



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype

F.C. Sciurba,¹ G.J. Criner,² S.A. Christenson,³ F.J. Martinez,⁴ A. Papi,⁵ N. Roche,⁶
J. Bourbeau,⁷ S. Korn,⁸ M. Bafadhel,⁹ M.L.K. Han,¹⁰ S. Kolterer,¹¹ K. Miller,¹²
D. Mouneimne,¹³ J. Fletcher,¹³ B. Mayer,¹⁴ J. Min,¹⁵ and I.D. Pavord,¹⁶
for the MATINEE Study Investigators*

MODERATÖR: DOÇ. DR. DANE EDİGER

HAZIRLAYAN: ARAŞ. GÖR. DR. HATİCE KORU



SUNUM PLANI

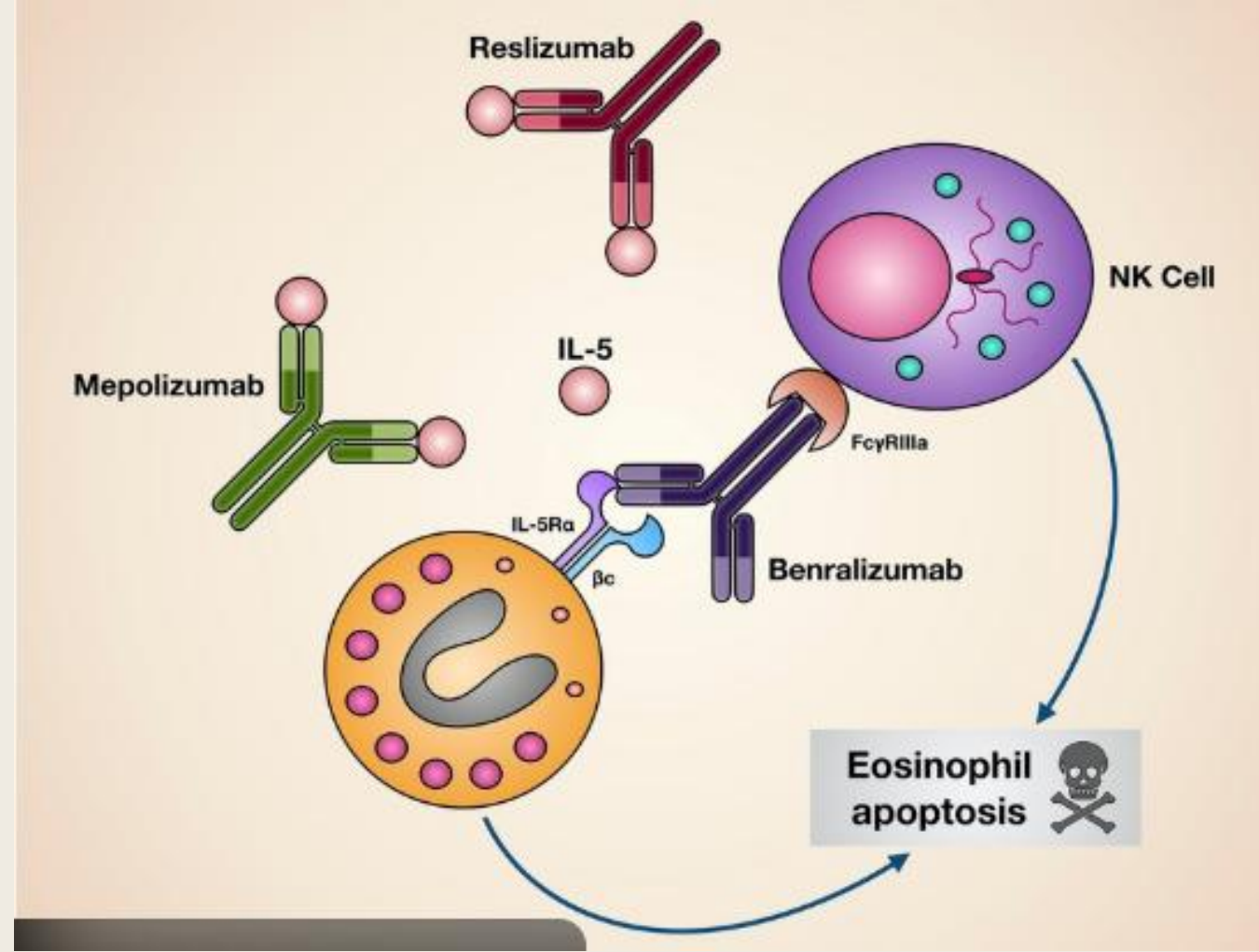
- GİRİŞ
- YÖNTEM
- BULGULAR
- SONUÇLAR
- TARTIŞMA

Inset 1: Biologic agents for poorly controlled severe asthma

Agent name	Molecular target(s)	Selection criteria [‡]
Omalizumab	IgE	Elevated IgE; improved efficacy in patients with eosinophilia or high FeNO
Dupilumab	IL-4 receptor (IL-4, IL-13)	Peripheral eosinophilia; improved efficacy in patients with high FeNO
Mepolizumab	IL-5	Peripheral eosinophilia
Benralizumab	IL-5 receptor (IL-5)	Peripheral eosinophilia
Reslizumab	IL-5	Peripheral eosinophilia
Tezepelumab	Thymic stromal lymphopoietin	No specific selection criteria; improved efficacy in patients with peripheral eosinophilia or high FeNO

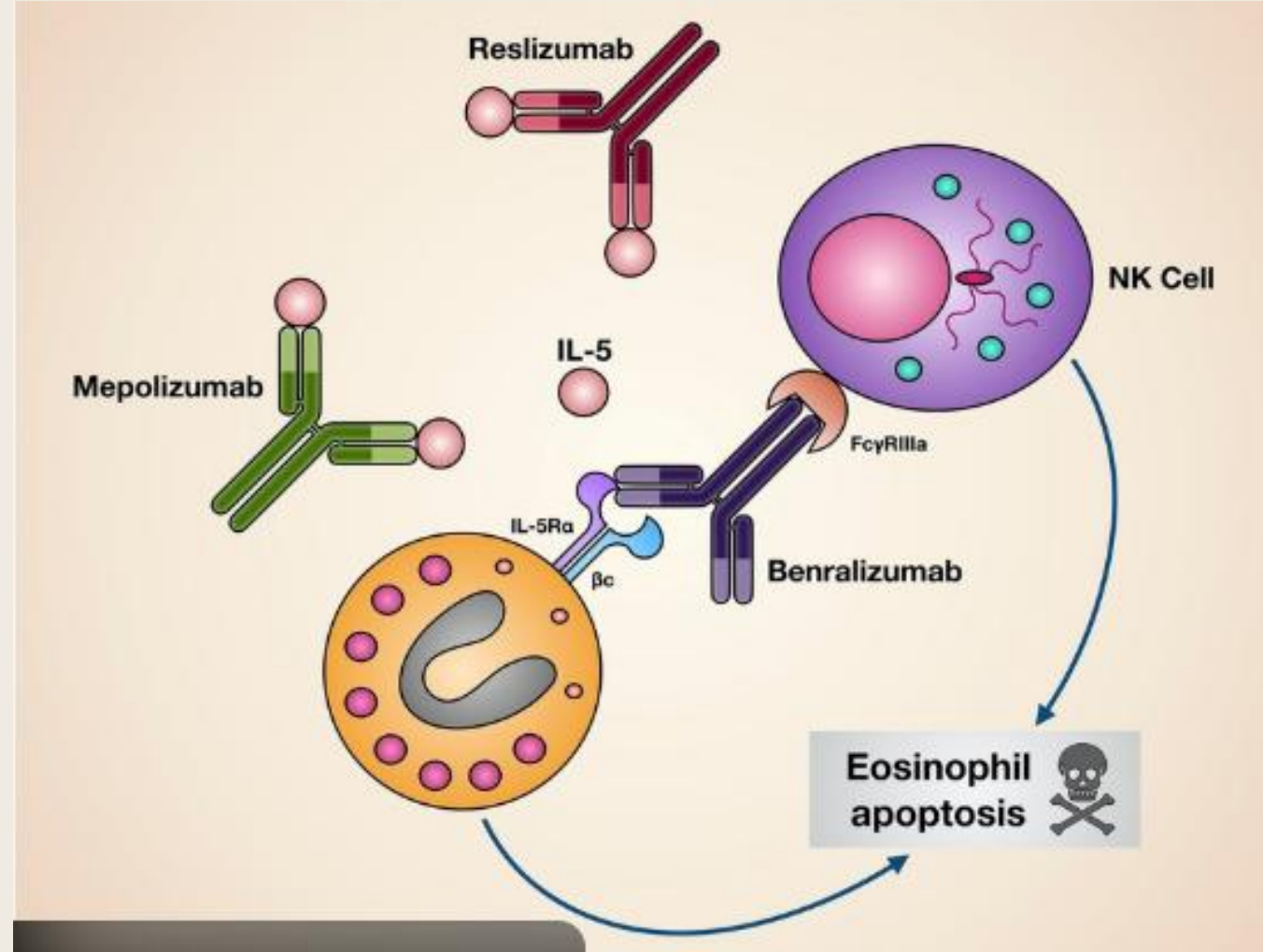
MEPOLİZUMAB

- Mepolizumab, bir **monoklonal antikordur** ve hedefi **IL-5** adlı sitokindir.
- IL-5, özellikle eozinofil üretimi, olgunlaşması, dokulara göçü ve hayatta kalmasında anahtar rol oynar.
- Mepolizumab IL-5'e bağlanır, bu sayede IL-5'in eozinofil yüzeyindeki IL-5 reseptörüne (IL-5R α) bağlanmasını engeller.
- Bu engelleme sonucunda eozinofillerin aktivasyonu, çoğalması, dokuya göçü ve yaşamı azalır.



