

УДК 616.248

К ВОПРОСУ ВЫБОРА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ильина Н.И.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

Ключевые слова: бронхиальная астма, таргетная терапия, моноклональные антитела, ИЛ-5, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, мета-анализ, кохрановский обзор

В статье представлены результаты непрямого сравнения исследований эффективности анти-ИЛ-5-терапии при тяжелой эозинофильной астме на основании мета-анализа плацебо-контролируемых исследований и кохрановского обзора.

Таргетная терапия моноклональными антителами в настоящее время активно позиционируется для лечения тяжелой бронхиальной астмы (БА).

Наибольший практический опыт в лечении пациентов с аллергической БА накоплен при применении омализумаба (рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления 1-го типа). Одним из ключевых цитокинов тяжелой БА является интерлейкин-5 (ИЛ-5), высвобождаемый Th2-клетками. ИЛ-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует их и увеличивает их выживаемость.

Для лечения больных тяжелой эозинофильной астмой разработаны три биологических препарата, действие которых направлено на блокаду ИЛ-5. Меполизумаб [1] и реслизумаб [2] являются моноклональными антителами к ИЛ-5, тогда как бенрализумаб (в настоящее время не зарегистрированный в России) связывается с субъединицей рецептора к ИЛ-5.

В рандомизированных контролируемых исследованиях все три препарата статистически значимо снижали частоту обострений тяжелой эозинофильной БА в сравнении с плацебо [3–8].

Какой препарат выбрать, какова «ниша» каждого препарата в лечении тяжелой эозинофильной астмы? Данные вопросы являются весьма важными для клиницистов. Как правило, ответ на данные вопросы мы получаем в результате сравнительных клини-

ческих исследований, но прямого сравнительного исследования антагонистов ИЛ-5 не проводилось.

Особый интерес вызывают недавно опубликованные работы: мета-анализ плацебо-контролируемых исследований этих препаратов [9] и кохрановский обзор [10], которые подтвердили их общую эффективность при добавлении к стандартной терапии при тяжелой эозинофильной астме при недостаточном контроле заболевания.

В обоих обзорах подчеркивалось влияние на результат исходного содержания эозинофилов в периферической крови, однако это оценивалось в рамках отдельной подгруппы. Непрямого сравнения клинических исходов разных видов анти-ИЛ-5-терапии в зависимости от исходного уровня эозинофилов при подготовке обзоров не выполнялось. Тем не менее такое сравнение может иметь клиническое значение, поскольку уровень эозинофилов напрямую коррелирует с клиническими исходами для каждого из трех препаратов [5, 7, 11].

В сентябре 2018 г. в журнале *Journal of Allergy and Clinical Immunology* были опубликованы результаты непрямого сравнения антагонистов ИЛ-5, в котором участники исследований были сопоставлены по исходному уровню эозинофилов крови и уровню контроля БА согласно опроснику по контролю над астмой (ACQ, *Asthma Control Questionnaire*). В обзор вошло 10 публикаций, включавших данные 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациентов ≥ 12 лет [4, 6–8, 11–14] и 2 мета-анализов [15, 16].

Основным источником данных был недавний кохрановский обзор, включавший публикации до

Адрес для корреспонденции

Ильина Наталья Ивановна

115522 Москва, Каширское ш., д. 24

E-mail: instimmun@yandex.ru

Примечание. Меполизумаб и реслизумаб зарегистрированы в России для применения у больных тяжелой эозинофильной БА в возрасте 18 лет и старше.

марта 2017 г. [10]. Дополнительно авторы провели поиск материалов, опубликованных в период с марта 2017 по январь 2018 г. В обзор включались только популяции пациентов, получавших дозы препаратов, лицензированные для клинического применения (меполизумаб — 100 мг подкожно каждые 4 нед; реслизумаб — 3 мг/кг внутривенно каждые 4 нед; бенрализумаб — 30 мг подкожно каждые 4 нед с переходом на 1 раз в 8 нед после первых трех введений). Оценивались следующие исходы (конечные точки):

- Общая частота клинически значимых обострений БА, критериями которых считались госпитализация, визит в отделение неотложной помощи или терапия системными глюкокортикостероидами. Для больных, постоянно получавших пероральные глюкокортикостероиды, критерием обострения считалось увеличение их дозы в 2 и более раз.

- Частота обострений, потребовавших госпитализации или визита в отделение неотложной помощи.

- Изменение уровня контроля БА по опроснику АСQ (любая версия).

- Изменение от исходного значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФV_1$) до пробы с бронходилататором.

До проведения сравнительного анализа участники исследований были разделены на подгруппы в зависимости от исходного содержания эозинофилов в периферической крови. Пороговые значения основывались на критериях включения пациентов в исследования меполизумаба, реслизумаба и бенрализумаба (≥ 150 , ≥ 300 и ≥ 400 клеток на 1 мкл соответственно). Поскольку исследования реслизумаба и бенрализумаба включали больных с $АСQ \geq 1,5$, из исследований меполизумаба были выбраны только

индивидуальные данные пациентов, соответствовавших этому критерию.

