

WHAT'S NEW, WHAT'S COMING

Christine Bangert¹, Paul-G. Sator², Gregor Holzer³, Franz Legat⁴

What's new, what's coming: anti-IL-13-Antikörper Lebrikizumab bei atopischer Dermatitis

¹ Abteilung für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ² Abteilung für Dermatologie, Klinik Hietzing, Wien, Österreich; ³ Abteilung für Dermatologie, Klinik Donaustadt, Wien, Österreich; ⁴ Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Zusammenfassung

Die zentrale Rolle von Interleukin-13 bei der atopischen Dermatitis, die zu den Typ-2 inflammatorischen Erkrankungen gehört, legt nahe, therapeutisch möglichst gezielt an diesem Zytokin anzusetzen. Seit November 2023 ist Lebrikizumab, ein selektiver anti-IL-13-Antikörper, von der EMA zugelassen. Er kann nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden und wird in der Induktionsphase alle 2 Wochen und danach in der Erhaltungsphase lediglich alle 4 Wochen verabreicht.

Der atopischen Dermatitis (AD) liegt eine überschießende Typ-2-Immunität zugrunde, bei der sich unter den verschiedenen beteiligten Zytokinen wie Interleukin (IL) 4, IL-13 oder IL-31 das IL-13 als wichtigster Botenstoff herausgestellt hat. So fand sich in der Haut von Personen mit AD eine erhöhte Ausschüttung von IL-13, nicht aber von IL-4¹.

Gezielte Blockade eines pathogenetisch relevanten Zytokins

Klassische Systemtherapien bieten eine breite Immunsuppression, wobei hier Cyclosporin A das einzige für die Therapie der schweren AD zugelassene systemische Immunsuppressivum darstellt². Die Januskinase (JAK)-Hemmer Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib blockieren mehrere Zytokin-Signalwege, einschließlich IL-13, was mit guter Wirksamkeit, aber einem teils komplexen Sicherheitsprofil einhergeht³. Die durch JAK-Hemmer induzierte Immunsuppression führte zur EMA-Empfehlung, dass diese Medikamentengruppe bei Patienten mit Risikofaktoren wie z.B. fortgeschrittenem Alter über 65 Jahre, schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern sowie bei Personen mit erhöhtem Krebsrisiko nur einzusetzen ist, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen⁴.

Christine Bangert¹, Paul-G. Sator², Gregor Holzer³, Franz Legat⁴

What's new, what's coming: anti-IL-13 antibody lebrikizumab in atopic dermatitis

¹ Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ² Department of Dermatology, Clinic Hietzing, Vienna, Austria; ³ Department of Dermatology, Clinic Donaustadt, Vienna, Austria; ⁴ Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, Graz, Austria

Summary

The central role of interleukin-13 in atopic dermatitis, a type 2 inflammatory disease, indicates that therapies should target this cytokine as specifically as possible. The selective anti-IL-13 antibody lebrikizumab was authorized by the EMA in November 2023. It can be used not only in adults but also in adolescents aged 12 and up. Lebrikizumab is administered every 2 weeks in the induction phase and then only every 4 weeks in the maintenance phase.

Atopic dermatitis (AD) is caused by an excessive form of type 2 immunity, in which IL-13 has been identified as the most important messenger substance among the various cytokines involved, such as interleukin (IL) 4, IL-13, and IL-31. An increased release of IL-13 but not of IL-4 was found in the skin of people with AD¹.

Targeted blockade of a pathogenetically relevant cytokine

Classical systemic therapies provide broad immunosuppression, with cyclosporine A being the only systemic immunosuppressant approved for the treatment of severe AD². The Janus kinase (JAK) inhibitors abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib block multiple cytokine signaling pathways, including IL-13, which is associated with good efficacy but a somewhat complex safety profile³. The JAK inhibitor-induced immunosuppression resulted in the EMA recommendation that this group of drugs should only be used in patients with risk factors, such as those with an advanced age (i.e., over 65 years of age), severe cardiovascular disease, who are smokers or former long-term smokers, and at increased risk of cancer, if no suitable treatment alternatives are available⁴.

