

Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials



Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	Lancet Respir Med	15,328	Asma grave no controlada	Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P et al	4(10):781-796

Texto en inglés

BACKGROUND:

In phase 2 trials, lebrikizumab, an anti-interleukin-13 monoclonal antibody, reduced exacerbation rates and improved FEV₁ in patients with uncontrolled asthma, particularly in those with high concentrations of type 2 biomarkers (eg, periostin or blood eosinophils). We undertook replicate phase 3 studies to assess the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma despite inhaled corticosteroids and at least one second controller medication.

METHODS:

Adult patients with uncontrolled asthma, pre-bronchodilator FEV₁ 40-80% predicted, and stable background therapy were randomly assigned (1:1:1) with an interactive voice-web-based response system to receive lebrikizumab 37.5 mg or 125 mg, or placebo subcutaneously, once every 4 weeks. Randomisation was stratified by screening serum periostin concentration, history of asthma exacerbations within the last 12 months, baseline asthma medications, and country. The primary efficacy endpoint was the rate of asthma exacerbations over 52 weeks in biomarker-high patients (periostin \geq 50 ng/mL or blood eosinophils \geq 300 cells per μ L), analysed with a Poisson regression model corrected for overdispersion with Pearson χ^2 that included terms for treatment group, number of asthma exacerbations within the 12 months before study entry, baseline asthma medications, geographic region, screening periostin concentration, and blood eosinophil counts as covariates. Both trials are registered at ClinicalTrials.gov, LAVOLTA I, number [NCT01867125](#), and LAVOLTA II, number [NCT01868061](#).

FINDINGS:

1081 patients were treated in LAVOLTA I and 1067 patients in LAVOLTA II. Over 52 weeks, lebrikizumab reduced exacerbation rates in biomarker-high patients in the 37.5 mg dose group (rate ratio [RR] 0.49 [95% CI 0.34-0.69], $p < 0.0001$) and in the 125 mg dose group (RR 0.70 [0.51-0.95], $p = 0.0232$) versus placebo in LAVOLTA I. Exacerbation rates were also reduced in biomarker-high patients in both dose groups versus placebo in LAVOLTA II (37.5 mg: RR 0.74 [95%

CI 0·54-1·01], $p=0·0609$; 125 mg: RR 0·74 [0·54-1·02], $p=0·0626$). Pooling both studies, the proportion of patients who experienced treatment-emergent adverse events (79% [1125 of 1432 patients] for both lebrikizumab doses vs 80% [576 of 716 patients] for placebo), serious adverse events (8% [115 patients] for both lebrikizumab doses vs 9% [65 patients] for placebo), and adverse events leading to study drug discontinuation (3% [49 patients] for both lebrikizumab doses vs 4% [31 patients] for placebo) were similar between lebrikizumab and placebo. The following serious adverse events were reported in the placebo-controlled period: one event of aplastic anaemia and five serious adverse events related to raised concentrations of eosinophils in patients treated with lebrikizumab and one event of eosinophilic pneumonia in the placebo group.

INTERPRETATION:

Lebrikizumab did not consistently show significant reduction in asthma exacerbations in biomarker-high patients. However, it blocked interleukin-13 as evidenced by the effect on interleukin-13-related pharmacodynamic biomarkers, and clinically relevant changes could not be ruled out.

FUNDING:

F Hoffmann-La Roche.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LEBRIKIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA NO CONTROLADA (LAVOLTA I Y LAVOLTA II): ENSAYOS CLÍNICOS FASE 3, ALEATORIZADOS, DOBLE CIEGO, REPRODUCIBLES, CONTROLADOS POR PLACEBO

ANTECEDENTES: lebrikizumab, un anticuerpo monoclonal antinterleuquina 13, redujo la frecuencia de exacerbaciones y mejoró el FEV₁ en pacientes con asma no controlada en un ensayo clínico de fase 2, sobre todo en aquellos con altas concentraciones de biomarcadores de tipo 2 (por ejemplo, periostina o eosinófilos sanguíneos). Se realizaron estudios de fase 3 reproducibles para evaluar la eficacia y la seguridad de lebrikizumab en pacientes con asma no controlada a pesar de los corticosteroides inhalados y, al menos, un segundo fármaco de controlador.