Непрямое сравнение эффектов терапии выполнялось по методике *Bucher, 1997* [17, 18]. Эта методика предполагает оценку влияния каждого из препаратов на исходы относительно общего контроля, чаще всего плацебо (см. рисунок). С учетом того, что для каждого антагониста ИЛ-5 было выполнено несколько исследований, для расчета показателей, которые сравнивались по каждой из конечных точек, выполнялся мета-анализ с использованием модели фиксированных и рандомных эффектов [19]. Кроме того, проводилось ранжирование вариантов терапии по размеру эффекта для каждой конечной точки [20].

Результаты

1. Частота обострений

Все препараты снижали частоту клинически значимых обострений тяжелой эозинофильной БА по сравнению с плацебо. Этот эффект не зависел от выбранного порогового значения уровня эозинофилов крови.

Сравнение меполизумаба и реслизумаба было возможным у пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови ≥ 400 клеток/мкл (критерий включения в исследования реслизумаба). В этой подгруппе меполизумаб снижал частоту клинически значимых обострений на 45% в сравнении с реслизумабом ($p < 0,007$; см. рисунок).

Сравнение меполизумаба и бенрализумаба проводилось во всех подгруппах. В сравнении с бенрализумабом меполизумаб снижал частоту клинически значимых обострений на 34–45% (все $p < 0,05$; см. рисунок).

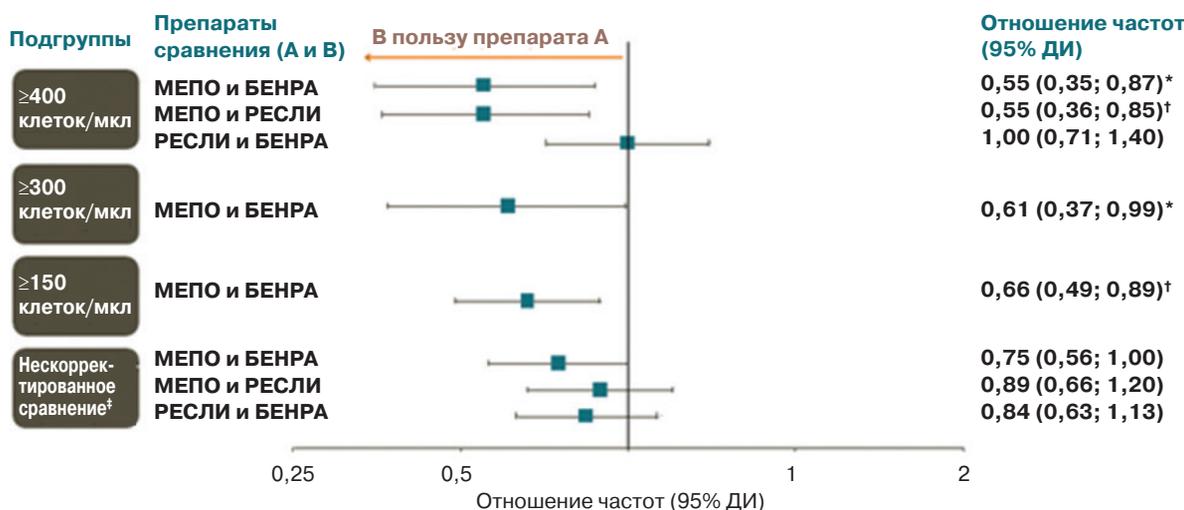


Рисунок. Непрямое сравнение антагонистов ИЛ-5 по влиянию на частоту клинически значимых обострений в зависимости от исходного уровня эозинофилов крови. Адаптировано из: Busse W. et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2018; Sep 8 [Epub ahead of print]. * $p < 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ данные не скорректированы по исходному уровню эозинофилов крови, показателю АСQ и исходной частоте обострений.

МЕПО – меполизумаб; РЕСЛИ – реслизумаб; БЕНРА – бенрализумаб; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Сравнение реслизумаба и бенрализумаба не показало статистически значимых различий.

В исследованиях бенрализумаба были получены данные для пациентов с пороговым уровнем эозинофилов крови ≥ 450 клеток/мкл. Эти данные были включены в подгруппу « ≥ 400 клеток/мкл».

В сравнении с плацебо только меполизумаб и реслизумаб снижали частоту отдельно взятых обострений, сопровождавшихся визитом в отделение неотложной помощи или госпитализацией. Тем не менее статистически значимые различия между любыми двумя препаратами в любой анализируемой подгруппе отсутствовали.

В ходе присвоения ранга каждому из вариантов терапии в отношении влияния на частоту всех клинически значимых обострений самый высокий ранг получил меполизумаб, далее — реслизумаб, далее — бенрализумаб. Для обострений, сопровождающихся визитом в отделение неотложной помощи или госпитализацией, реслизумаб получил более высокий ранг, чем меполизумаб.

2. Контроль астмы по опроснику ACQ

Все виды терапии улучшали контроль БА по сравнению с плацебо вне зависимости от выбранного порогового значения уровня эозинофилов крови.

