

## Baseline Fe<sub>NO</sub> as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	Lancet Respir Med.	102,642	Asma grave no controlada	Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, et al.	Oct;9(10):1165-1173.

### Texto en inglés

**Background:** fractional exhaled nitric oxide (Fe<sub>NO</sub>) has potential as a prognostic biomarker in asthma, but its prognostic value among other recognised indicators is unclear. We assessed the added prognostic value of baseline Fe<sub>NO</sub> to blood eosinophil count and prior severe asthma exacerbations for subsequent exacerbations.

**Methods:** in this *post-hoc* analysis of the 52-week, double-blind, phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study, we identified 620 patients with moderate-to-severe asthma who were randomly assigned to placebo; had uncontrolled asthma with inhaled glucocorticoids plus up to two controllers; one or more exacerbations in the previous year; FEV<sub>1</sub> percent predicted 40-80%; FEV<sub>1</sub> reversibility of 12% or higher and 200 mL; Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score of 1.5 or higher; and complete data on baseline type 2 biomarkers (Fe<sub>NO</sub>, eosinophils, and total IgE) with no baseline minimum requirement. Annualised severe exacerbation rate was assessed by baseline Fe<sub>NO</sub> (< 25 ppb, ≥ 25 to < 50 ppb, ≥ 50 ppb; negative binomial model) and cross-classified by baseline blood eosinophils (< 150 cells per µl, ≥ 150 to < 300 cells per µl, ≥ 300 cells per µl) and prior exacerbations (one, two or more), all adjusted for baseline ACQ-5, postbronchodilator FEV<sub>1</sub>, and other clinical characteristics. Post-hoc analyses were done in the intention-to-treat population. The LIBERTY ASTHMA QUEST STUDY is registered on ClinicalTrials.gov, NCT02414854, and is complete.

**Findings:** patients with baseline Fe<sub>NO</sub> of 50 ppb or higher (n = 144) had a 1.54-times higher exacerbation rate than patients with Fe<sub>NO</sub> of less than 25 ppb (n = 291; relative

risk 1.54 [95% CI 1.11-2.14];  $p = 0.0097$ ). Patients with baseline  $Fe_{NO}$  of 25 to  $< 50$  ppb ( $n = 185$ ) had a 1.33-times higher exacerbation rate than patients with  $Fe_{NO}$  of less than 25 ppb (1.33 [0.99-1.78];  $p = 0.0572$ ). Patients with baseline  $Fe_{NO}$  of 25 ppb or higher, a blood eosinophil count of 150 cells per  $\mu l$  or higher, and two or more prior exacerbations ( $n = 157$ ) had an exacerbation rate 3.62-times higher than patients with  $Fe_{NO}$  of less than 25 ppb, a blood eosinophil count of less than 150 cells per  $\mu l$ , and one prior exacerbation ( $n = 116$ ; 3.62 [1.67-7.81];  $p = 0.0011$ ).

**Interpretation:** in uncontrolled, moderate-to-severe asthma, higher baseline  $Fe_{NO}$  levels were associated with greater risk of severe asthma exacerbations, particularly in combination with elevated eosinophil count and prior exacerbations, supporting the added value of  $Fe_{NO}$  as a prognostic biomarker. Further research is needed to confirm  $Fe_{NO}$  as an independent predictor for asthma exacerbations.

**Funding:** Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals.

## El $Fe_{NO}$ basal como biomarcador pronóstico de exacerbaciones graves de asma posteriores en pacientes con asma moderada a grave no controlada que recibieron placebo en el estudio LIBERTY ASTHMA QUEST: un análisis post hoc

**Antecedentes:** la fracción de óxido nítrico exhalado ( $Fe_{NO}$ ) tiene potencial como biomarcador pronóstico en el asma, pero su valor pronóstico entre otros indicadores reconocidos no está claro. Se evaluó el valor pronóstico añadido del  $Fe_{NO}$  basal al recuento de eosinófilos en sangre y a las exacerbaciones previas de asma grave para las exacerbaciones posteriores.

**Métodos:** en este análisis *post hoc* del estudio doble ciego, en fase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST, de 52 semanas de duración, se identificaron 620 pacientes con asma de moderada a grave que fueron asignados aleatoriamente a placebo. Tenían asma no controlada con glucocorticoides inhalados y hasta dos fármacos controladores añadidos; una o más exacerbaciones en el año anterior; porcentaje de  $FEV_1$  predicho del 40-80%; reversibilidad del  $FEV_1$  de 200 ml y 12% o superior; puntuación del Cuestionario de Control del Asma (ACQ-5) de 1,5 o superior y datos completos de los biomarcadores basales de tipo 2 ( $Fe_{NO}$ , eosinófilos e IgE total) sin un mínimo basal

requerido. La tasa anualizada de exacerbaciones graves se evaluó según el Fe<sub>NO</sub> basal (< 25 ppb, ≥ 25 a < 50 ppb, ≥ 50 ppb; modelo binomial negativo) y se clasificó de forma cruzada según los eosinófilos en sangre basales (< 150 células por μl, ≥ 150 a < 300 células por μl, ≥ 300 células por μl) y las exacerbaciones previas (una, dos o más), todo ello ajustado por el ACQ-5 basal, el FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador y otras características clínicas. Se realizaron análisis *post hoc* en la población por intención de tratar. El ESTUDIO LIBERTY ASTHMA QUEST está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02414854, y está completado.

**Resultados:** los pacientes con un valor inicial de Fe<sub>NO</sub> igual o superior a 50 ppb (n = 144) presentaron una tasa de exacerbaciones 1,54 veces superior a la de los pacientes con un valor inferior a 25 ppb (n = 291; riesgo relativo 1,54 [IC 95%: 1,11 a 2,14]; p = 0,0097). Los pacientes con Fe<sub>NO</sub> basal de 25 a < 50 ppb (n = 185) tuvieron una tasa de exacerbación 1,33 veces mayor que los pacientes con Fe<sub>NO</sub> de menos de 25 ppb (1,33 [0,99 a 1,78]; p = 0,0572). Los pacientes con un valor basal de Fe<sub>NO</sub> igual o superior a 25 ppb, un recuento de eosinófilos en sangre igual o superior a 150 células por μl y dos o más exacerbaciones previas (n = 157) presentaron una tasa de exacerbaciones entre 3 y 62 veces superior a la de los pacientes con Fe<sub>NO</sub> inferior a 25 ppb, un recuento de eosinófilos en sangre inferior a 150 células por μl y una exacerbación previa (n = 116; 3,62 [1,67 a 7,81]; p = 0,0011).

**Interpretación:** en el asma no controlada de moderada a grave los niveles basales más altos de Fe<sub>NO</sub> se asociaron con un mayor riesgo de exacerbaciones graves del asma, particularmente en combinación con un recuento elevado de eosinófilos y exacerbaciones previas, lo que respalda el valor añadido del Fe<sub>NO</sub> como biomarcador pronóstico. Se necesitan más investigaciones para confirmar que el Fe<sub>NO</sub> es un predictor independiente de las exacerbaciones del asma.

**Financiación:** Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals.