

Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	Lancet.	202,731	Asma grave no controlada	Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al.	Aug 13;400(10351):502-11.

Texto en inglés

Background: Black and Hispanic children living in urban environments in the USA have an excess burden of morbidity and mortality from asthma. Therapies directed at the eosinophilic phenotype reduce asthma exacerbations in adults, but few data are available in children and diverse populations. Furthermore, the molecular mechanisms that underlie exacerbations either being prevented by, or persisting despite, immune-based therapies are not well understood. We aimed to determine whether mepolizumab, added to guidelines-based care, reduced the number of asthma exacerbations during a 52-week period compared with guidelines-based care alone.

Methods: this is a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial done at nine urban medical centres in the USA. Children and adolescents aged 6-17 years, who lived in socioeconomically disadvantaged neighbourhoods and had exacerbation-prone asthma (defined as \geq two exacerbations in the previous year) and blood eosinophils of at least 150 cells per μ l were randomly assigned 1:1 to mepolizumab (6-11 years: 40 mg; 12-17 years: 100 mg) or placebo injections once every 4 weeks, plus guideline-based care, for 52 weeks. Randomisation was done using a validated automated system. Participants, investigators, and the research staff who collected outcome measures remained masked to group assignments. The primary outcome was the number of asthma exacerbations that were treated with systemic corticosteroids during 52 weeks in the intention-to-treat population. The mechanisms of treatment response were assessed by study investigators using nasal transcriptomic modular analysis. Safety was assessed in the intention-to-treat population. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03292588.

Findings: between Nov 1, 2017, and Mar 12, 2020, we recruited 585 children and adolescents. We screened 390 individuals, of whom 335 met the inclusion criteria and were enrolled. 290 met the randomisation criteria, were randomly assigned to mepolizumab (n = 146) or placebo (n = 144), and were included in the intention-to-treat analysis. 248 completed the study. The mean number of asthma exacerbations within the 52-week study period was 0.96 (95% CI 0.78-1.17) with mepolizumab and 1.30 (1.08-1.57) with placebo (rate ratio 0.73; 0.56-0.96; p = 0.027). Treatment-emergent adverse events occurred in 42 (29%) of 146 participants in the mepolizumab group versus 16 (11%) of 144 participants in the placebo group. No deaths were attributed to mepolizumab.

Interpretation: phenotype-directed therapy with mepolizumab in urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma reduced the number of exacerbations.

Funding: US National Institute of Allergy and Infectious Diseases and GlaxoSmithKline.

Mepolizumab para niños urbanos con asma eosinofílica propensa a las exacerbaciones en EE. UU. (MUPPITS-2): un ensayo paralelo, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo

Antecedentes: los niños negros e hispanos que viven en entornos urbanos en EE.UU. tienen una carga excesiva de morbilidad y mortalidad por asma. Las terapias dirigidas al fenotipo eosinofílico reducen las exacerbaciones del asma en adultos, pero se dispone de pocos datos en niños y poblaciones étnica y socioculturalmente diversas. Además, no se conocen bien los mecanismos moleculares que subyacen a las exacerbaciones que se previenen con terapias inmunológicas o que persisten a pesar de ellas. El objetivo del estudio fue determinar si el mepolizumab, añadido al manejo recomendado en las guías, reducía el número de exacerbaciones de asma durante un periodo de 52 semanas en comparación con el manejo basado en guías exclusivamente.

Métodos: se trata de un ensayo clínico de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 9 centros médicos urbanos de EE UU. Niños y adolescentes de 6 a 17 años que vivían en barrios desfavorecidos desde el punto de vista socioeconómico y padecían asma propensa a las exacerbaciones (definida como ≥ 2 exacerbaciones en el año previo) y eosinófilos en sangre de al menos 150 células por μl fueron asignados aleatoriamente 1:1 a mepolizumab (6-11 años: 40 mg; 12-17 años: 100 mg) o a placebo administrado una vez cada 4 semanas, además del manejo habitual basado en las guías, durante 52 semanas. La aleatorización se realizó mediante un sistema automatizado validado. Los participantes, los investigadores y el personal de investigación que recogió las medidas de resultado permanecieron enmascarados respecto a la asignación a los grupos. La variable principal fue el número de exacerbaciones de asma que se trataron con corticosteroides sistémicos

durante 52 semanas en la población por intención de tratar. Los mecanismos de respuesta al tratamiento fueron evaluados por los investigadores del estudio mediante análisis modulares de transcriptómica nasal. La seguridad se evaluó en la población por intención de tratar. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03292588.

Hallazgos: entre el 1 de noviembre de 2017 y el 12 de marzo de 2020, reclutamos a 585 niños y adolescentes. Seleccionamos a 390 individuos, de los cuales 335 cumplieron los criterios de inclusión y se incorporaron. Cumplieron los criterios de aleatorización 290, se asignaron aleatoriamente a mepolizumab (n = 146) o placebo (n = 144) y se incluyeron en el análisis por intención de tratar. 248 completaron el estudio. El número medio de exacerbaciones del asma en el periodo de estudio de 52 semanas fue de 0,96 (IC 95%: 0,78 a 1,17) con mepolizumab y de 1,30 (IC 95%: 1,08 a 1,57) con placebo (razón de tasas 0,73; IC 95%: 0,56 a 0,96; p = 0,027). Se produjeron acontecimientos adversos atribuidos al tratamiento en 42 (29%) de 146 participantes del grupo de mepolizumab frente a 16 (11%) de 144 participantes del grupo de placebo. No se atribuyeron muertes al mepolizumab.

Interpretación: la terapia dirigida al fenotipo con mepolizumab en niños urbanos con asma eosinofílica propensa a las exacerbaciones redujo el número de exacerbaciones.

Financiación: Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de EE. UU. y GlaxoSmithKline.