Dupilumab, das erste zugelassene Biologikum zur Therapie der AD, hemmt die Signalwege von 2 Zytokinen (IL-4 und IL-13) über eine Blockade des gemeinsamen IL-4-Rezeptor- α^5 . Mit Tralokinumab gibt es ein seit 2021 zugelassenes weiteres Biologikum, das an ein anderes Epitop von IL-13 mit geringerer Affinität als Lebrikizumab bindet⁵, jedoch in Österreich nicht erstattet wird (Stand Mai 2024). Lebrikizumab ist ein neuer monoklonaler Antikörper, der selektiv und mit hoher Affinität an IL-13 bindet und die IL-13-Signalübertragung über den heterodimeren Rezeptorkomplex IL-4Ra/IL-13Ra1 hemmt, wodurch die nachgelagerte Wirkung von IL-13 neutralisiert wird. Lebrikizumab verhindert nicht die Bindung von IL-13 an seinen IL-13Ra2 oder Decoy-Rezeptor, was die Internalisierung von IL-13 in die Zelle und somit den Abbau ermöglicht^{5,6}.

In den Phase-3-Studien wurde gezeigt, dass Lebrikizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD eine schnelle klinische Wirksamkeit innerhalb von 16 Wochen aufweist (Abb.1a)⁷. Patienten, die den primären Endpunkt (EASI75) erreicht haben, wurden nach Woche 16 für weitere 36 Wochen zu einer Behandlung mit Lebrikizumab (250 mg Q2W bzw. Q4W) oder Placebo randomisiert⁸. Diese Daten zeigen eine anhaltende Wirkung des Antikörpers über 52 Wochen (Abb.1b), die auch in der Verlängerungsstudie ADJoin bis Woche 104 bei über 95% der Responder beibehalten wurde⁹. In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass das Ansprechen von Patienten mit atopischen Komorbiditäten gleich hoch war wie dies der Patienten ohne⁷. Lebrikizumab weist ein gutes Sicherheitsprofil auf. Die meisten beobachteten Nebenwirkungen, wie Konjunktivitis oder Nasopharyngitis, waren mild bis moderat und führten nicht zum Therapieabbruch^{7,8}.

Eine Netzwerk-Meta-Analyse ergab weiterhin, dass Lebrikizumab über einen Zeitraum von 16 Wochen eine mit Dupilumab vergleichbare Wirksamkeit aufweist und sowohl Tralokinumab als auch Baricitinib 4 mg und Abrocitinib 100 mg überlegen ist¹⁰.

Dupilumab, the first biologic approved for the treatment of AD, inhibits the signaling pathways of two cytokines (IL-4 and IL-13) by blocking the common IL-4 receptor α^5 . Tralokinumab, another biologic approved in 2021, binds to a different epitope of IL-13 with a lower affinity than lebrikizumab⁵, but its costs are not reimbursed in Austria (as of May 2024). Lebrikizumab is a new monoclonal antibody that binds selectively and with high affinity to IL-13 and inhibits IL-13 signaling via the heterodimeric receptor complex IL-4Ra/IL-13Ra1, thereby neutralizing the downstream effects of IL-13. Lebrikizumab does not prevent the binding of IL-13 to its IL-13Ra2 or a decoy receptor; therefore, this enables the internalization of IL-13 into the cell and thus its degradation^{5,6}.

In Phase 3 trials, lebrikizumab was shown to display rapid clinical efficacy in adults and adolescents aged 12 years and older with moderate to severe AD within 16 weeks (Fig.1a)⁷. After week 16, responders were re-randomized to lebrikizumab 250 mg Q2W or Q4W groups or given a placebo for another 36 weeks⁸. The data show lebrikizumab had a sustained effect after 52 weeks of treatment (Fig.1b) that was further maintained in over 95% of responders up to week 104 in the extension study ADJoin⁹. Results of a subgroup analysis show that the responses of patients with and without atopic comorbidities were comparable⁷. Lebrikizumab has an overall convincing safety profile. Most of the observed side effects, such as conjunctivitis or nasopharyngitis, were mild to moderate and did not lead to patients to discontinue their participation in the study^{7,8}.

A network meta-analysis also showed that, when taken over a 16-week period, the efficacy of lebrikizumab is comparable to that of dupilumab and is superior to that of tralokinumab, baricitinib (4 mg), and abrocitinib (100 mg)¹⁰.

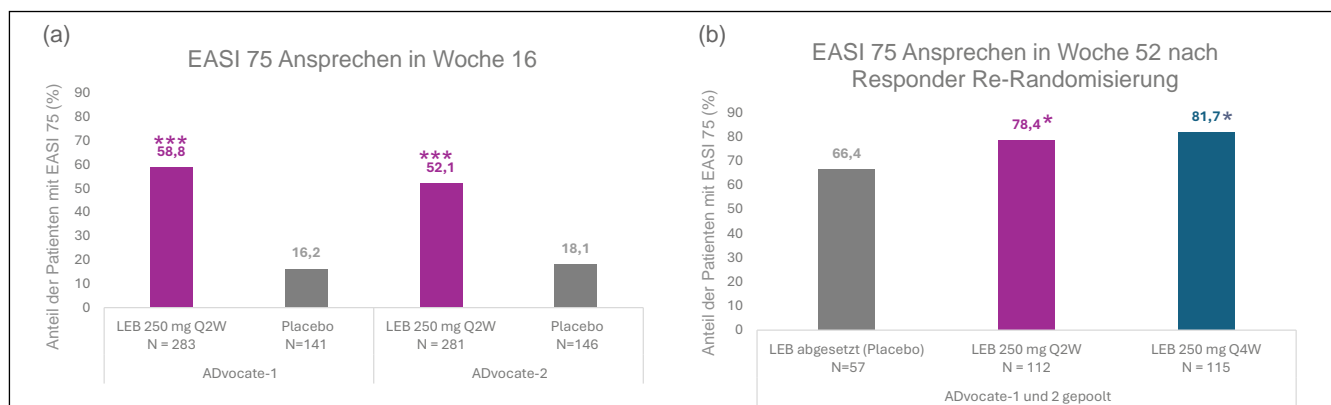


Abbildung 1: EASI 75 Ansprechen in Advocate 1 & 2 Woche 16 (a) und Woche 52 (b)^{6,8}:

(a) Patienten mit einer Reduktion des EASI um 75% von Baseline bis Woche 16. *** $p < 0,001$ vs. Placebo
 (b) Patienten, die in Woche 16 EASI 75 erreichten und in Woche 52 weiterhin EASI 75 aufwiesen. * $p < 0,05$ versus Placebo.
 N: Anzahl der Patienten; EASI: Eczema Area Severity Index; EASI75: 75% Verbesserung des EASI gegenüber dem Ausgangswert; LEB: Lebrikizumab; Q4W, alle 4 Wochen; Q2W, alle 2 Wochen

Figure 1: EASI 75 response in Advocate 1 & 2 week 16 (a) and week 52 (b)^{6,8}:

(a) Patients with a 75% reduction in EASI from baseline to week 16 *** $p < 0.001$ vs. placebo
 (b) Patients who achieved EASI 75 at week 16 and continued to have EASI 75 at week 52. * $p < 0.05$ versus placebo.
 N: number of patients; EASI: Eczema Area Severity Index; EASI75: 75% improvement in EASI from baseline; LEB: lebrikizumab; Q4W, every 4 weeks; Q2W, every 2 weeks

Effekt auf Pruritus und Schlaf

Die Zulassungsstudien zeigen im weiteren eine signifikante Verbesserung des Pruritus. So konnte dieser bei nahezu der Hälfte der Behandelten um mindestens 4 Punkte auf der Numerischen Rating Skala (0–10) verringert werden, was auch zu einer wesentlichen Verbesserung des Schlafes führte^{7,8}.

Anwendung

Lebrikizumab ist zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen (ab 40 kg Körpergewicht), die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Die empfohlene Lebrikizumab-Dosis ist 2 × 250 mg (500 mg) jeweils in Woche 0 und Woche 2, gefolgt von 1 × 250 mg alle 2 Wochen bis Woche 16 subkutan. Sobald das gewünschte klinische Ansprechen erreicht ist, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 250 mg alle 4 Wochen⁶.

Im Gegensatz zu anderen systemischen Therapien sind bei monoklonalen Antikörpern wie Lebrikizumab keine Laborkontrollen vor und während der Anwendung notwendig. Aufgrund des guten Sicherheitsprofils von Lebrikizumab sind auch keine besonderen Kontraindikationen zu beachten⁶. Lebrikizumab stellt durch seine Wirksamkeit und sein günstiges Sicherheitsprofil eine wichtige Bereicherung des Armamentariums der Dermatologen für die systemische Therapie der AD dar.

Korrespondenz: christine.bangert@meduniwien.ac.at

Finanzierung:

Medical Writing und Organisation eines Treffens der Autoren wurden unterstützt von Almirall GmbH.

Offenlegung etwaiger Interessenkonflikte:

CB war Berater und/oder erhielt Honorare für Vorträge und/oder nahm an klinischen Studien der folgenden Unternehmen teil: ALK, Almirall, AbbVie, Eli Lilly, Galderma, LEO Pharma, Menarini Pharma, Novartis, Pfizer und Sanofi Genzyme.

P-GS war Berater und/oder erhielt Honorare für Vorträge und/oder nahm an klinischen Studien der folgenden Unternehmen teil: Abbott, AbbVie, Actelion, ALK, Almirall, Amgen, Galderma, Gilead Science, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Maruho, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis und UCB. **GH** war Berater und/oder erhielt Honorare für Vorträge und/oder nahm an klinischen Studien der folgenden Unternehmen teil: AbbVie, Almirall, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer und Sanofi. **FL** hat Reisekosten von AbbVie, Almirall, Bayer, Celgene, Galderma, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Eli Lilly, Novartis, Pelpharma und Pfizer erhalten; Vortragshonorare von AbbVie, Almirall, Bayer Healthcare, Celgene, Eli Lilly, Galderma, Pelpharma, Vifor Pharma; Beirats- oder Beraterhonorare von Almirall, Celgene, Eli Lilly, Galderma, Menlo Therapeutics, Novartis, Pfizer, Trevi Therapeutics, und Vifor Pharma.

Effect on pruritus and sleep

The phase 3 trials demonstrated a significant improvement in pruritus. Almost half of treated patients reported a reduction in pruritus by at least four points on the Numerical Rating Scale (0-10), which consequently led to a significant improvement in sleep^{7,8}.

Dosing and usage

Lebrikizumab is approved for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and adolescents aged 12 years and up (weighing at least 40 kg) who are eligible for systemic therapy. The recommended dose of lebrikizumab is 500 mg (two 250-mg injections) at week 0 and week 2, followed by 250 mg administered subcutaneously every two weeks until week 16. Once the desired clinical response has been achieved, the recommended maintenance dose is 250 mg every four weeks⁶.

Unlike other systemic therapies, monoclonal antibodies such as lebrikizumab do not require laboratory tests before and during therapy. Due to the good safety profile of lebrikizumab, no particular contraindications need to be considered⁶. Due to its efficacy and favorable safety profile, lebrikizumab represents an important addition to the dermatologists' toolkit for systemically treating AD.

Correspondence: christine.bangert@meduniwien.ac.at

Funding:

Medical writing and the organization of an authors' meeting were supported by Almirall GmbH.

Disclosure of any conflicts of interest:

CB has been an advisor and/or received speakers' honoraria and/or participated in clinical trials run by the following companies: ALK, Almirall, AbbVie, Eli Lilly, Galderma, LEO Pharma, A. Menarini Pharma, Novartis, Pfizer, and Sanofi Genzyme. **P-GS** has been an advisor and/or received speakers' honoraria and/or participated in clinical trials run by the following companies: Abbott, AbbVie, Actelion, ALK, Almirall, Amgen, Galderma, Gilead Science, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Maruho, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, and UCB. **GH** has been an advisor and/or received speakers' honoraria and/or participated in clinical trials run by the following companies: AbbVie, Almirall, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, and Sanofi. **FL** has received travel support fees from AbbVie, Almirall, Bayer, Celgene, Galderma, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Eli Lilly, Novartis, Pelpharma, and Pfizer; lecture fees from AbbVie, Almirall, Bayer Healthcare, Celgene, Eli Lilly, Galderma, Pelpharma, Vifor Pharma; and advisory board or consultant fees from Almirall, Celgene, Eli Lilly, Galderma, Menlo Therapeutics, Novartis, Pfizer, Trevi Therapeutics, and Vifor Pharma.

Literatur

1. Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N., Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis, et al. *J Invest Dermatol.* 2019;139(7):1480–9.
2. Gelbard C, Hebert A. New and emerging trends in the treatment of atopic dermatitis. *Patient Prefer Adherence.* 2008;2:387–92
3. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M and O’Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16:843–62.
4. Janus kinase inhibitors (JAKi) – referral | European Medicines Agency (europa.eu)
5. Okragly A, Ryuzoji A, Wulur I, Daniels M, Van Horn RD, Patel CN, et al. Binding, neutralization and internalization of the interleukin-13 antibody, lebrikizumab. *Dermatol Ther.* 2023;13:1535–47.
6. Fachinformation Ebglyss® (Lebrikizumab). Stand November 2023.
7. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1080–91.
8. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, Serra-Baldrich E, Simpson E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol.* 2023;188(6):740–8
9. Guttman-Yassky, E. et al. Efficacy and safety of lebrikizumab is maintained to two years in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* 2023;7(6):s271.
10. Silverberg J, Bieber T, Paller A, Beck LA, Kamata M, Puig L, et al. Efficacy comparison of targeted systemic monotherapies including lebrikizumab for moderate-to severe atopic dermatitis: a network meta-analysis. Fall CDC; Las Vegas, USA; 19–22 October 2023.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10305>