

Biologinio vaisto *Mepolizumabo* poveikis gyvenimo kokybei ir plaučių funkcijai sergant sunkia eozinofiline astma: MUSCA tyrimo duomenys

EFFECTS OF BIOLOGIC DRUG MEPOLIZUMAB ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND LUNG FUNCTION IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA: MUSCA STUDY DATA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Ilgalaikio astmos gydymo tikslas – pasiekti simptomų kontrolę, sumažinti paūmėjimų riziką, bronchų obstrukciją ir su vartojamais vaistais susijusius nepageidaujamas reakcijas. Ne mažiau svarbu gerinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Sergančiųjų sunkia eozinofiline astma gyvenimo kokybės gerinimas priylgsta iššūkiui, nes eozinofilinei astmai būdingi pasikartojantys paūmėjimai, bloga ligos kontrolė, sparčiai blogėjanti plaučių funkcija, blogėjanti su sveikata susijusi gyvenimo kokybė. Pastebėta, kad, gydant mepolizumabu – anti-IL-5 monokloniniu antikūnu, – gyvenimo kokybė reikšmingai pagerėja, o pats gydymas saugus. Todėl šie rezultatai rodo, kad mepolizumabo pridėjimas prie standartinio astmos gydymo gali turėti reikšmingą teigiamą poveikį.

Reikšminiai žodžiai: sunki eozinofilinė astma, IL-5, anti-IL-5 monokloninis antikūnis, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė.

Summary. The long-term goals of asthma management are to achieve good symptom control, and to minimise any future risk of exacerbations, fixed airflow limitation, and side effects of treatment. Improving patients' health-related quality of life (HRQOL) is also important. Improving HRQOL is of particular interest in severe eosinophilic asthma, which is characterised by recurrent exacerbations, poor disease control, accelerated lung function decline, and decreased HRQOL. Mepolizumab – anti-IL-5 monoclonal antibody – was associated with significant improvements in HRQOL in patients with severe eosinophilic asthma, and had a safety profile similar to that of placebo. These results add to and support the use of mepolizumab as a favourable add-on treatment option to standard of care in patients with severe eosinophilic asthma.

Key words: severe eosinophilic asthma, IL-5, anti-IL-5 monoclonal antibody, health-related quality of life.

IVADAS

Visame pasaulyje astma serga apie 358 milijonai žmonių. Tinkamai gydant daugeliui jų astmos simptomus pavyksta kontroliuoti. Deja, nustatyta, kad 5–10 proc. sergančiųjų astma pasireiškia sunki ligos forma, jos simptomus kontroliuoti sunku, o astmos priepuoliai kartojasi netgi vartojant dideles vaistų dozes [1]. Ilgalaikio astmos gydymo tikslas – pasiekti simptomų kontrolę, sumažinti paūmėjimų riziką, bronchų obstrukciją ir su vartojamais vaistais susijusius nepageidaujamas reakcijas. Ne mažiau svarbu gerinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę [2]. Sergančiųjų sunkia eozinofiline astma gyvenimo kokybės gerinimas priylgsta iššūkiui. Biologinis vaistas mepolizumabas gali būti veiksmingas sergant sunkia eozinofiline astma, pasireiškiančia pasikartojančiais paūmėjimais, bloga simptomų kontrole, greitu plaučių funkcijos mažėjimu, kaip pridėtinis gydymas greta

simptomus slopinamųjų ir kontrolinių astmos gydymui skiriamų vaistų.

