

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**



**CORSO DI DOTTORATO IN RICERCA IN MEDICINA  
INTERNA CLINICA E SPERIMENTALE**

***CURRICULUM: FISIOPATOLOGIA RESPIRATORIA  
CLINICA E SPERIMENTALE***

***“Mepolizumab in asma grave: evidenze in real-life ”***

***“Mepolizumab in severe asthma: evidence in real-life”***

**RELATORE**

Prof. Giovanni Passalacqua

**CANDIDATO**

Dott. Diego Bagnasco

**VALUTATORI ESTERNI:**

- Prof. Giovanni Rolla
- Prof. Antonio Spanevello

## INDICE

INTRODUZIONE.....	3
1. L'ASMA E LA SUA FORMA GRAVE .....	5
1.1 Generalità e definizione .....	5
1.2 Fenotipi ed endotipi dell'asma.....	7
1.3 Diagnosi .....	8
1.4 Comorbilità .....	10
1.5 Costi .....	12
2. TERAPIA: FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA E DELL'ASMA GRAVE.....	14
3. MEPOLIZUMAB .....	17
3.1 Studi principali.....	17
3.2 Farmacocinetica .....	19
3.3 Farmacodinamica .....	20
4. Lo studio in <i>Real Life</i> .....	23
4.1 Obiettivi dello studio.....	23
4.2 Materiali e metodi .....	23
4.2.1 Criteri di arruolamento.....	24
4.2.2 Modalità e tempistica di somministrazione .....	25
4.2.3 Criteri clinico-diagnostici considerati.....	25
4.3 Risultati .....	26
4.4 Discussione .....	34
4.5 Conclusioni .....	44
BIBLIOGRAFIA .....	45

# INTRODUZIONE

L'asma è una malattia solitamente infiammatoria delle vie aeree, caratterizzata da una ostruzione bronchiale, generalmente reversibile spontaneamente o attraverso la somministrazione di farmaci broncodilatatori. La prevalenza di tale patologia, a livello mondiale, varia dal 5 al 10%, in grado di raggiungere e superare i 300 milioni di persone affette, con un incremento che è stato stimato in circa il 50% ogni 10 anni, che ha pertanto reso l'asma la patologia cronica delle vie aeree più frequente [1]. Sebbene solitamente non sia una patologia considerata grave, ma controllabile con terapie inalatorie a base di steroidi inalatori (inhaled corticosteroids ICS) o della loro associazione con broncodilatatori beta2 agonisti a lunga durata di azione (LABA) o antimuscarinici (LAMA), si stima che la mortalità annua per asma raggiunga circa i 200.000 casi nel mondo, indipendentemente dal grado di severità del caso specifico [2]. Direttamente collegato alla mortalità o più in generale allo scarso controllo dei sintomi, e pertanto alle riacutizzazioni, vi è inoltre il problema della scarsa aderenza alle terapie prescritte. Infatti, anche paragonando l'asma ad altre malattie croniche, la *compliance* alle terapie inalatorie prescritte rimane tra le più basse sia in Italia che nel resto del mondo [3]. Nonostante, come precedentemente detto, si tratti di una malattia spesso controllabile con terapie inalatorie, esiste una quota di pazienti variabile dal 5 al 10% che persiste sintomatica indipendentemente dall'assunzione della massima dose di terapia inalatoria prescrivibile, fatto che rende solitamente indispensabile l'utilizzo di terapia steroidea, generalmente orale (oral corticosteroid,