У пациентов с исходным содержанием эозинофилов ≥ 400 клеток/мкл меполизумаб снижал среднее значение суммы баллов опросника ACQ в большей степени, чем реслизумаб (различие средних значений [95% ДИ]: $-0,39$ [$-0,66$; $-0,12$]; $p=0,004$) и бенрализумаб ($-0,36$ [$-0,66$; $-0,05$]; $p=0,023$). Статистически значимых различий между терапией реслизумабом и бенрализумабом не отмечалось.

У пациентов с исходным содержанием эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 клеток/мкл было возможным только сравнение меполизумаба и бенрализумаба. В обеих группах меполизумаб оказал статистически значимо больший эффект (различие средних значений баллов опросника ACQ: $-0,33$ [$-0,54$; $-0,11$]; $p=0,003$ и $-0,4$ [$-0,76$; $-0,03$]; $p=0,035$ соответственно).

При ранжировании вариантов терапии в отношении влияния на контроль БА самый высокий ранг получил меполизумаб, на втором месте оказался бенрализумаб, на третьем — реслизумаб.

3. Функция легких

Все препараты в ходе терапии улучшали функцию легких по сравнению с плацебо. Различий между меполизумабом и бенрализумабом не отмечалось вне зависимости от исходного уровня эозинофилов крови. У пациентов с исходным содержанием эозинофилов ≥ 400 клеток/мкл терапия бенрализумабом приводила к большему увеличению ОФВ₁ от исходных значений, чем терапия реслизумабом (различие средних значений $0,11$ л [$0,01$ – $0,2$]; $p=0,025$). Это увеличение можно считать клинически значимым.

Для пациентов с исходным содержанием эозинофилов ≥ 400 клеток/мкл самый высокий ранг в отношении влияния на функцию легких имел бенрализумаб, за ним следовал меполизумаб, на последнем месте оказался реслизумаб.

В отсутствие прямых сравнительных исследований данные непрямых сравнений позволяют специалисту сделать выбор между разными вариантами терапии. Кроме того, методика непрямых сравнений позволяет сопоставить между собой не два, а большее количество препаратов и ранжировать их эффективность в отношении клинически значимых конечных точек. Следует отметить, что их доказательная база ниже, чем у прямых сравнительных рандомизированных контролируемых исследований. Неоднородность исследований, включенных в анализ, может стать источником систематической ошибки. Авторы настоящего исследования подчеркивают, что различия между эффектами разных антагонистов ИЛ-5 стало возможным выявить только при сопоставлении популяций по исходному уровню эозинофилов и контролю БА.

Возможным ограничением могла стать и разная продолжительность исследований — от 15 до 56 нед. Однако авторы определили, что в оцениваемых исследованиях различия между активной терапией и плацебо оставались стабильными примерно с 16-й недели лечения. При комбинировании исследований разной продолжительности их гетерогенность также была низкой. Таким образом, результаты настоящего анализа позволяют предположить, что терапия меполизумабом в большей степени снижает частоту обострений и улучшает контроль БА, чем терапия реслизумабом или бенрализумабом.

Источник: Busse W. et al. *Anti-IL5 treatments in severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison*//*Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2018; Sep 8 [Epub ahead of print].

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Автор заявляет, что она не имеет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t= Дата обращения: 26.10.2018 [Instructions for the medical use of the drug Nukala. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t=. Date of the application 26.10.2018 (In Russ.)].
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синкейпо. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=. Дата обращения: 26.10.2018 [In-

- structions for the medical use of the drug Sinkero. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=. Date of the application 26.10.2018 (In Russ.).
- Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4:549-556.
 - Ortega HG. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-1207.
 - Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene N et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380:651-659.
 - Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3:355-366.
 - Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomized, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:2115-2127.
 - FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:2128-2141.
 - Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:129-138.
 - Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD010834.
 - Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1125-1132.
 - Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM 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 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:390-400.
 - Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest.* 2016;150:789-798.
 - Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest.* 2016;150:799-810.
 - FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6:51-64.
 - Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;43:39-45.
 - Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:683-691.
 - Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. М., 2017 [Guidelines for conducting indirect comparisons of drugs. FSBI «TsEKKMP» of the Ministry of Health of Russia. M., 2017 (In Russ.)].
 - DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-188.
 - Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol.* 2015;15:58.

Статья поступила 15.01.2019 г., принята к печати 30.01.2019 г.
Рекомендована к публикации О.М. Курбачёвой

Информационная страница

Ильина Наталья Ивановна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, главный врач, зам. директора по лечебной работе, доктор медицинских наук, профессор.

Дополнительные утверждения

Автор согласна на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

AN ISSUE OF SELECTING OF IMMUNOBIOLOGICAL THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

Irina N.I.

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia

Key words: bronchial asthma, target therapy, monoclonal antibodies, IL-5, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, network meta-analysis, Cochrane review

The results of indirect treatment comparison of the efficacy of anti-IL-5 pathway therapies in severe eosinophilic asthma on the basis of network meta-analysis and Cochrane review are presented in the article.