SUNKI ASTMA

Sunki astma – tai astma, kurią reikia gydyti didele inhaliuojamųjų kortikosteroidų (IKS) doze kartu su kitu simptomus kontroliuojamuoju vaistu ir (arba) sisteminio poveikio kortikosteroidais, norint išvengti nekontroliuojamos astmos, arba būklė išlieka nekontroliuojama, nepaisant skiriamo gydymo [6]. Sergantiems dažnai priskiriami ir tie pacientai, kurie ilgą laiką vartoja geriamuosius kortikosteroidus (GKS). Kai kuriems sunkia astma sergantiems pacientams randamas padidėjęs eozinofilų kiekis plaučiuose, sukeltas uždegimą, veikiantį kvėpavimo takus, todėl blogėja plaučių funkcija, dažnėja astmos priepuolių skaičius [3, 4]. Kadangi pagrindinis eozinofilų dauginimosi, aktyvinimo ir išgyvenimo bei eozinofilų judėjimo iš

kaulų čiulpų į plaučius mediatorius yra interleukinas 5 (IL-5) [4–7], jo slopinimas galėtų reikšmingai pagerinti sergančiojo būklę, o kartu ir su gyvenimo kokybe susijusią sveikatą.

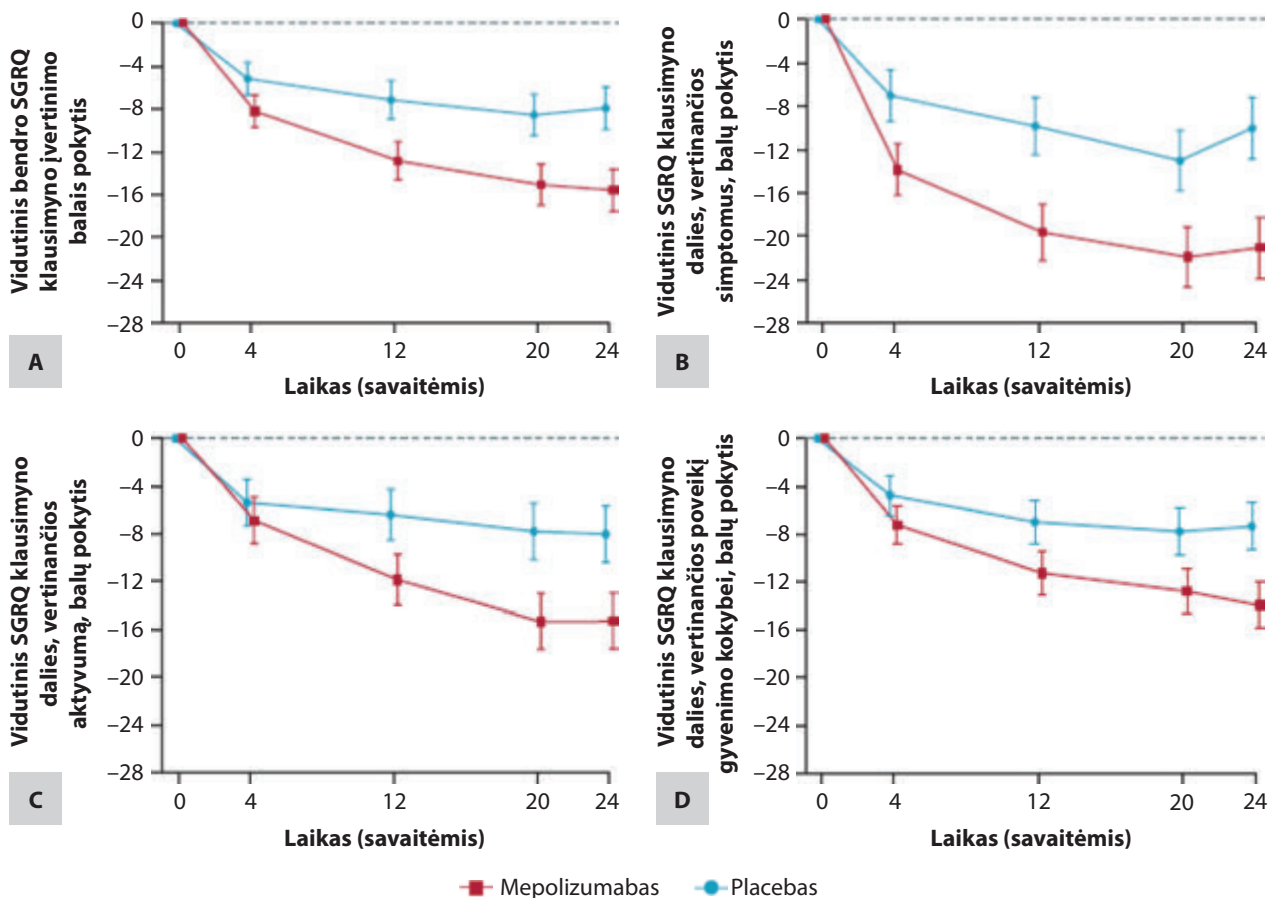
MUSCA TYRIMAS

Atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, paralelinių grupių, daugiacentris, 3b fazės klinikinis tyrimas MUSCA (angl. *Mepolizumab* *adj* *Un*ctive *ther*apy in subjects with *Se*vere *e*osinophilic *A*sthma, liet. pagalbinis sunkios eozinofilinės astmos gydymas mepolizumabu) [8], kuriame vertintas biologinio vaisto *Mepolizumabo*®) – IL-5 slopintojo-veiksmingumas ir saugumas.

Tyrimas MUSCA vykdytas 146 ligoninėse ir tyrimų centruose 19 valstybių visame pasaulyje, įskaitant Argentiją, Belgiją, Bulgariją, Kanadą, Čekiją, Estiją, Prancūziją, Vokietiją, Graikiją, Italiją, Nyderlandus, Norvegiją, Peru, Rusijos Federaciją, Slovakiją, Ispaniją, Ukrainą, Jungtinę Karalystę ir Jungtines Amerikos Valstijas. Tyrime dalyvavo ne jaunesni kaip 12 metų asmenys (n = 551), sergantys sunkia eozinofiline astma, per pastaruosius metus iki įtraukimo į tyrimą