OCS), a cicli oppure cronica. Questo tipo di asma viene definita grave non controllato, secondo le indicazioni di ATS/ERS del 2014 [4]. Al fine di fornire un supporto ai pazienti affetti da questa forma, e ridurre l'impiego della terapia steroidea sistemica, ampiamente utilizzata per controllare i sintomi, sono stati sviluppati diversi farmaci biologici in grado di modulare differenti meccanismi alla base dell'infiammazione [5]. Tra i farmaci proposti per controllare un fenotipo di pazienti con asma grave, quelli con eosinofilia ematica elevata, è stato studiato e commercializzato mepolizumab (MEP), molecola anti interleukina (IL) 5, in grado di riportare all'interno di valori fisiologici la conta eosinofila. I trials clinici randomizzati (RCTs), dopo aver individuato le caratteristiche dei pazienti *responder* [6,7], hanno ricercato la minima dose efficace e successivamente dimostrato l'effetto del farmaco nel ridurre le riacutizzazioni di malattia [8,9], poi l'effetto sulla riduzione dell'utilizzo di OCS [10]. Per quanto riguarda il mepolizumab, nonostante sia presente una abbondante letteratura riguardante gli effetti del farmaco nei *RCTs*, sono scarsi i dati in *Real-Life (RL)*. Questo tipo di studi "reali" sono considerati sempre più importanti per osservare l'effetto di una molecola, testata negli *RCTs* solo su pazienti selezionati, su soggetti con caratteristiche cliniche e comorbilità talvolta molto differenti rispetto a quelle richieste dai trials. Lo studio che verrà descritto di seguito ha avuto pertanto l'obiettivo di colmare la mancanza di dati in *RL*, analizzando diversi aspetti e partendo dalle differenti caratteristiche dei pazienti dei trials rispetto a quelli reali, proseguendo con :

- analisi sull'efficacia
- sicurezza

- costi.

# **1. L'ASMA E LA SUA FORMA GRAVE**

## **1.1 Generalità e definizione**

L'asma è una patologia cronica dell'apparato respiratorio che colpisce tutte le fasce d'età, sebbene più frequentemente si manifesti durante l'infanzia. Si tratta di una malattia solitamente infiammatoria caratterizzata da episodi ricorrenti di dispnea, la cui intensità varia per gravità e frequenza in rapporto al grado di percezione da parte del paziente e all'entità dell'ostruzione bronchiale; quest'ultima è solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla somministrazione di adeguata terapia broncodilatatrice [11]. Dal punto di vista epidemiologico l'asma è la malattia respiratoria cronica a più alta prevalenza [12]; infatti a livello mondiale si pensa che ne siano affetti circa il 10% dei bambini e il 5% degli adulti per un totale di circa 300 milioni di persone in tutto il mondo, stimate in aumento di circa 100 milioni di unità nei prossimi anni [13], provocando inoltre, secondo quanto affermato dalla "World Health organization" (WHO), circa 250.000 decessi ogni anno [14].

Nonostante, come detto sopra, l'asma sia una patologia solitamente controllabile con una adeguata terapia inalatoria, ne esiste però una forma definita come "grave" di più difficile gestione.

Per quanto riguarda la forma grave di asma non vi è un'univoca definizione, tuttavia quella che viene utilizzata più frequentemente è quella suggerita dalle linee guida ATS/ERS [4], che definisce come

“grave” un paziente che necessita il trattamento inalatorio indicato negli STEP 4 o 5 delle linee guida GINA (alta dose di ICS > 1000 mcg Beclometasone dipropionato o equivalenti, più LABA o antileucotrieno o teofillina). Lo stesso paziente può essere poi definito come “non controllato” qualora sussista almeno una delle seguenti condizioni [4].

1. Scarso controllo dei sintomi (asthma control questionnaire ACQ >1.5, asthma control test ACT <20)
2. Frequenti e severe esacerbazioni (2 o più nell’anno precedente che necessitino di uso di OCS > 3 giorni.
3. Gravi esacerbazioni (che necessitino almeno di 1 ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva o ventilazione meccanica) nell’anno precedente.
4. Broncocostrizione che perdura nonostante adeguata broncodilatazione con FEV1 persistentemente < 80% del predetto.

I pazienti affetti da questo tipo di forma di asma sono pertanto caratterizzati dallo scarso controllo dei sintomi, nonostante la terapia, e spesso vanno incontro a riacutizzazione di malattia. Tutto ciò va a limitare le normali attività quotidiane degli stessi, riducendone la qualità della vita [15], la produttività lavorativa [16], limitando la qualità del sonno [17], riducendo la tolleranza all’esercizio fisico [18] andando infine ad influire sul tono dell’umore [19].

Risulta quindi chiaro come l’asma grave non controllata sia un serio problema sia dal punto di vista clinico, per via delle limitazioni alle

normali attività quotidiane di chi ne è affetto, che da quello socio-economico, affrontato nel prosieguo con un capitolo dedicato [20].