RESLİZUMAB

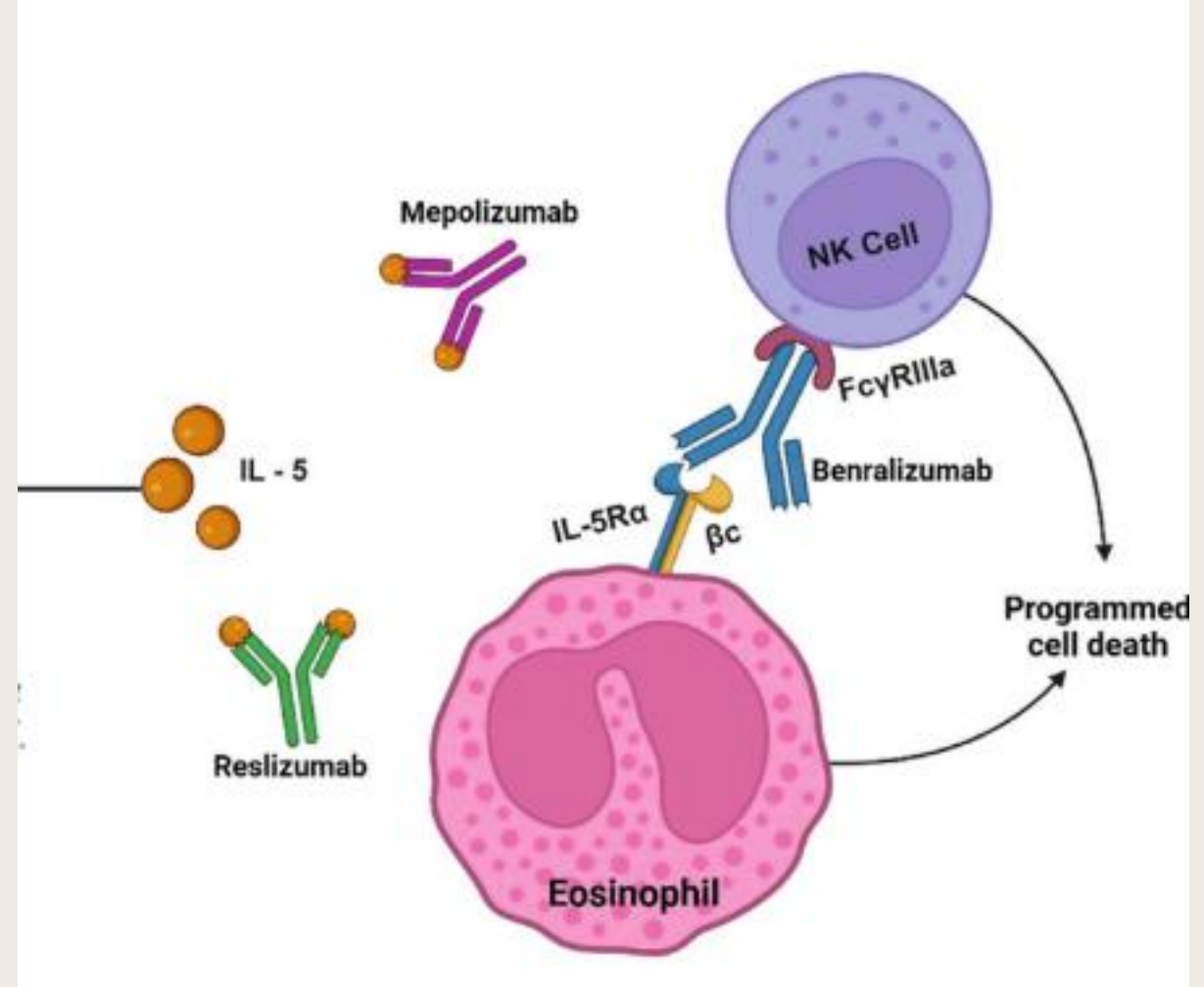
- Reslizumab, insan **interlökin-5 (IL-5)** sitokinine yüksek afiniteyle bağlanan bir monoklonal antikordur.
- IL-5, eozinofil hücresinin üretimi, olgunlaşması, dokulara göçü, aktivasyonu ve hayatta kalmasında kritik bir rol oynar.



BENRALİZUMAB

1.Hedef reseptör bağlanması

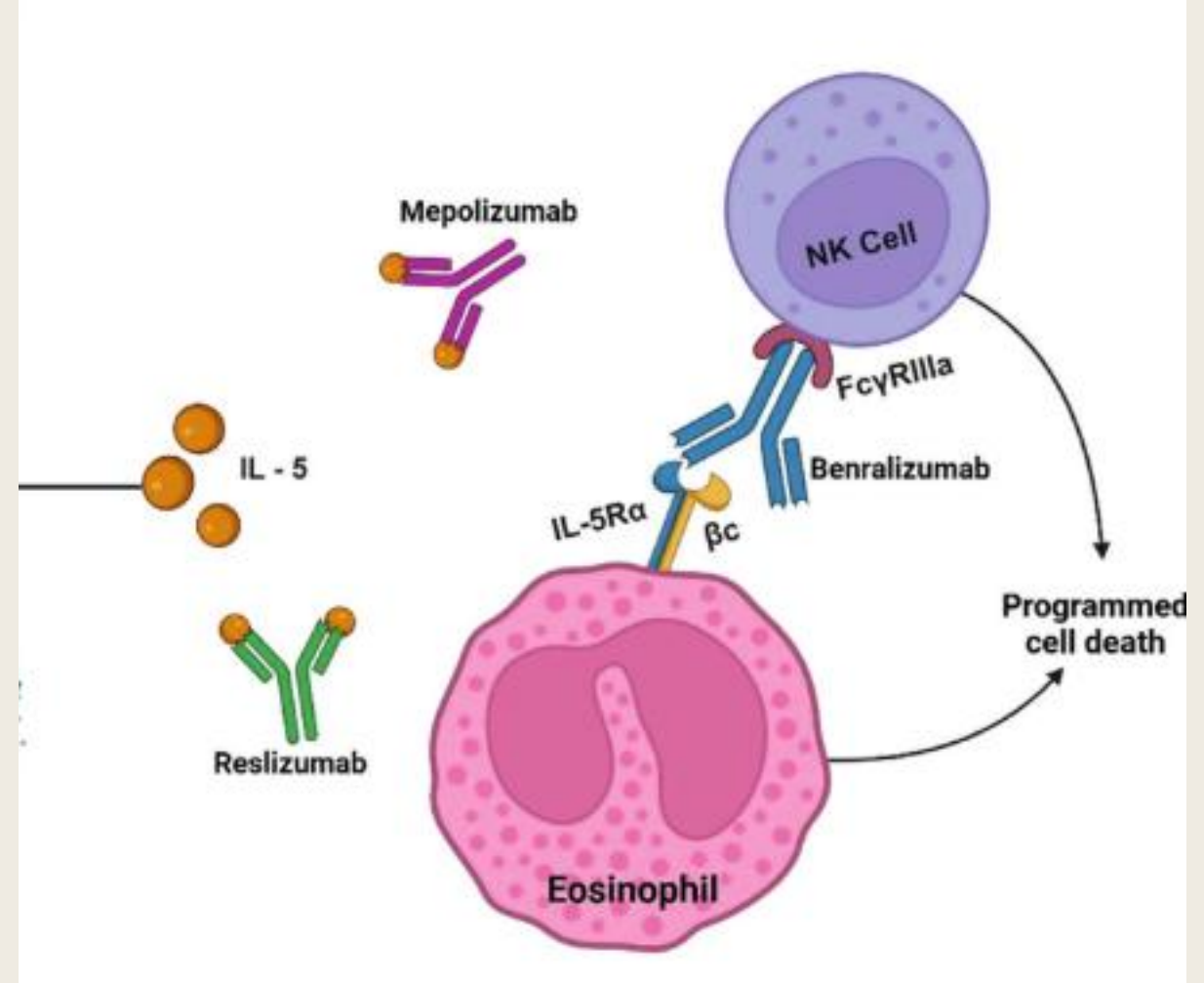
- Benralizumab, **IL-5R α** zincirine yüksek afiniteyle bağlanır.
- IL-5R α , özellikle eozinofil ve bazofil hücrelerinin yüzeyinde bulunur.
- Bu bağlanma, IL-5 in reseptöre bağlanmasını ve sinyal vermesini **engeller**.