patyrę ne mažiau du astmos paūmėjimus, nepaisant nuolatinio didelių dozių inhaliuojamųjų kortikosteroidų vartojimo kartu su kitais kontroliniais vaistais. Į tyrimą neįtraukti rūkantys asmenys arba anksčiau bent 10 penkmečių rūkę asmenys. Tiriamieji atsitiktine tvarka (1:1) buvo suskirstyti į placebo arba 100 mg mepolizumabo grupes, leidžiant po oda placebo arba tiriamąjį vaistinį preparatą kas keturias savaites iki bendros 24 savaičių gydymo trukmės. Tyrimo metu papildomai prie skiriamo astmos gydymo buvo skiriamas mepolizumabas 274 tiriamiesiems, placebo – 277.

Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo gyvenimo kokybės vertinimas balais pagal SGRQ po 24 gydymo mepolizumabu savaičių [1]; pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys (vertintos 24 gydymo mepolizumabu savaitę) – plaučių funkcijos pokytis, vertinant forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (angl. *F*orced *E*xpiratory *V*olume in 1st second, FEV₁) prieš inhaliuojant bronchus plečiamuosius vaistus; tiriamųjų skaičius, kuris pagal SGRQ turėjo gerą atsaką į skiriamą gydymą (≥4 balų pokytis lyginant su pradiniu SGRQ įverčiu); vidutinis penkių dalių Astmos kontrolės klausimyno (angl. *A*sthma *C*ontrol *Q*uestionnaire-5; ACQ-5) balų



1 pav. Šv. Jurgio Kvėpavimo klausimyno vertinimas balais kiekvieno vizito metu [8]

Paveiksle pateikiami koreguoti vidutiniai pokyčiai (95 proc. pasikliautinis intervalas, PI) lyginant su pradiniu: A) bendras SGRQ balas; B) Klausimyno dalies, vertinančios simptomus, balas; C) Klausimyno dalies, vertinančios aktyvumą, balas; D) Klausimyno dalies, vertinančios poveikį gyvenimo kokybei, balas. Santrumpos: SGRQ – švento Jurgio kvėpavimo klausimynas (angl. St. Georges Respiratory Questionnaire)

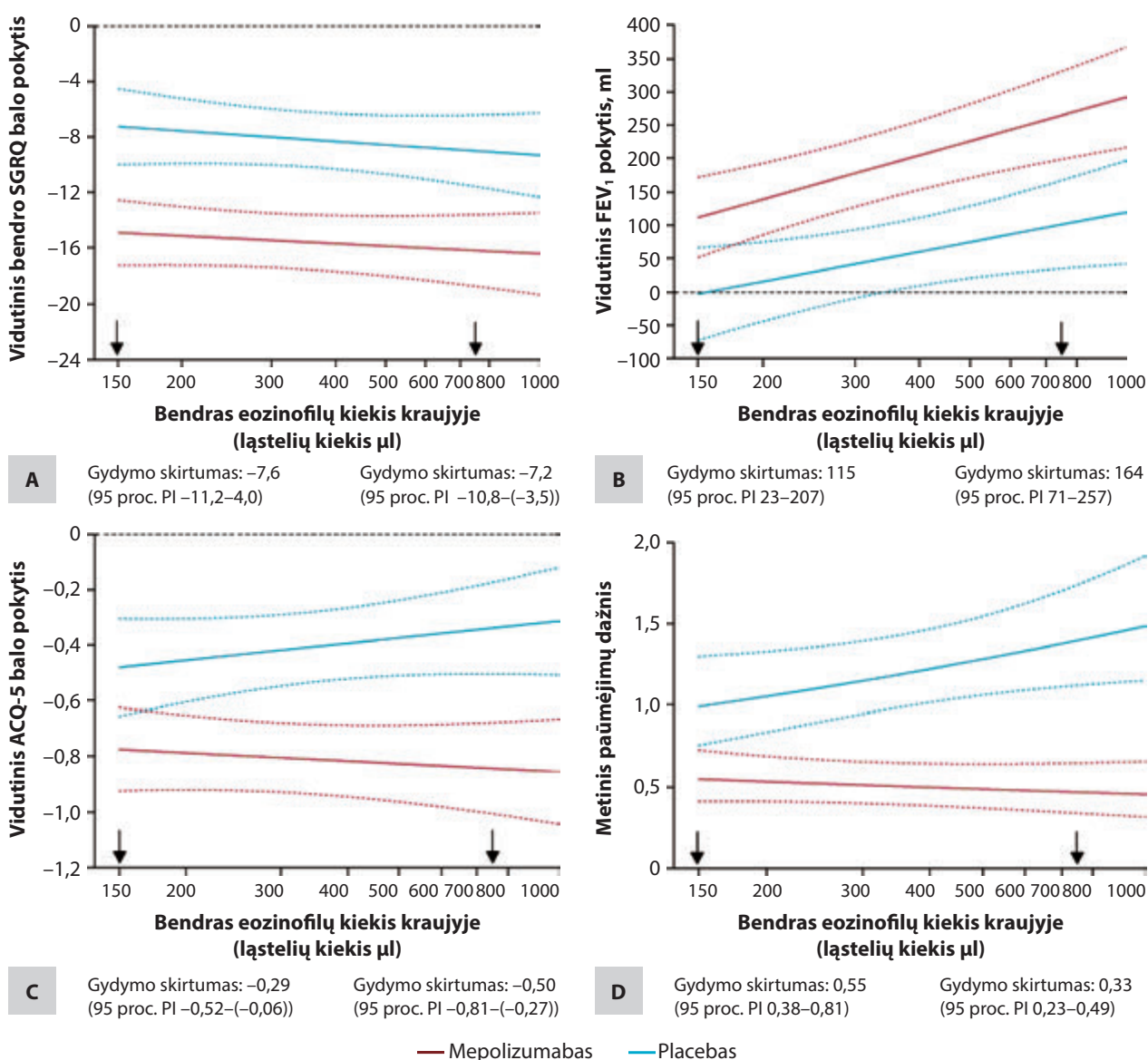
Farmakoterapija

pokytis. Ne mažiau svarbus buvo ir saugumo profilio vertinimas.