## **1.2 Fenotipi ed endotipi dell'asma**

Nel corso degli anni la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici sottostanti la malattia si è fatta sempre più precisa, arrivando ad oggi a distinguere l'asma in due grandi fenotipi, quello di tipo 2 (T2) e quello non tipo 2, a seconda delle citochine e molecole responsabili del quadro infiammatorio. Tra gli obiettivi della classificazione in diversi fenotipi vi è quello di proporre un approccio terapeutico personalizzato per fornire scelte farmacologiche specifiche per ogni singolo paziente. Sono stati dimostrati quindi diversi fenotipi in base alla valutazione di aspetti peculiari, su tutti il tipo di infiammazione bronchiale sottostante, riscontrabile nell'espettorato indotto [21]: si sono riconosciute una forma eosinofila, una neutrofila, una mista e una paucigranulocitica [22]. Questa suddivisione sembra poter prevedere, almeno in parte, la risposta al trattamento mediante corticosteroidi dove i pazienti con maggior eosinofilia nell'espettorato rispondono meglio e più rapidamente a questo tipo di terapia, rispetto a coloro i quali hanno valori più ridotti di infiammazione eosinofila.

Più recentemente è stata proposta la possibilità di distinguere due diversi endotipi, in considerazione delle basi biomolecolari associate a specifici fenotipi clinici. Il primo è il modello ad alta espressione T2, nel quale il meccanismo biomolecolare è sostenuto da un'attività della cascata infiammatoria che vede protagonisti l'attivazione IgE-dipendente dei

linfociti T Helper (Th) 2 oppure quella non-IgE-dipendente con attivazione delle cellule “innate lymphoid cells type 2” (ILC2), che porta ad elevata espressione di citochine specifiche, come interleuchine 4, 13 e 5 (IL-4, IL-13, IL-5) e “Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor” (GM-CSF), con conseguente richiamo, espansione ed attivazione degli eosinofili. Il secondo a bassa espressione T2 è caratterizzato da meccanismi dell’immunità innata o acquisita che hanno un ruolo preminente, concretizzandosi nell’attivazione di mediatori e popolazioni cellulari meno responsive ai corticosteroidi inalatori come i Th17 [23–25] (**Figura 1**).

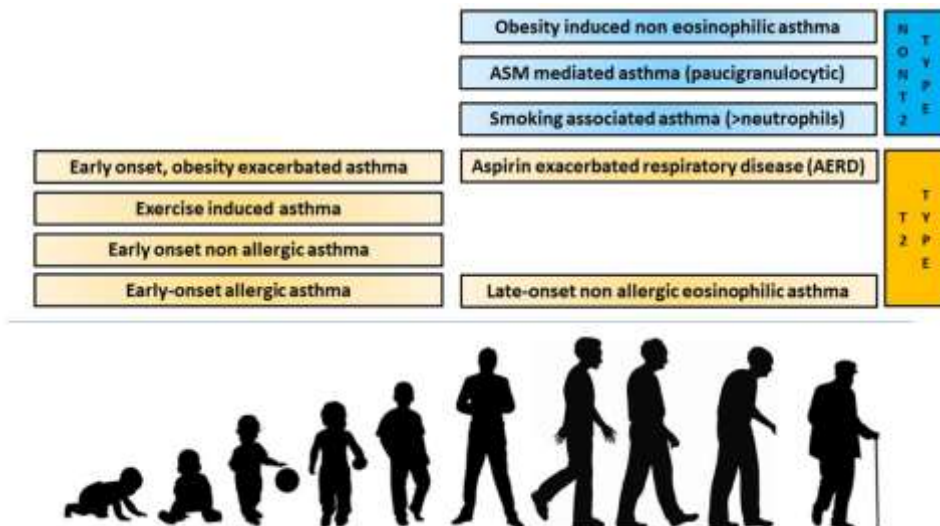


Figura 1. Principali fenotipi dell'asma. [26]