MÉTODOS: se asignaron de forma aleatoria (1:1:1), con un sistema interactivo en red de respuesta de voz, a adultos con asma no controlada, FEV₁ basal de 40-80 % del predicho y tratamiento de mantenimiento estable a recibir 37,5 mg de lebrikizumab, 125 mg o placebo por vía subcutánea, cada 4 semanas. Se realizó una aleatorización estratificada según la concentración sérica de periostina, la historia de exacerbaciones asmáticas en los 12 meses previos, el tratamiento de mantenimiento para el asma y el país. La variable principal de eficacia fue la frecuencia de exacerbaciones asmáticas durante 52 semanas en pacientes con elevada concentración de biomarcadores (periostina ≥ 50 ng/ml o eosinófilos sanguíneos ≥ 300 cel por ul) analizado según un modelo de regresión de Poisson con corrección de la sobredispersión con la X² de Pearson que incluyó para el grupo de tratamiento las variables, número de exacerbaciones asmáticas en los 12 meses previos a la entrada en el estudio, tratamiento para el asma al inicio, la región geográfica, la concentración de periostina en el momento del cribado y el recuento de eosinófilos como variables independientes. Ambos ensayos fueron registrados en ClinicalTrials.gov, LAVOLTA I, número NCT01867125, y LAVOLTA II, número NCT01868061.

RESULTADOS: fueron tratados 1.081 pacientes en Lavolta I y 1.067 en Lavolta II. Durante 52 semanas, lebrikizumab redujo la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con elevada concentración de biomarcadores en el grupo que recibió dosis de 37,5 mg (razón de tasas de

incidencia [RR] 0,49 [95 % IC 0,34-0,69], $p < 0,0001$) y en el grupo de dosis de 125 mg (RR 0,70 [0,51-0,95], $p = 0,0232$ frente a placebo en Lavolta I. La frecuencia de exacerbaciones asmáticas en pacientes con elevada concentración de biomarcadores se redujo también en ambos grupos de tratamiento con diferente dosis frente a placebo en Lavolta II (37·5 mg: RR 0,74 [95 % CI 0,54-1,01], $p = 0,0609$; 125 mg: RR 0,74 [0,54-1,02], $p = 0,0626$). Combinando ambos estudios, la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos durante el tratamiento (79 % [1.125 de 1.432 pacientes] en ambos grupos de dosis de tratamiento con lebrikizumab vs. 80 % [576 de 716 paciente] en el grupo placebo), acontecimientos adversos graves (8 % [115 pacientes] en ambos grupos de tratamiento con lebrikizumab vs. 9 % [65 pacientes] en el grupo placebo) y acontecimientos adversos que condujeron a la suspensión del tratamiento (3 % [49 pacientes] en los grupos de tratamiento con lebrikizumab vs. 4 % [31 pacientes] en el grupo placebo), fue similar entre lebrikizumab y placebo. Se notificaron los siguientes acontecimientos adversos graves durante el periodo controlado con placebo: un episodio de anemia aplásica y cinco acontecimientos adversos graves relacionados con elevadas concentraciones de eosinófilos en pacientes tratados con lebrikizumab y un episodio de neumonía **eosinofílica** en el grupo placebo.

INTERPRETACIÓN: lebrikizumab no mostró de forma consistente una disminución significativa de las exacerbaciones asmáticas en pacientes con elevación de biomarcadores. Sin embargo, bloqueó la interleukina-13 demostrado por el efecto sobre la farmacodinamia de los biomarcadores relacionados con la interleukina-13, y cambios clínicos relevantes no pueden descartarse.

FINANCIACIÓN: F Hoffmann-La Roche