangrijkste exclusiecriteria waren een onderhoudsbehandeling corticosteroiden in de afgelopen drie maanden, of een stootkuur in de afgelopen vier weken. Primaire eindpunt was het aantal exacerbaties gedurende de placebogecontroleerde periode. Secundaire eindpunten waren: FEV<sub>1</sub>, peakflow, gebruik van rescuemedicatie, score op de *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), veiligheid, bijwerkingen en incidentie van antitherapeutische antistoffen.

### Studiemodificatie

Nadat er een onzuiverheid werd gevonden in het studiemedicijn werd de studie gestopt. Reeds geïnccludeerde patiënten werden alsnog vervolgd. De studie werd van fase III omgezet naar fase IIb waarbij er geen onderscheid meer werd gemaakt tussen de verschillende doseringen lebrikizumab.

### Statistische analyse

Data van beide studies LUTE en VERSE zijn gepoold. Er is berekend dat met 450 patiënten (56 per onderzoekarm) een power van 70% bereikt kan worden om een 50% reductie in exacerbaties aan te tonen.

### Resultaten

In totaal zijn 463 patiënten geïnccludeerd welke gemiddeld 24 weken zijn behandeld en daarbij een medaan van zes doseringen van de studiemedicatie hebben gehad.

Behandeling met lebrikizumab liet een reductie zien in het aantal exacerbaties. Dit is evident in de 'periostin hoog'-groep waarbij een reductie werd gezien van 60%. In de 'periostin laag'-groep is dat slechts 5%. De longfunctie verbeterde ook in de lebrikizumab-groep. In de periostin hoog-groep werd een FEV<sub>1</sub>-stijging gezien van 9,1% versus een stijging van 2,6% in de periostin laag-groep.

Lebrikizumab werd goed getolereerd en er zijn geen klinisch relevante bijwerkingen geconstateerd.

## Conclusie

Data komen overeen met de data van eerdere publicaties waarin de effectiviteit van lebrikizumab is aangetoond in de reductie van exacerbaties en het verbeteren van FEV<sub>1</sub> bij patiënten met een matig/ernstig ongecontroleerd astma.

## Commentaar

Anti-IL-13-therapie lijkt in eerste instantie veelbelovend. Gezien het vroegtijdig stoppen van deze eerste, in opzet fase-III-studie, is registratie van lebrikizumab voor de behandeling van astma nog ver weg.

Het excluderen van patiënten met corticosteroiden in de studie is een opvallende keus aangezien deze een belangrijke rol hebben in de behandeling van ongecontroleerd matig/ernstige astma met type-2-inflammatie. Daarnaast zal de meerwaarde ten opzichte van bestaande therapieën (anti-IL-5 en anti-IgE) moeten worden aangetoond.

Nieuwe fase-III-studies zijn noodzakelijk.

## Referenties

1. Hanania NA, Noonan M, Corren J, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015;70:748-56.