### 1.3 Diagnosi

La diagnosi di asma si basa su una valutazione integrata di caratteristiche anamnestiche, cliniche e strumentali. I sintomi che depongono per maggior sospetto clinico di asma sono il respiro sibilante, la dispnea, più frequentemente accessoriale e talvolta anche permanente, ed il senso di costrizione toracica; questi sintomi spesso si possono riscontrare associati



a tosse, il più delle volte secca, in relazione a fattori scatenanti quali ad esempio allergeni, irritanti o infezioni delle vie aeree. Importanti indizi, sebbene non fondamentali, del rischio di malattia sono la presenza di atopia e la familiarità per essa, vista la frequente impronta patogenetica allergica. Nonostante non correlino sempre rigorosamente con i sintomi e con gli altri indicatori di controllo dell'asma, l'esame obiettivo e i test funzionali risultano indispensabili. Dal punto di vista strumentale il riscontro di una limitazione del flusso aereo di tipo ostruttivo, misurato con le varie metodiche funzionali disponibili (spirometria con o senza volumi polmonari), permette di sospettare questa patologia. Risulta tuttavia necessario completare l'analisi con un test di broncodilatazione, per verificare che l'ostruzione sia reversibile [27].

Nelle fasi intercritiche di malattia, dove la sola spirometria risulta spesso nella norma, e pertanto poco dirimente, si può optare per test di provocazione bronchiale, tra i quali il più usato è quello alla metacolina, in grado di individuare la ipereattività bronchiale, che è assente nei soggetti non asmatici. Una volta effettuata la diagnosi di asma, altre indagini risultano importanti per completare il quadro clinico e fenotipizzare al meglio il paziente.

Certamente andrà valutato il profilo allergologico del paziente asmatico, con lo scopo di ricercare un possibile trigger allergenico ed eventualmente impostare una terapia adeguata per ridurre l'impatto, come ad esempio l'immunoterapia allergene specifica [28,29]. Sono diverse le metodiche utilizzabili per la diagnostica, dai test cutanei (Skin Prick Test, SPT) [30], alle metodiche in vitro (RAST) [31], alla diagnostica molecolare [32].

Altra metodica sempre più presente nella pratica clinica quotidiana, per un più completo inquadramento della patologia, è la valutazione del “Ossido Nitrico Frazionato Esalato” (FeNO).

La misurazione dell’ossido nitrico frazionato esalato è un indicatore dello stato di infiammazione delle vie aeree e permette di completare la diagnosi di asma, valutando in parte, ed in modo non invasivo, l’infiammazione di tipo 2. Inoltre alcuni autori ritengono che valori di ossido nitrico elevati, possano essere correlati ad un più alto rischio di esacerbazione di malattia [33].

Per una più completa ed accurata diagnosi, in particolar modo per quanto riguarda i pazienti gravi o che necessitano un più approfondito inquadramento, sono disponibili metodiche più o meno invasive in grado di valutare l’infiammazione bronchiale sottostante la malattia.

Le tradizionali metodiche endoscopiche con la possibilità di effettuare un lavaggio broncoalveolare (BAL) o una campionatura istologica [34], seppur molto efficaci per la ricerca di cellule infiammatorie, sono state affiancate dalla possibilità di fare analisi del tutto simili utilizzando metodologie meno invasive quali l’analisi dell’espettorato indotto [35]. Con l’ausilio di una strumentazione in grado di nebulizzare una soluzione di acqua e cloruro di sodio a differenti concentrazioni, si riesce, attraverso l’inalazione della nebulizzazione, ad indurre l’espettorazione da parte del paziente, per poi andare ad analizzare la cellularità presente nel campione escreto e le proteine dell’infiammazione presenti nel soprannatante [36].

## **1.4 Comorbilità**

Durante l'inquadramento diagnostico del paziente affetto da asma è necessario andare a valutare ed a ricercare la presenza di comorbidità in grado di concorrere allo scarso controllo dei sintomi. Sono infatti molte le possibili patologie associate che, se non accuratamente trattate, possono favorire la comparsa di sintomi asmatici [37-38], tra queste ricordiamo la malattia da reflusso gastro-esofageo, l'obesità, la sindrome delle apnee notturne del sonno, le disfunzioni delle corde vocali, le bronchiectasie e le patologie psichiatriche (**Figura 2**).