Tyrimas MUSCA – tai pirmas klinikinis tyrimas suplanuotas taip, kad pirmiausiai būtų įvertintas mepolizumabo poveikis su liga susijusiai gyvenimo kokybei sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams. Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė vertinta naudojant Šv. Jurgio Kvėpavimo klausimyną (angl. *the St. Georges Respiratory Questionnaire* (SGRQ)). Pateikus keletą SGRQ klausimų, į kuriuos pacientai turėjo atsakyti savarankiškai, nustatyta, kokią įtaką paciento astmos

simptomai daro kasdienei veiklai, pav., vaikščiojimui, namų ruošai, ėjimui į parduotuves, sodininkystei arba lengvam fiziniam krūviui, ar sunki astma trukdo jiems užsiimti veikla, kuria jie kitais atvejais galėtų užsiimti.

Analizuotant MUSCA tyrimo rezultatus, nustatyta, kad gyvenimo kokybė pagal SGRQ po 24 gydymo savaitių (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo įvertinta 7,7 balo geriau už pradinę, palyginus su placebo grupe ($p = 0,001$), – beveik dukart daugiau už apibrėžtą kliniškai reikšmingą 4,0 balų arba didesnę skirtumą (1 pav. A–D). Plaučių funkcijos (pirmoji



2 pav. MUSCA tyrimo vertinamųjų baigčių pokyčiai lyginant su pradiniais duomenimis [8]

Duomenys pateikiami kaip koreguotos prognozuojamų pokyčių vidutinės reikšmės (95 proc. PI) lyginant su pradiniais duomenimis: A) bendras SGRQ balas; B) FEV₁ reikšmė prieš bronchus plečiamųjų vaistų inhaliaciją; C) bendras ACQ-5 balas; D) prognozuojamas vidutinis metinis astmos paūmėjimų dažnis (95 proc. PI) – pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje.

Ištisinės linijos rodo numatomus vidutinius pokyčius nuo pradinio lygio, taškinės linijos – 95 proc. PI viršutinę ir apatinę ribas. Gydomo skirtumai nustatyti 150 ir 750 ląstelių viename μL intervale.

Santrumpos: ACQ-5 – vidutinis 5 dalių Astmos kontrolės klausimyno (angl. *Asthma Control Questionnaire-5*); FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1st second*); PI – pasikliautinis intervalas; SGRQ – Šv. Jurgio Kvėpavimo klausimynas (angl. *St. Georges Respiratory Questionnaire*).

antrinė vertinamoji baigtis), įvertintos pagal FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus, pagerėjimas 24-ąją gydymo savaitę buvo 120 ml (p = 0,001) didesnis nei vartojant placebą (kliniškai ir statistiškai reikšmingas pagerėjimas). FEV₁ ir SGRQ balai buvo vertinami tyrimo metu ir pagerėjimas, kuris išliko visą 24 savaitių tiriamąjį laikotarpį, buvo pastebėtas jau per pirmąsias keturias gydymo mepolizumabu savaites (2 pav. A, B). Naudojant ACQ-5, nustatytas reikšmingas astmos kontrolės pagerėjimas (papildoma antrinė vertinamoji baigtis) 0,40 vieneto gydymo mepolizumabu grupėje, palyginus su rezultatais gautais vartojant placebą (p < 0,001) (2 pav. C). Tyrimo metu pastebėta, kad gydant mepolizumabu, pasiekiamas greitas ir išliekantis su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas [8].

Taip pat nustatyta, kad vidutinis metinis kliniškai reikšmingų astmos paūmėjimų skaičius sumažėjo 58 proc., paūmėjimų, dėl kurių teko apsilankyti skubiosios pagalbos skyriuje arba gydytis ligoninėje skaičius, kuris mepolizumabu gydytų žmonių grupėje – 68 proc., palyginus su placebo grupe [8] (2 pav. D). Šie duomenys yra panašūs į registracinio III fazės tyrimo MENSA analogiškus duomenis [10].