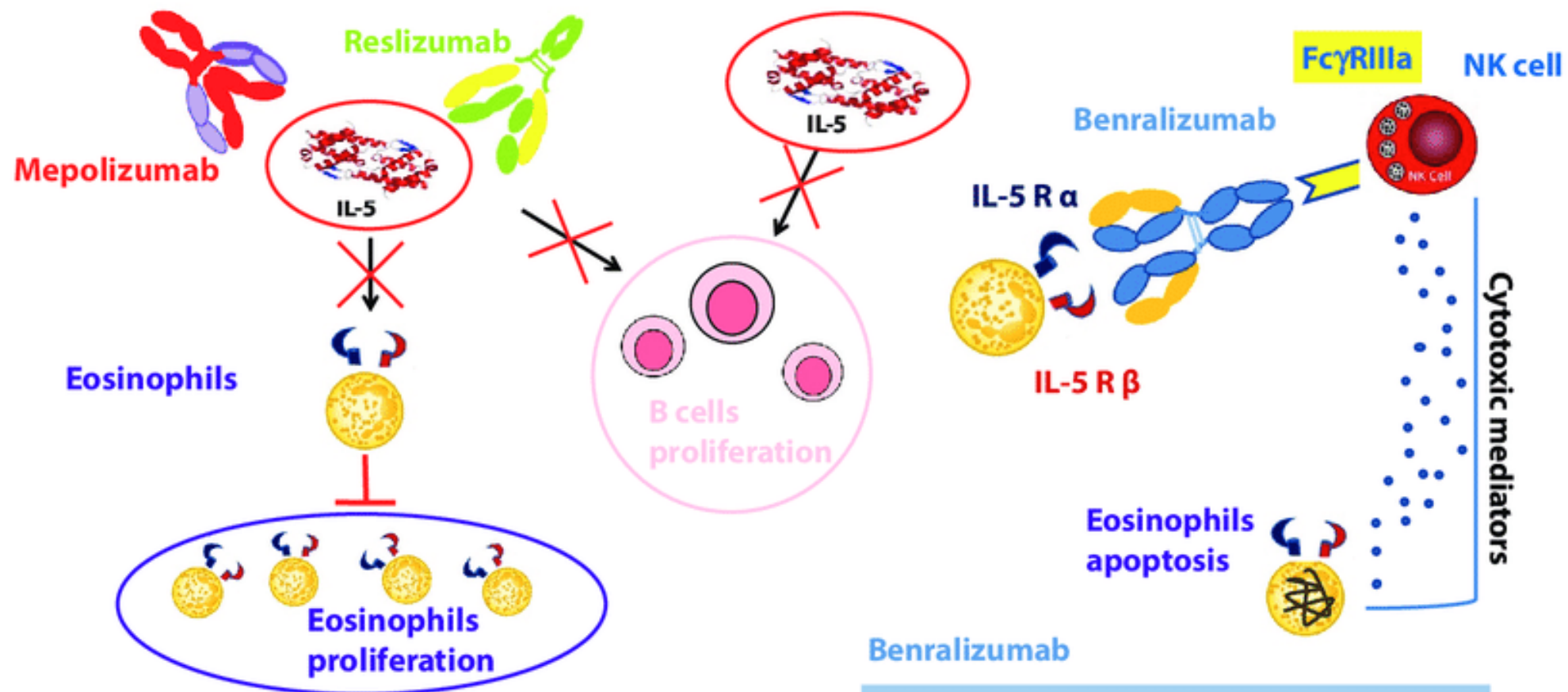
BENRALİZUMAB

2. Antikor-bağımlı hücre aracılı sitotoksisite (ADCC)

- Benralizumab, IgG1 türünde bir monoklonal antikordur ve özellikle “afukozile” (yani Fc bölümünden fukoz şekeri çıkarılmış) şekilde tasarlanmıştır.
- Afukozilasyon, antikorun **FcγRIIIa** (NK hücreleri üzerindeki reseptör) ile bağlanma afinitesini artırır.
- Benralizumab IL-5Rα'ya bağlandıktan sonra, NK hücreleri ve makrofajlar devreye girer. Bu hücreler aracılığıyla eozinofil ve bazofil hücrelerin hızla **apoptozisi** gerçekleşir.



Benralizumab farkı; yalnızca sinyal engelleme değil aynı zamanda aktif hücre yok etme (cytotoksik) bir mekanizması vardır.



Mepolizumab **Reslizumab**

Inhibition of:

- Activation/proliferation eosinophils
- Proliferation B cells

Benralizumab

Inhibition of:

- Activation/proliferation eosinophils
- Proliferation B cells

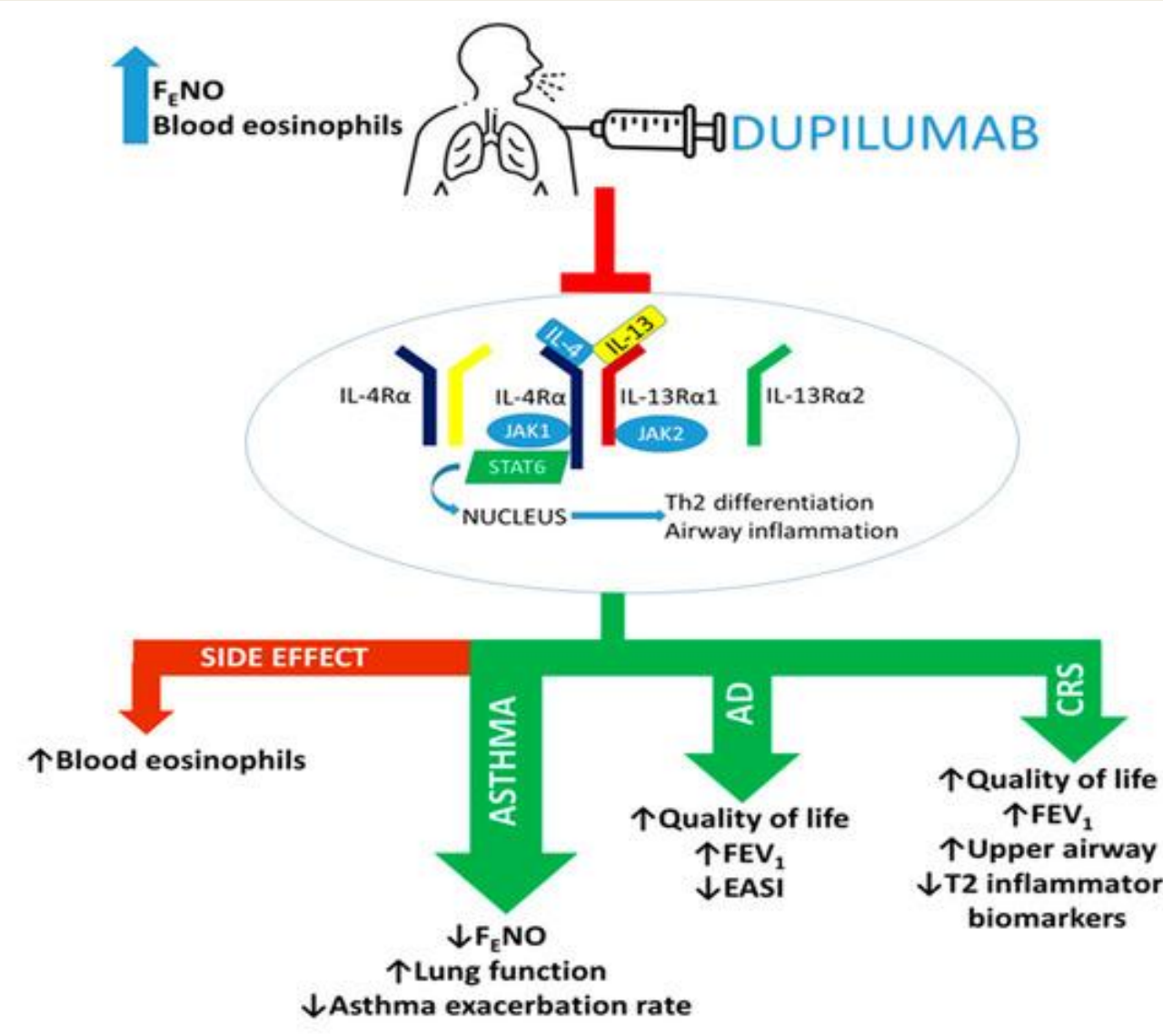
Activates

- Eosinophils apoptosis (ADCC)

ADCC, antibody-dependent cell cytotoxicity; IL-5Rα, α subunit of the IL-5 receptor; IL-5Rβ, β subunit of the IL-5 receptor; NK, natural killer.

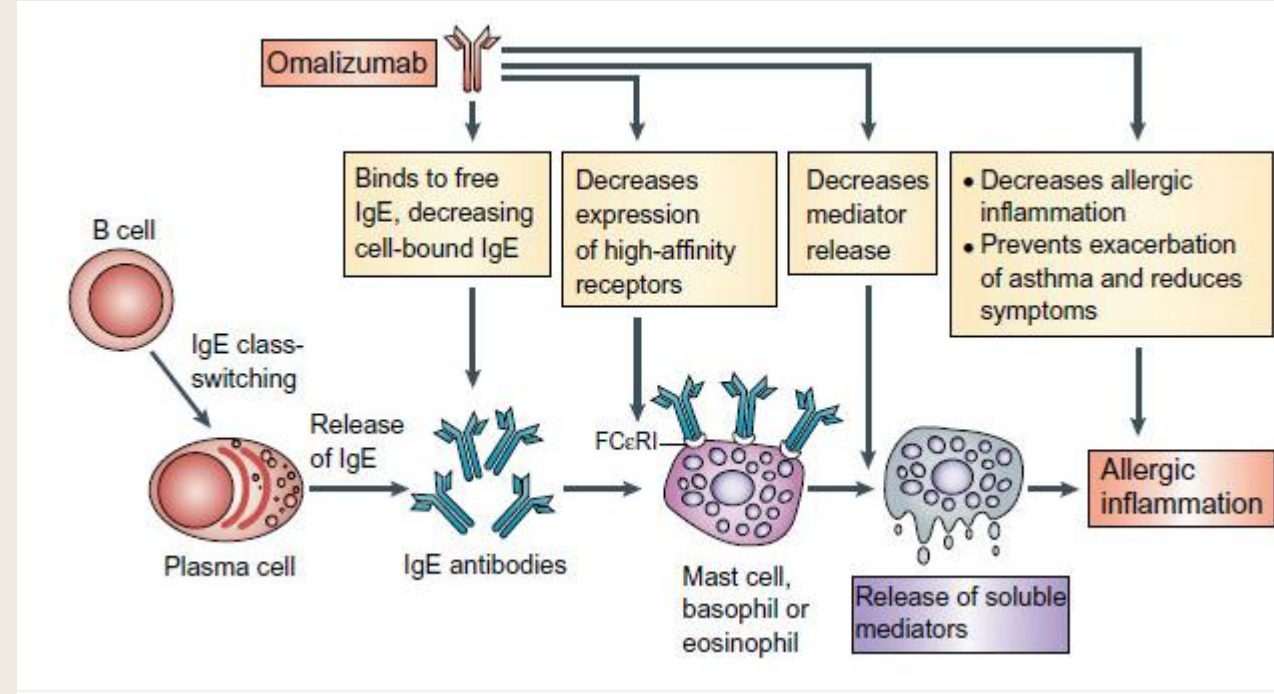
DUPIUMAB

- Dupilumab, **IL-4** ve **IL-13** adlı iki önemli sitokinin **ortak reseptör alt birimine (IL-4Rα)** bağlanarak etki gösterir.
- Dupilumab bu iki sitokinin etkilerini **eşzamanlı olarak inhibe eder**:
- **IL-4'ün etkileri**:
 - B hücrelerinde **IgE üretimini artırır**
 - **Th2 hücre farklılaşmasını** uyarır
- **IL-13'ün etkileri**:
 - **Mukus üretimini, goblet hücre hiperplazisini artırır**
 - **Epitelyal bariyer disfonksiyonuna** yol açar
 - **Eozinofil aktivasyonuna** katkıda bulunur
- Dupilumab → **Tip 2 inflamatuvar yanıtı azaltır**
- ◆ IgE üretimi ↓
◆ Eozinofil aktivasyonu ↓
◆ Mukus üretimi ↓
◆ Kaşıntı ve cilt inflamasyonu ↓
◆ Hava yolu hiperreaktivitesi ↓



OMELİZUMAB

- Omelizumab, **serbest dolaşan IgE antikorlarına** bağlanır. Bu bağlanma, IgE'nin **mast hücreleri ve bazofiller** üzerindeki **yüksek afiniteli reseptörüne (FcεRI)** bağlanmasını engeller.
- **Mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu engellenir.**
- **Histamin, lökotrien, prostaglandin** gibi mediatörlerin salınımı azalır.
- **Alerjik inflamasyon baskılanır.**
- Zamanla dolaşımdaki **IgE düzeyi azalır**, buna bağlı olarak da hücre yüzeyinde **FcεRI ekspresyonu azalır**. Bu da **alerjik yanıtın uzun süreli baskılanmasını** sağlar.

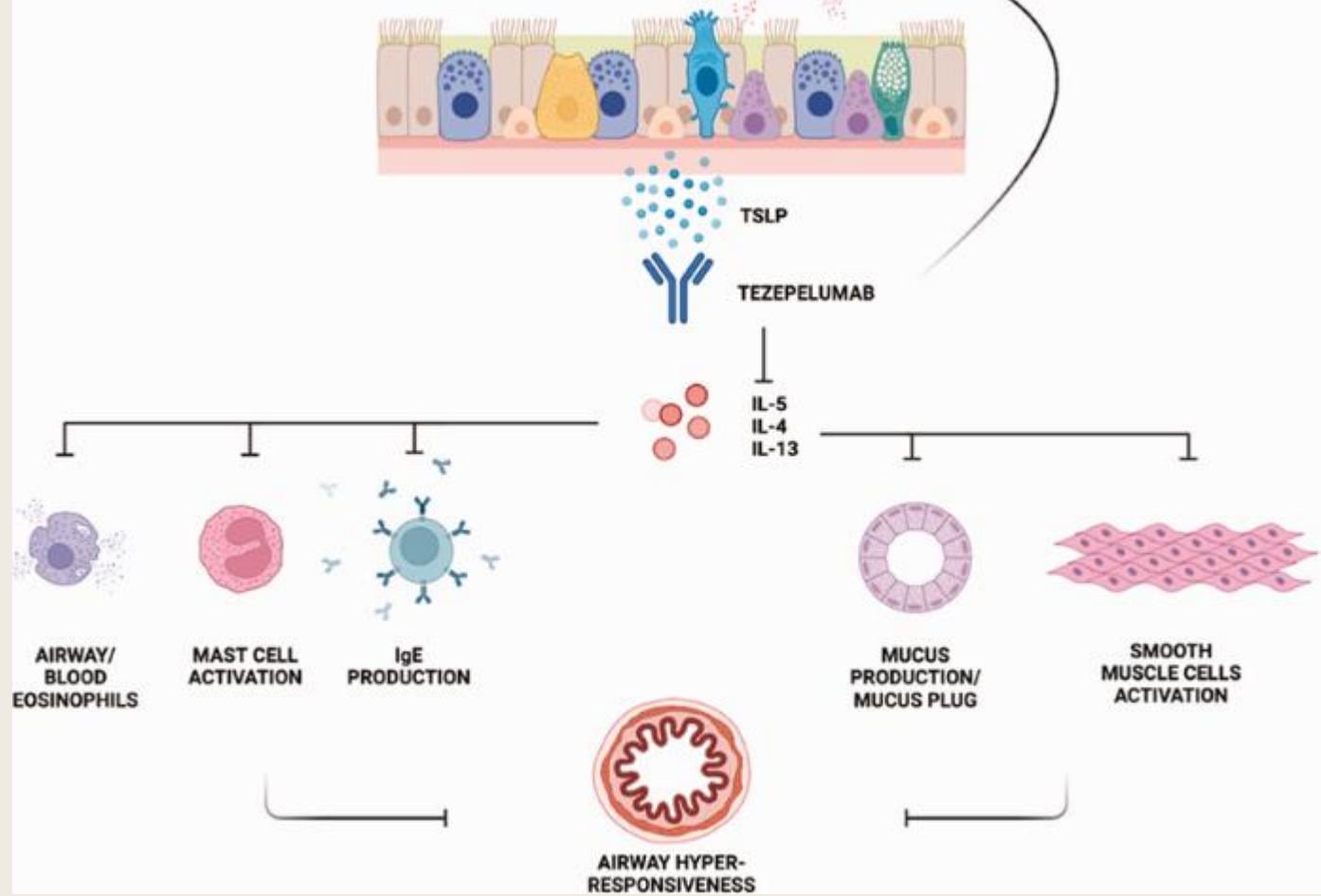


TEZEPELUMAB

- Tezepelumab, **TSLP (thymic stromal lymphopoietin)** adlı bir **epitelyal kökenli sitokine** bağlanır. TSLP, **epitelyal bariyer hasarı** sonrasında (alerjen, virüs, polen, duman gibi uyarılarla) salınır ve **tip 2 inflamasyonun ana başlatıcısıdır** (“alarmin” olarak da bilinir).

TSLP;

- **Dendritik hücreleri** aktive eder → Th2 hücre farklılaşması artar
- **ILC2 (Innate Lymphoid Cell 2)** hücrelerini uyarır → **IL-5** ve **IL-13** üretimi artar
- **B hücreleri, mast hücreleri ve eozinofilleri** dolaylı olarak aktive eder



**Global Initiative for
Chronic Obstructive
Lung Disease**

**2026
REPORT**



**Global Strategy for the Diagnosis, Management, and
Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Biologic therapy

Dupilumab is a fully human monoclonal antibody that blocks the shared receptor component for IL-4 and IL-13. In two large, Phase III, double-blind, randomized trials, patients with COPD, chronic bronchitis, a history of two or more moderate exacerbations or one or more severe exacerbation(s) in the last year despite treatment with LABA+LAMA+ICS, and blood eosinophil count of ≥ 300 cells/ μ L who received dupilumab had fewer exacerbations, better lung function and improved health status over 52 weeks (**Figure 3.11**).^(681,682)

Mepolizumab is a humanized monoclonal antibody that targets IL-5, a cytokine that promotes eosinophilic inflammation. Three phase III, double-blind RCTs comparing mepolizumab versus placebo were conducted in patients with COPD with and without chronic bronchitis who had a history of two or more moderate exacerbations or one or more severe exacerbation(s) in the last year despite treatment with LABA+LAMA+ICS. Patients who received mepolizumab had fewer moderate or severe exacerbations over 52-104 weeks (**Figure 3.11**).^(690,691)

In the METREX trial unselected patients in the modified intention-to-treat population were stratified according to blood eosinophil count (≥ 150 cells/ μ L at screening or ≥ 300 per cells/ μ L during the previous year). In METREO, all patients had a blood eosinophil count of ≥ 150 cells/ μ L at screening or ≥ 300 cells/ μ L during the previous year. An analysis that evaluated moderate and severe exacerbations in both trials according to the blood eosinophil counts demonstrated that mepolizumab was only superior in patients that at one point in time (historic or at screening) had a blood eosinophil count of ≥ 300 cells/ μ L.⁽⁶⁹⁰⁾ In MATINEE, all patients needed to have a blood eosinophil count of ≥ 300 cells/ μ L at screening.⁽⁶⁹¹⁾ Based on these findings, we suggest considering treatment with mepolizumab in COPD only in individuals where a blood eosinophil count ≥ 300 cells/ μ L has been documented.

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype

F.C. Sciurba,¹ G.J. Criner,² S.A. Christenson,³ F.J. Martinez,⁴ A. Papi,⁵ N. Roche,⁶
J. Bourbeau,⁷ S. Korn,⁸ M. Bafadhel,⁹ M.L.K. Han,¹⁰ S. Kolterer,¹¹ K. Miller,¹²
D. Mouneimne,¹³ J. Fletcher,¹³ B. Mayer,¹⁴ J. Min,¹⁵ and I.D. Pavord,¹⁶
for the MATINEE Study Investigators*

ABSTRACT

GİRİŞ

- KOAH olan hastaların yaklaşık **%20 ila %40'ında eozinofilik inflamasyon** belirtileri görülür.
- Eozinofilik inflamasyonun neden olduğu değişiklikler arasında **hava yolu yeniden yapılanması (remodeling), mukus tıkaçları ve immün yanıtların bozulması** sayılabilir. Bu süreçler, KOAH'ta **hastalık alevlenmelerinin ve klinik kötüleşmenin** önemli nedenlerindendir.

GİRİŞ

- KOAH alevlenmeleri, sıklıkla **hastaneye yatışa** yol açar ve bu durum kötü bir prognozla, artmış sağlık harcamalarıyla ve **ölüm riskiyle** ilişkilidir.
- **Mepolizumab**, insanlaştırılmış bir **monoklonal antikor** olup **IL-5'e özgü olarak bağlanır**.
IL-5'i nötralize ederek eozinofil sayısını hem **kanda** hem de **dokularda** azaltır.

YÖNTEM

- **MATINEE**, 25 ülkede, 344 merkezde yürütülmüş olan, **faz 3, çift kör, randomize, plasebo kontrollü** bir klinik çalışmadır.
- Katılımcılar, **Ekim 2019 – Ağustos 2023** tarihleri arasında kaydedilmiştir.
- COVID-19 pandemisi nedeniyle **23 Mart – 9 Haziran 2020** tarihleri arasında hasta alımı geçici olarak durdurulmuştur.

YÖNTEM

- Katılımcılar, **üçlü inhale tedavi (ICS + LABA + LAMA)** almakta olan KOAH hastalarından seçilmiştir ve 1:1 oranında **100 mg mepolizumab** veya **plasebo** almak üzere rastgele atanmıştır.
- İlaçlar **4 haftada bir subkutan enjeksiyon** yoluyla uygulanmıştır.

YÖNTEM

- Pandemi nedeniyle dünya genelinde KOAH alevlenme oranlarında düşüş görülmüştür; bu nedenle, başlangıçta planlanan **52 haftalık sabit çalışma süresi, 104 haftaya kadar uzatılmıştır.**
- Protokol değişikliğinden (6 Aralık 2021) önce çalışmaya dâhil olan katılımcılar, onay vererek 52 haftadan uzun süre izlenebilmiştir.
- Çalışma, **Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar (ICH-GCP)** ve ulusal etik kurallara uygun şekilde yürütülmüş, tüm hastalardan **yazılı bilgilendirilmiş onam** alınmıştır.

Katılımcılar (Hasta Seçim Kriterleri)

Dâhil edilme kriterleri:

- Tarama sırasında **≥ 40 yaş**
- En az **1 yıl önce tanısı doğrulanmış KOAH**
- **$FEV_1 / FVC < 0.70$** (reversibilite testi öncesi ve sonrası)
- Post-bronkodilatör **FEV_1 %20–80 (beklenenin)** arasında (orta-çok ağır obstrüksiyon)
- Son 12 ayda:
 - En az **2 orta şiddette alevlenme** (sistemik steroid $\pm$ antibiyotik tedavisi gerektiren)
 - veya en az **1 ağır alevlenme** (hastanede ≥ 24 saat yatış gerektiren)
- En az **3 aydır üçlü inhale tedavi** almakta olması
- Taramada **kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L**, ayrıca son 12 ayda veya randomizasyondan 14–21 gün önce **≥ 150 hücre/ μ L** olarak belgelenmiş olması

Dışlama kriterleri:

- Eş zamanlı veya geçmişte **astım** tanısı (çocukluk çağı astımı dahil)
- Aktif akciğer enfeksiyonu, kanser veya ciddi sistemik hastalık

Diğer özellikler:

- Katılımcıların tümü **≥ 10 paket-yıl sigara öyküsüne sahip aktif veya eski sigara içicileriydi.**
- Kronik bronşit, amfizem veya her ikisine sahip hastalar dâhil edilmiştir.

Sonlanım Noktaları

Birincil sonlanım noktası:

Yıllık orta veya ağır KOAH alevlenme oranı

Tanımlar:

- **Orta alevlenme:** Sistemik glukokortikoid, antibiyotik veya her ikisinin kullanımı gerektiren durum
- **Ağır alevlenme:** ≥ 24 saat hastane yatışı veya ölümlle sonuçlanan atak

Sonlanım Noktaları

- **İkincil sonlanım noktaları**

1.İlk orta/ağır alevlenmeye kadar geçen süre

2.Yaşam kalitesi ölçütleri:

- *COPD Assessment Test (CAT)* – 0–40 puan (yüksek = kötü durum)
- *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)* – 0–100 puan (yüksek = kötü yaşam kalitesi)
- *E-RS–COPD (Evaluating Respiratory Symptoms)* – 0–40 puan (yüksek = ağır semptom)

3.Acil servis başvurusu / hastane yatışı gerektiren alevlenmelerin yıllık oranı

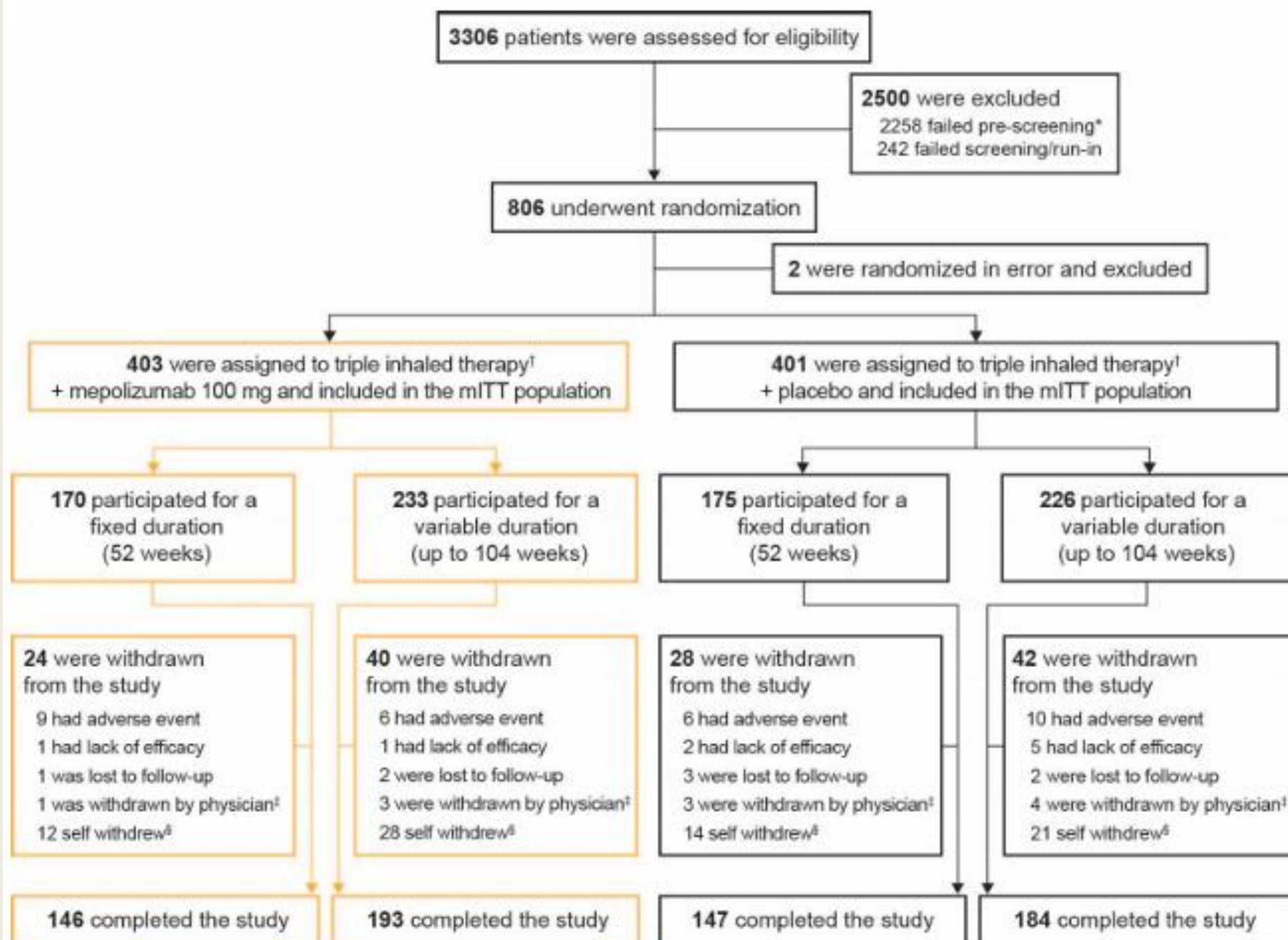
4.Exploratif: FEV₁ değişimi (pre-bronkodilatör)

BULGULAR

Hasta Popülasyonu

- Toplam **3306** hasta taranmış; bunların **806'sı** dahil edilme kriterlerini karşılamıştır.
404 hasta mepolizumab grubuna, **402** hasta plasebo grubuna rastgele dağıtılmıştır.
- Tarama başarısızlıklarının %80'inden fazlası, **kan eozinofil sayısı kriterini karşılamama** nedeniyle olmuştur.
- 170 mepolizumab ve 175 plasebo hastası, sabit **52 haftalık** tedavi süresini tamamladı.
- 233 mepolizumab ve 226 plasebo hastası, **104 haftaya kadar** değişken süreli protokolde yer aldı.
- Erken tedavi bırakma oranı: mepolizumab grubunda **%19 (77 kişi)**, plaseboda **%22 (87 kişi)**.

Figure S2. Patient enrollment, randomization, and follow-up.



- Demografik ve klinik özellikler iki grup arasında **dengeliydi**. Hastaların %22'si (mepolizumab) ve %19'u (plasebo) **şiddetli alevlenme** öyküsüne sahipti. %25'inde kardiyak hastalık öyküsü, %72'sinde kardiyovasküler risk faktörü mevcuttu. Ortalama tedavi süresi her iki grupta da **yaklaşık 15 ay** idi.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Mepolizumab (N = 403)	Placebo (N = 401)	Overall (N = 804)
Age — yr	66.4±8.1	66.0±7.9	66.2±8.0
Female sex — no. (%)	127 (32)	126 (31)	253 (31)
Smoking status — no. (%)			
Current smoker	111 (28)	111 (28)	222 (28)
Former smoker	292 (72)	290 (72)	582 (72)
Severity of airflow obstruction — no. (%) †			
Mild	2 (<1)	3 (1)	5 (1)
Moderate	168 (42)	181 (45)	349 (43)
Severe	180 (45)	160 (40)	340 (42)
Very severe	53 (13)	57 (14)	110 (14)
Moderate or severe exacerbations ≤12 mo before screening			
No. per patient	2.3±1.0	2.2±0.9	2.3±0.9
≥1 moderate exacerbation — no. (%)	350 (87)	348 (87)	698 (87)
≥1 severe exacerbation — no. (%)	88 (22)	77 (19)	165 (21)
Geometric mean blood eosinophil count ±log SD — cells/μl	480±0.378	480±0.398	480±0.388

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Mepolizumab (N = 403)	Placebo (N = 401)	Overall (N = 804)
Coexisting condition — no. (%)‡			
Previous or current diagnosis of cardiac disease	103 (26)	97 (24)	200 (25)
Previous or current risk factor for cardiovascular disease	289 (72)	288 (72)	577 (72)
Previous diagnosis of pneumonia	75 (19)	63 (16)	138 (17)
mMRC dyspnea scale grade at screening — no. (%)§			
<2	89 (22)	98 (24)	187 (23)
≥2	310 (77)	301 (75)	611 (76)
Missing data	4 (1)	2 (<1)	6 (1)
Health-related quality of life¶			
CAT score	19.2±7.0	19.1±6.8	19.2±6.9
SGRQ total score	55.3±17.7	53.9±17.9	54.6±17.8
E-RS–COPD total score	13.2±6.8	12.9±6.8	13.1±6.8
Symptoms of chronic bronchitis — no. (%)			
Present	277 (69)	267 (67)	544 (68)
Absent	113 (28)	126 (31)	239 (30)
Unknown	13 (3)	8 (2)	21 (3)

Birincil Sonlanım Noktası

- Yıllık **orta veya şiddetli alevlenme oranı**, mepolizumab grubunda anlamlı olarak **daha düşüktü**:

0.80 olay/yıl (mepolizumab)

1.01 olay/yıl (plasebo)

- Oran oranı (rate ratio): 0.79** (%95 GA, 0.66–0.94; $P = 0.01$)

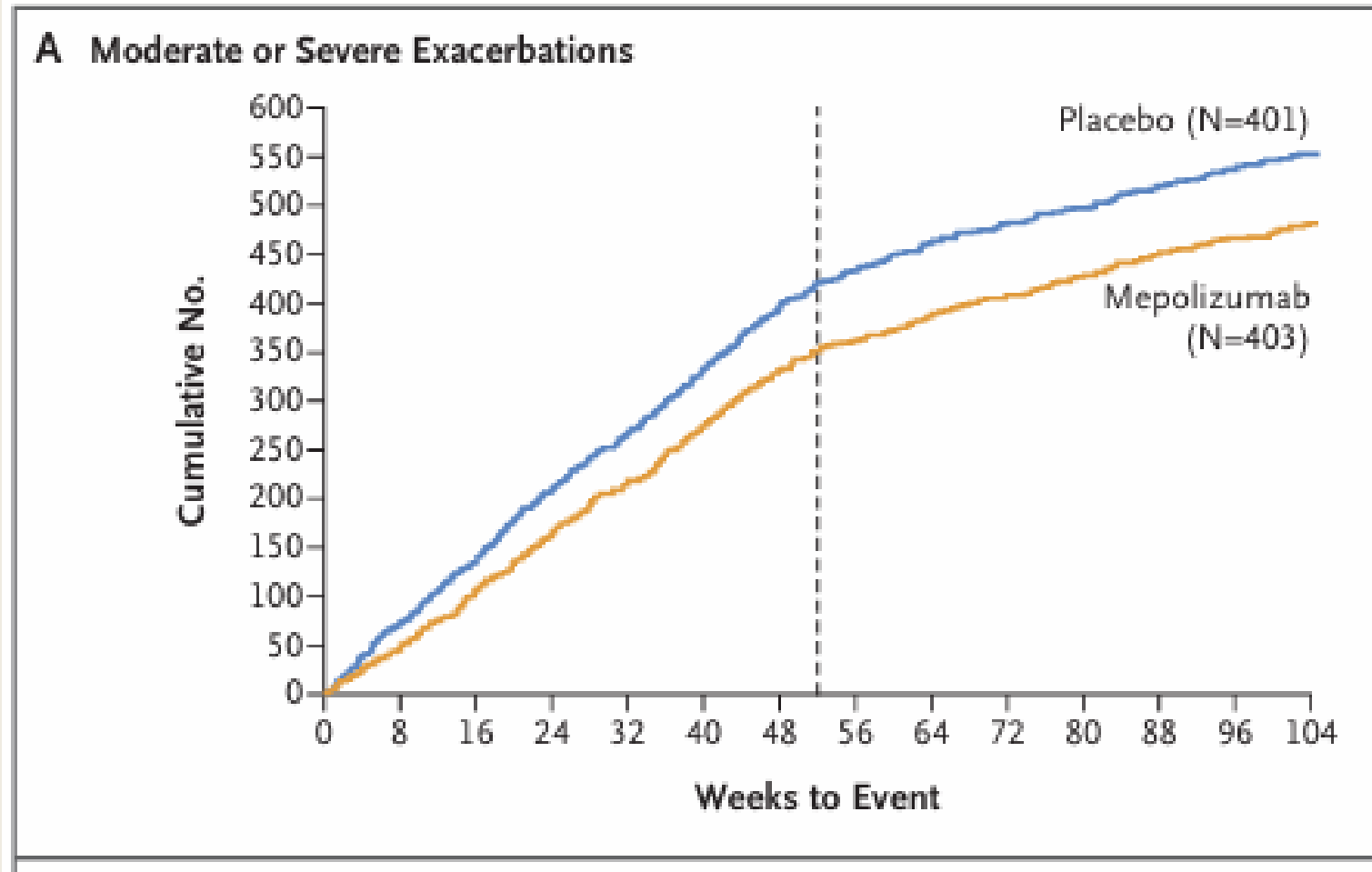
Bu, **%21 oranında azalma** anlamına gelir.

Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points.*

End Point	Mepolizumab (N = 403)	Placebo (N = 401)
Primary end point		
Annualized rate of moderate or severe exacerbations (95% CI) — events/yr	0.80 (0.70–0.91)	1.01 (0.89–1.15)
Rate ratio vs. placebo (95% CI)	0.79 (0.66–0.94)	—
P value	0.01	—

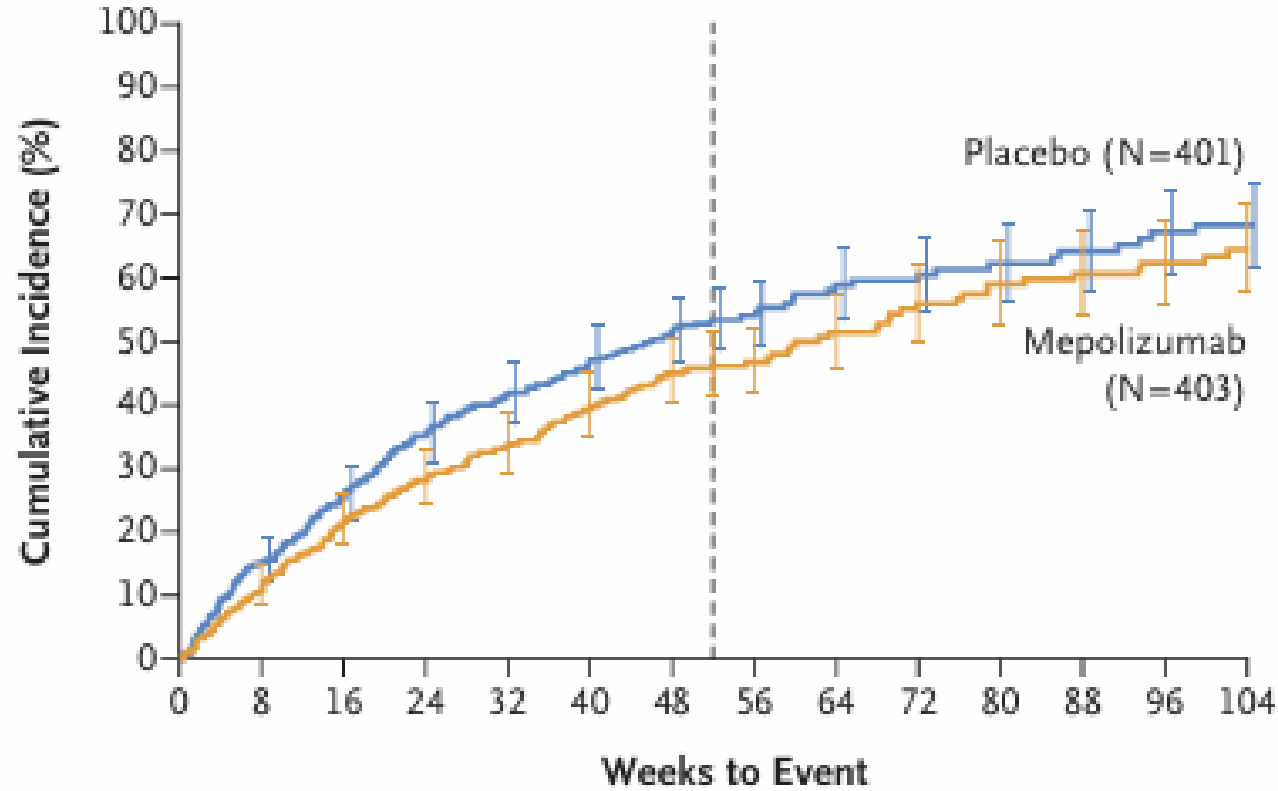
İkincil Sonlanım Noktaları

- **1. İlk Alevlenmeye Kadar Geçen Süre**
- Kaplan–Meier medyan süre:
 - **Mepolizumab:** 419 gün (GA 332–530)
 - **Plasebo:** 321 gün (GA 262–396)
- **Tehlike oranı (HR): 0.77** (%95 GA, 0.64–0.93; $P = 0.009$)
- Bu, mepolizumab ile **ilk alevlenmeye kadar geçen sürenin %23 daha uzun** olduğunu göstermektedir.



Üçlü inhalasyon tedavisine ek olarak mepolizumab (100 mg dozda) veya plasebo alan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda başlangıçtan 104. haftaya kadar orta veya şiddetli alevlenmelerin kümülatif sayısı

B First Moderate or Severe Exacerbation



No. at Risk

Placebo	401	333	292	250	223	203	180	71	56	46	41	37	32	22
Mepolizumab	403	355	309	277	251	222	202	82	69	58	52	48	41	24

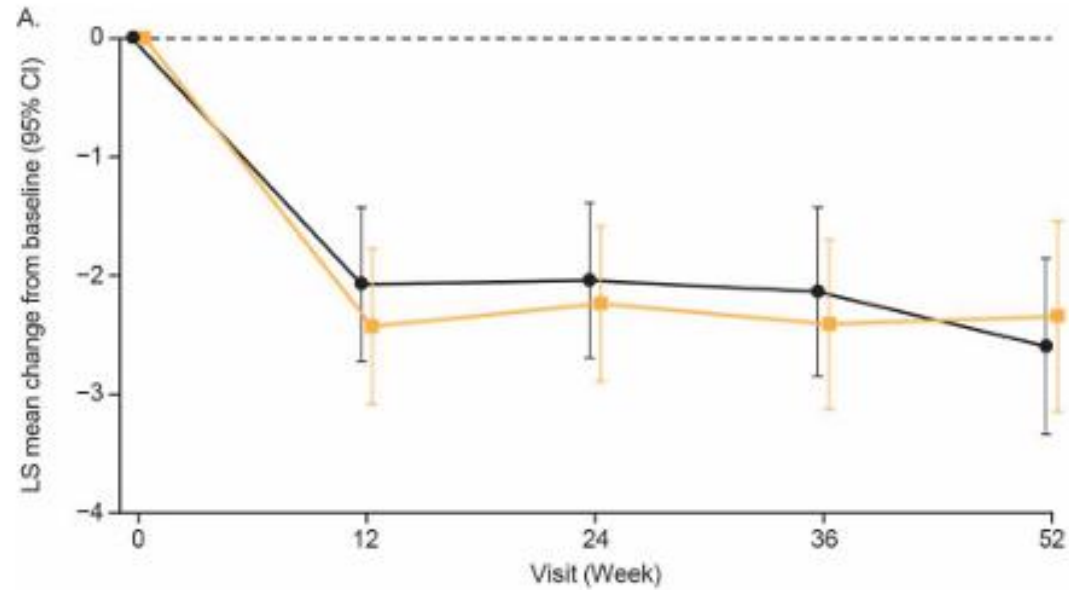
Mepolizumab ve plasebo gruplarında ilk orta veya şiddetli alevlenmenin kümülatif insidansını göstermektedir; sırasıyla 172 ve 146 hasta, 52. haftada ilk orta veya şiddetli alevlenmeden kurtulmuştur.

İkincil Sonlanım Noktaları

2. Yaşam Kalitesi ve Semptom Yanıtları

- **CAT (KOAİ Değerlendirme Testi):**
≥2 puan iyileşme gösteren hasta oranı
 - Mepolizumab: %41
 - Plasebo: %46
 - OR: 0.81 (%95 GA, 0.60–1.09)

Figure S3. Change from baseline in (A) CAT score, (B) SGRQ total score, and (C) E-RS: COPD.

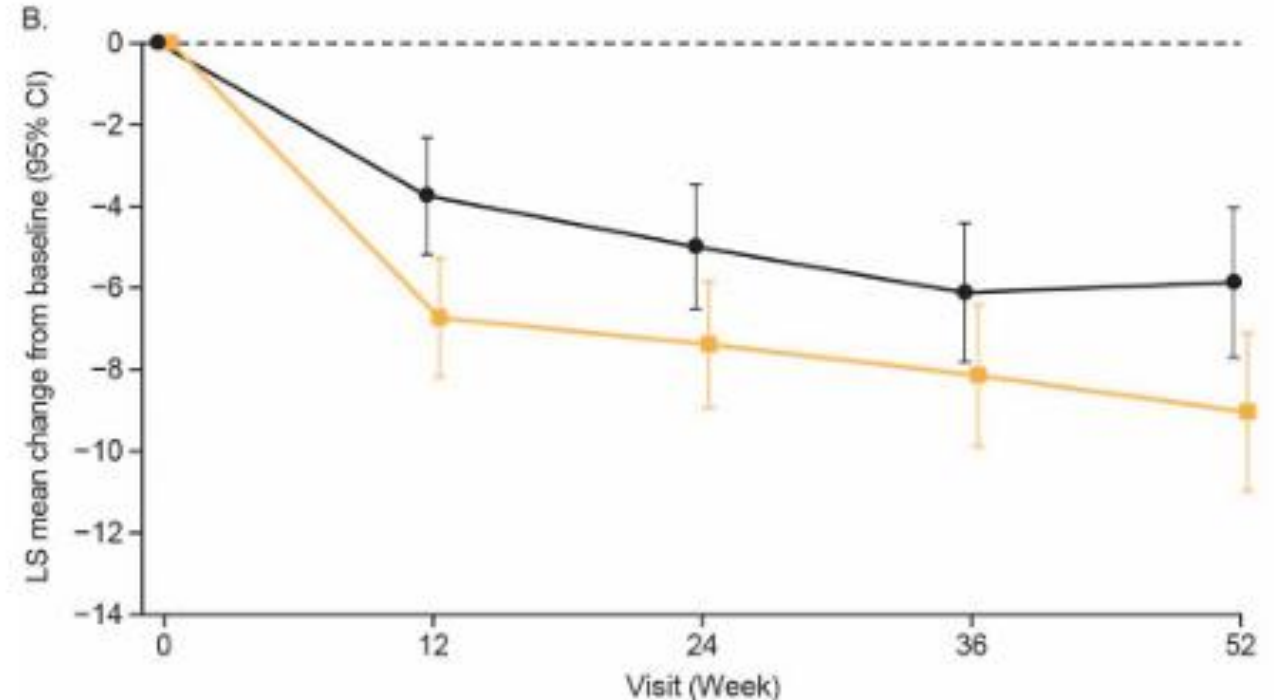


İkincil Sonlanım Noktaları

2. Yaşam Kalitesi ve Semptom Yanıtları

- **SGRQ (St. George Solunum Anketi):**
≥4 puan iyileşme gösteren hasta oranı
 - Mepolizumab: %50
 - Plasebo: %46
 - OR: 1.17 (%95 GA, 0.87–1.57)

Figure S3. Change from baseline in (A) CAT score, (B) SGRQ total score, and (C) E-RS: COPD.

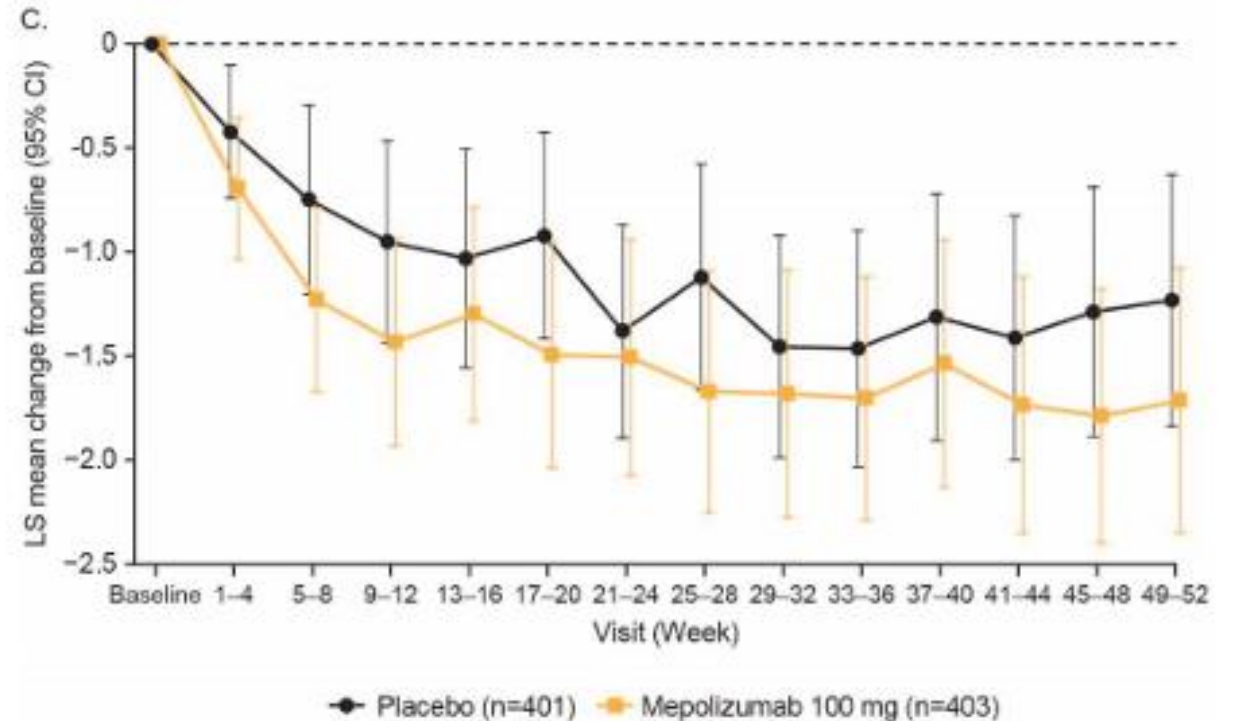


İkincil Sonlanım Noktaları

2. Yaşam Kalitesi ve Semptom Yanıtları

- **E-RS–COPD (Solunum Semptomları Ölçeği):**
≥2 puan iyileşme gösteren hasta oranı
 - Mepolizumab: %31
 - Plasebo: %34
 - OR: 0.82 (%95 GA, 0.60–1.12)

Figure S3. Change from baseline in (A) CAT score, (B) SGRQ total score, and (C) E-RS: COPD.



Yaşam Kalitesi ve Semptom Yanıtları

Yaşam kalitesi ve semptom skorlarında **istatistiksel olarak anlamlı fark** bulunmamıştır, ancak **her iki grupta da genel iyileşme** gözlenmiştir

İKİNCİL SONLANIM

End Point	Mepolizumab (N = 403)	Placebo (N = 401)
Secondary end points		
Time to first moderate or severe exacerbation		
Kaplan–Meier median time to first moderate or severe exacerbation (95% CI) — days	419 (332–530)	321 (262–396)
Estimated risk of a moderate or severe exacerbation up to wk 104 (95% CI) — %	64.5 (57.5–71.4)	68.3 (61.4–74.9)
Hazard ratio for the first moderate or severe exacerbation up to wk 104 vs. placebo (95% CI)	0.77 (0.64–0.93)	—
P value	0.009	—
Response, defined as a decrease in the CAT score ^{†‡}		
No. of patients with a response (%)	162 (41)	180 (46)
No. of patients without a response (%)	220 (56)	206 (52)
Odds ratio of response vs. placebo (95% CI)	0.81 (0.60–1.09)	—
Relative risk of response vs. placebo (95% CI) [§]	0.92 (0.81–1.05)	—

End Point	Mepolizumab (N = 403)	Placebo (N = 401)
Secondary end points		
Response, defined as a decrease in the SGRQ total score¶		
No. of patients with a response (%)	195 (50)	179 (46)
No. of patients without a response (%)	186 (48)	206 (52)
Odds ratio of response vs. placebo (95% CI)	1.17 (0.87–1.57)	—
Relative risk of response vs. placebo (95% CI)§	1.04 (0.91–1.20)	—
Response, defined as a decrease in the E-RS–COPD total score		
No. of patients with a response (%)	123 (31)	137 (34)
No. of patients without a response (%)	271 (67)	254 (64)
Odds ratio of response vs. placebo (95% CI)	0.82 (0.60–1.12)	—
Relative risk of response vs. placebo (95% CI)§	0.87 (0.72–1.04)	—
Annualized rate of exacerbations resulting in emergency department visit, hospitalization, or both		
Events/yr (95% CI)	0.13 (0.10–0.18)	0.20 (0.15–0.27)
Rate ratio vs. placebo (95% CI)	0.65 (0.43–0.96)	—

İkincil Sonlanım Noktaları

3. Acil Servis veya Hastaneye Yatış Gerektiren Alevlenmeler

- **Mepolizumab:** 0.13 olay/yıl
- **Plasebo:** 0.20 olay/yıl
- **Oran oranı:** 0.65 (%95 GA, 0.43–0.96)
- Yani mepolizumab, **ağır alevlenmelerde %35 oranında azalma sağlamıştır**

İkincil Sonlanım Noktaları

4. Şiddetli Alevlenmeler (Hastaneye Yatış veya Ölüm)

- **Mepolizumab:** 0.10 olay/yıl
- **Plasebo:** 0.15 olay/yıl
- **Oran oranı:** 0.66 (%95 GA, 0.43–1.01)
(Sınırdaki istatistiksel anlamlılık)

Akciğer Fonksiyonları

Hafta 52'de prebronkodilatör FEV₁ değişimi:

- Mepolizumab: +24.6 mL (GA -11.5 ila +60.7)
- Plasebo: +33.6 mL (GA -2.5 ila +69.7)
- Fark: -9.0 mL (%95 GA, -60.1 ila +42.1)
- Yani mepolizumab grubunda **FEV₁'de anlamlı fark yoktur.**

Advers Olay

Herhangi bir advers olay insidansı:

- Mepolizumab: %74
- Plasebo: %77
- En sık olaylar:
 - KOAH alevlenmesi veya kötüleşmesi (%12 ve %15)
 - SARS-CoV-2 enfeksiyonu (%12 her iki grupta)

Ciddi advers olay oranı:

- Mepolizumab: %25
- Plasebo: %28

Table 3. Adverse Events during or after the Treatment Period (Safety Population).*

Adverse Events	Mepolizumab (N = 403)	Placebo (N = 401)
	<i>number of patients (percent)</i>	
Any event during the treatment period	299 (74)	307 (77)
Any event during or after the treatment period		
Overall	301 (75)	308 (77)
Event leading to treatment discontinuation	14 (3)	18 (4)
Event leading to withdrawal from the trial	15 (4)	16 (4)
Any serious adverse event or death during the treatment period	99 (25)	112 (28)
Death during or after the treatment period	11 (3)	11 (3)
Adverse events of special interest		
Systemic reaction during the treatment period†	5 (1)	5 (1)
Local site reaction during the treatment period†	2 (<1)	3 (1)
Cancer during the treatment period‡	8 (2)	13 (3)
Independently adjudicated MACE during or after the treatment period§	11 (3)	11 (3)
Death from a cardiovascular cause¶	6 (1)	3 (1)
Nonfatal myocardial infarction	2 (<1)	6 (1)
Nonfatal stroke	3 (1)	3 (1)
Fatal or nonfatal myocardial infarction¶	2 (<1)	6 (1)
Fatal or nonfatal stroke¶	3 (1)	3 (1)

Advers Olay

Ölüm:

- 11 hasta (her iki grupta da %3).
- Ölüm nedenleri, tedavi gruplarından habersiz bağımsız komite tarafından değerlendirilmiştir.

Ana kardiyovasküler olaylar (MACE):

- Mepolizumab: 11 (%3)
- Plasebo: 11 (%3)

Kanser:

- Mepolizumab: 8 (%2)
- Plasebo: 13 (%3)

Ciddi alerjik reaksiyon veya anafilaksi bildirilmemiştir. Genel olarak, **güvenlilik profili mepolizumab lehine ve önceki çalışmalarla uyumlu** bulunmuştur.

Table 3. Adverse Events during or after the Treatment Period (Safety Population).*

Adverse Events	Mepolizumab (N = 403)	Placebo (N = 401)
	<i>number of patients (percent)</i>	
Any event during the treatment period	299 (74)	307 (77)
Any event during or after the treatment period		
Overall	301 (75)	308 (77)
Event leading to treatment discontinuation	14 (3)	18 (4)
Event leading to withdrawal from the trial	15 (4)	16 (4)
Any serious adverse event or death during the treatment period	99 (25)	112 (28)
Death during or after the treatment period	11 (3)	11 (3)
Adverse events of special interest		
Systemic reaction during the treatment period†	5 (1)	5 (1)
Local site reaction during the treatment period†	2 (<1)	3 (1)
Cancer during the treatment period‡	8 (2)	13 (3)
Independently adjudicated MACE during or after the treatment period§	11 (3)	11 (3)
Death from a cardiovascular cause¶	6 (1)	3 (1)
Nonfatal myocardial infarction	2 (<1)	6 (1)
Nonfatal stroke	3 (1)	3 (1)
Fatal or nonfatal myocardial infarction¶	2 (<1)	6 (1)
Fatal or nonfatal stroke¶	3 (1)	3 (1)

TARTIşMA

- Bu faz 3 çalışma, **eozinofilik fenotipe sahip KOAH hastalarında** mepolizumab'ın eklenmesinin, üçlü inhaler tedaviye göre **yıllık orta veya şiddetli alevlenme oranını anlamlı şekilde azalttığını** göstermiştir.
Bu etki, daha uzun alevlenmesiz süre ve daha az acil servis/hastaneye yatış oranı ile desteklenmiştir.
- Katılımcıların geniş özellik yelpazesi (bronşitik veya amfizem tipi, farklı FEV₁ düzeyleri, komorbiditeler) mepolizumab'ın **genel KOAH popölasyonunda ek fayda** sağlayabileceğini göstermektedir.

TARTIŞMA

- Ayrıca dupilumab (IL-4/13 inhibitörü) ve benralizumab (IL-5R inhibitörü) ile yapılan benzer çalışmalar da eozinofilik ve alevlenmeye yatkın KOAH hastalarında **biyolojik tedavi yanıtı** olduğunu göstermiştir.
- A post hoc analysis of the GALATHEA (Benralizumab Efficacy in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Exacerbation History) and TERRANOVA (Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Exacerbation History) trials showed the efficacy of the monoclonal antibody benralizumab, which targets the interleukin-5 receptor, in reducing the rate of exacerbations of COPD in patients with a blood eosinophil count of at least 300 cells per microliter and frequent exacerbations despite the receipt of background therapy.²⁴ In the NOTUS and BOREAS trials, dupilumab treatment resulted in a lower annualized rate of moderate or severe exacerbations than placebo among patients with a blood eosinophil count of at least 300 cells per microliter and chronic bronchitis who were receiving maintenance triple inhaled therapy.^{25,26} Together, these findings support the relevance of personalized medicine to target type 2 inflammation in selected patients with COPD.

SONUÇ

- 1.Mepolizumab grubunda yıllık orta veya şiddetli alevlenme oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur
(**0.80 olay/yıl** vs **1.01 olay/yıl**, oran oranı = 0.79; %95 GA, 0.66–0.94; **P=0.01**).
- 2.İlk alevlenmeye kadar geçen süre mepolizumab grubunda daha uzundur
(**419 gün** vs **321 gün**, hazard oranı = 0.77; %95 GA, 0.64–0.93; **P=0.009**).
- 3.Yaşam kalitesi skorlarında anlamlı fark saptanmamıştır.
- 4.Yan etki sıklığı mepolizumab ve plasebo grupları arasında benzerdir.

SON SÖZ

- Çalışmada, **mepolizumab tedavisi**, üçlü inhaler tedaviye ek olarak uygulandığında, **eozinofilik fenotipli KOAH** hastalarında (kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L) **orta ve şiddetli alevlenmelerin yıllık oranını anlamlı biçimde azalttığı** gözlenmiştir.
- Bu sonuçlar, **tip 2 inflamasyonu hedefleyen biyolojik tedavilerin**, özellikle eozinofilik fenotipe sahip KOAH hastalarında **kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin** önemli bir parçası olabileceğini göstermektedir.



*Vatanımı en çok seven,
görevini en iyi yapandır.*

K. Atatürk