Adapted from Boulet L. 2009.<sup>2</sup>

This material has not been reviewed prior to release; therefore the European Respiratory Society may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the content. Reproduced with permission of the © ERS 2018. *European Respiratory Journal* May 2004, 23 (5) 723-729; DOI: 10.1183/09031936.04.00004904.

**Figura 2.** Principali comorbidità dell'asma [37].

Le bronchiectasie nei soggetti asmatici risultano essere presenti in più del 25% dei casi [39], rappresentando quindi una patologia concomitante piuttosto frequente. La ricerca delle bronchiectasie risulta inoltre

necessaria per valutare la diagnosi differenziale con alcune patologie, come ad esempio l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA), che hanno proprio nelle bronchiectasie una delle caratteristiche peculiari.

Una particolare attenzione va fatta nella ricerca delle comorbidità delle alte vie aeree, in particolar modo della rinosinusite cronica (CRS) con poliposi nasale (CRSwNP) o senza poliposi nasale. Tale patologia infatti, sebbene nella popolazione abbia una prevalenza variabile dal 2.1% al 4.4% nella popolazione europea [40], risulta essere molto più frequente nei soggetti affetti da asma [41], in particolar modo in quelli affetti dalla forma grave [39]. Il quadro infiammatorio delle alte vie aeree, considerate già da anni facenti parte di un sistema più complesso di *united airways* [42] con le basse vie aeree, se non adeguatamente controllato porta ad una ridotta risposta alle terapie inalatorie. Risulta pertanto necessaria un'approfondita anamnesi che vada ad affrontare non solo la sintomatologia "bronchiale" ma che si focalizzi anche sui sintomi nasali quali ostruzione, rinorrea, starnutazioni ed ipo/anosmia, e si deve completare con eventuali indagini endoscopiche delle alte vie.

## **1.5 Costi**

Visto l'alto impatto socio-economico della forma grave di asma, risulta necessario un approfondimento sui costi della malattia. Sebbene si tratti del 25% del totale degli affetti, in Italia circa la metà della spesa per asma (46.2%) viene dedicata al gruppo di pazienti con uno scarso controllo dei sintomi, indipendentemente dallo stadio di gravità [43], oltre a ciò, va aggiunto il 55% dei costi secondari ad ospedalizzazioni ed un 48.1% dei costi indiretti [44]. Analizzando quanto sia impattante la forma grave si

osserva che, pur rappresentando una percentuale di inferiore al 10% del totale dei pazienti, essa sia responsabile del consumo di più del 50% delle risorse destinate all'asma [44]; oltre a ciò, il carico sociale e sanitario cresce con l'aumentare della gravità. In particolare, i costi diretti relativi all'asma sono pari all'1-2% della spesa sanitaria totale e derivano dall'impiego di farmaci, dalla esigenza di visite mediche, dal bisogno di accessi in pronto soccorso e dalla necessità di ricoveri in ospedale [44]. Confrontando i costi diretti di questi pazienti con la popolazione priva di malattie respiratorie nella fascia di età compresa tra i 20 ed i 64 anni, si può notare come, a fronte di un rischio medio di accesso in pronto soccorso o ricovero in ospedale del 6% per la popolazione sana, per chi soffre di patologie respiratorie croniche, quali asma e BPCO, questo rischio sale al 15-18% [43]. I costi indiretti, che comprendono la perdita di giornate di lavoro, la limitazione nelle attività quotidiane e la mortalità prematura, rappresentano oltre il 50% della spesa totale per asma [44]. Nel resto dell'Europa il costo medio annuo di un paziente affetto da asma ma controllato dalla terapia è pari a 509 euro, costo che sale fino a 2281 euro nel caso di assenza di controllo dei sintomi [44].

Secondo lo studio "Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes" (SIRIO), gli alti costi dell'asma sono principalmente imputabili ad un improprio impiego delle risorse diagnostiche ed al mancato controllo di malattia. A riprova di ciò si può notare che, al termine di un anno di osservazione, si è assistito ad una diminuzione del 17.9% del consumo di prestazioni sanitarie e di costi relativi alla malattia. A ciò è corrisposto tuttavia un cospicuo incremento dell'utilizzo dei trattamenti farmacologici [45].