Be to, buvo įvertintas saugumas: MUSCA tyrimo metu gauti gydymo mepolizumabu saugumo duomenys atitiko duomenis, pateiktus *Nucala* preparato registraciniuose dokumentuose [8, 9]. Dažniausiai MUSCA tyrimo metu fiksuotos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas ir nazofaringitas. Sisteminių ir lokalių dūrio vietos nepageidaujamų reakcijų skaičius buvo panašus tiek skiriant papildomai placebą, tiek mepolizumabą. Tyrimo metu mirčių neužfiksuota. Todėl vaistas laikomas saugiu.

KORTIKOSTEROIDŲ DOZĖS MAŽINIMAS

Pradėjus gydymą mepolizumabu (*Nucala*®), sisteminio poveikio arba inhaliuojamųjų kortikosteroidų (IKS) vartojimo staiga nutraukti negalima. Kortikosteroidų dozės, jeigu galima, reikia mažinti palaipsniui, prižiūrint gydytojui. Kortikosteroidų dozės sumažinimas gali būti susijęs su sisteminiais nutraukimo simptomais ir (arba) būklių, kurios anksčiau buvo nuslopintos sisteminiais kortikosteroidais, pasireiškimu.

Nucala negalima gydyti ūminių astmos simptomų, astmos paūmėjimo arba ūminio bronchų spazmo.

APIE NUCALA®

Nucala® yra pirmasis biologinis vaistas, kuris priklauso IL-5 slopinamųjų vaistų grupei. Vaistas buvo specialiai sukurtas gydyti sunkia astma sergančius pacientus, kurių būklė yra susijusi su eozinofilų su-

keltu uždegimu. *Nucala*® prisijungia prie signalinio baltymo IL-5 ir neleidžia jam prisijungti prie eozinofilų paviršiuje esančių receptorių. Dėl IL-5 prisijungimo slopinimo mažėja eozinofilų koncentracija kraujyje, audiniuose ir skrepliuose. Tačiau mepolizumabo veikimo mechanizmas sergant astmą nepakankamai ištirtas.

Nucala (100 mg mepolizumabo fiksuotosios dozės injekcija po oda) yra registruotas vaistas Europos Sąjungoje pacientų, kuriems diagnozuota sunki atspari eozinofilinė astma, papildomam gydymui.

APIBENDRINIMAS

MUSCA tyrimo duomenimis, gydymas *Nucala*® (mepolizumabu), palyginus su placebo, kliniškai ir statistiškai reikšmingai pagerina sunkia astma sergančių pacientų, kurių ligą sukėlė eozinofilinis uždegimas, su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir plaučių funkciją, suretino metinį astmos paūmėjimų dažnį. Šie duomenys apie pirmąjį šios grupės biologinį vaistą buvo gauti gydant pacientus, jau vartojusius įprastos priežiūros vaistus. Mepolizumabo saugumas panašus į placebo, todėl *Nucala*® saugu skirti papildomam sunkios eozinofilinės astmos gydymui.

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „GlaxoSmithKline Lietuva“



LT/NLA/0019/17, paruošta 2017 09

LITERATŪRA

1. **Chung KF et al.** International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014;43:343–73.
2. **Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM et al.** A self-complete measure for chronic airflow limitation - the St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145:1321–27.
3. **Rothenberg ME.** Eosinophilia. *N Engl J Med*, 1998;338:1592–1600.
4. **Malinovschi A et al.** Exhaled nitric oxide and blood eosinophils independently associate with wheeze and asthma events in NHANES subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;132:821–27.
5. **Lopez AF et al.** Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med*, 1988; 167:219–24.
6. **Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS.** Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2013;13:9–22.
7. **Kouro T, Takatsu T.** IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol*, 2009; 21:1303–09.
8. **Chupp GL, Bradford ES, Albers FC et al.** Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*, published online April 5, 2017.
9. **Nucala SmPC, 2016.**
10. **Ortega HG et al.** Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014; 371:1198–07.