## 2. TERAPIA: FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA E DELL'ASMA GRAVE

Per quello che riguarda la terapia dell'asma, essa include sia strategie farmacologiche che non.

La periodica rivalutazione dei risultati ottenuti è la chiave per il mantenimento del buon controllo della patologia e per il monitoraggio del suo andamento nel paziente. Ad ogni visita il paziente va rivalutato e la sua terapia modulata, secondo il concetto di *step up* e *step down*, mantenendo, modificando, incrementando o riducendo i dosaggi dei farmaci prescritti, al fine di trovare la minima dose efficace al controllo dei sintomi.

Le raccomandazioni GINA [46] classificano la terapia in 5 step, con farmaci e dosaggi crescenti proporzionalmente alla gravità dei sintomi. Partendo dallo step 1 dove viene indicata una terapia al bisogno con LABA o ICS+formoterolo, passando per gli step che vanno dal 2 al 4 dove si va dal solo steroide inalatorio alla sua associazione con broncodilatatori LABA, all'aggiunta di LAMA a questa associazione, fino allo step 5 dove al massimo dosaggio delle terapie inalatorie prescrittibili si associano i farmaci biologici o, qualora questi non risultino prescrittibili o efficaci, altri controller come OCS (**Figura 3**).

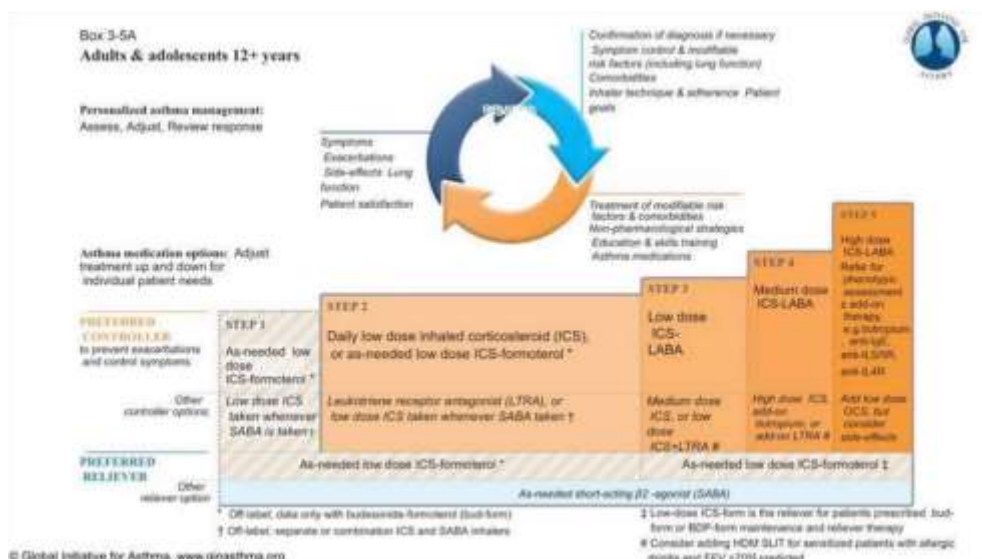


Figura 3. Approccio terapeutico al paziente con asma [46].

Negli ultimi anni, nei pazienti con asma allergica controllata è stata aggiunta l'indicazione all'utilizzo dell'immunoterapia specifica all'acaro della polvere al fine di desensibilizzare il paziente [46,47].

Un aspetto radicalmente evoluto negli anni riguarda invece la terapia proposta per l'asma grave. Nel corso degli anni la soluzione terapeutica a base di cicli o cronica assunzione di corticosteroidi sistemici è stata sempre più ridimensionata e relegata a coloro i quali non raggiungono i criteri prescrittivi dei farmaci biologici.

I corticosteroidi sistemici infatti, seppur efficaci nel controllare la malattia, si sono dimostrati ricchi di effetti collaterali a breve e lungo termine anche per dosaggi ridotti [48].

Con lo scopo di ridurre la somministrazione di OCS sono stati quindi sviluppati, testati ed infine commercializzati diversi farmaci biologici, da aggiungere alla terapia inalatoria prevista allo step GINA 5.

Primo farmaco sviluppato e commercializzato è stato Omalizumab (OMA), anticorpo monoclonale in grado di legare le IgE, dedicato ai

pazienti con asma allergica. Successivamente sono stati valutati altri farmaci in grado di agire direttamente o indirettamente sugli eosinofili. Sono tre i farmaci in commercio aventi queste caratteristiche, solamente due di essi disponibili in Italia, Mepolizumab (MEP) che blocca l'IL-5 circolante e Benralizumab (BEN) che ha invece come target il recettore Alpha della stessa citochina (IL-5Ra).



### **3. MEPOLIZUMAB**

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato appartenente alla classe IgG1/k il cui target è l' IL-5, commercializzato in Italia dal 2017. Come già anticipato in precedenza l'IL-5 è una delle citochine, dell'inflammazione di tipo 2, coinvolta nel meccanismo patogenetico dell'asma grave, essendo in particolare responsabile della differenziazione e maturazione degli eosinofili di cui stimola anche l'attivazione e la chemiotassi [49]. Mepolizumab limitando la bioattività dell'IL-5 attraverso l'interruzione del legame della citochina stessa con la catena alfa del complesso recettoriale espresso sulla superficie cellulari, in particolar modo degli eosinofili, va ad inibire il segnale dell'IL-5, portando quindi alla riduzione della produzione e della sopravvivenza degli eosinofili stessi [50].

#### **3.1 Studi principali**

Proprio la consapevolezza che gli eosinofili fossero presenti frequentemente in un fenotipo di pazienti asmatici, e con il sospetto che la loro azione potesse essere responsabile di parte della malattia, i nei primi anni 2000 si è iniziato a studiare l'effetto di una molecola anti IL-5 sui soggetti asmatici.

Per via di una non corretta selezione dei pazienti i primi trials con mepolizumab non hanno fornito risultati significativi [6]. Solo successivamente, dedicando il farmaco ai pazienti gravi e con una conta eosinofilica ematica superiore alle 300 cellule/mcl, questo ha mostrato

un'efficacia soddisfacente [51]. Nei primi trials clinici la via di somministrazione scelta è stata quella endovenosa. Il primo trial registrativo, ad avere raggiunto il *primary end-point* di efficacia nel ridurre le riacutizzazioni di malattia, è stato lo studio DREAM, dove mepolizumab è stato somministrato a tre differenti dosaggi (75, 250 e 750 mg) vs placebo [52].

Successivamente, con lo studio MENSA, è stata confermata l'efficacia del farmaco nel ridurre le riacutizzazioni di malattia anche con la formulazione sottocutanea al dosaggio di 100 mg, confrontata in questo studio con la formulazione endovenosa a 75 mg vs placebo [8], dimostrando inoltre che non vi era differenza, in termine di efficacia, tra le due modalità di somministrazione. Infine l'efficacia del farmaco, al dosaggio di 100 mg sottocute ogni 28 giorni, nel ridurre la dipendenza da OCS, è stata valutata e confermata nello studio SIRIUS [10]. Studi successivi hanno poi confermato l'efficacia nel migliorare la qualità della vita ed il controllo dei sintomi [53] e l'effetto del farmaco nei pazienti precedentemente trattati senza successo con OMA [54].

Attraverso l'analisi dei vari studi, effettuati nel corso degli anni, si è potuta valutare, oltre all'efficacia sui parametri sopracitati, anche la sicurezza del farmaco.

Queste valutazioni hanno permesso di evidenziare un rassicurante profilo di sicurezza di MEP. I principali eventi avversi segnalati nei vari studi sono stati cefalea, vertigini, reazioni locali al sito di iniezione, artralgia e dolore muscolare, nausea.

## 3.2 Farmacocinetica

La farmacocinetica di Mepolizumab è stata valutata nel corso di numerosi studi e testata su modelli animali, e su soggetti sani o asmatici.

Uno dei più importanti trial su pazienti sani è stato uno studio randomizzato, su singola dose testata durante un periodo di 12 settimane (study SB-240563/018) in cui 60 pazienti sono stati arruolati e suddivisi in diversi bracci di trattamento [55]. Il primo gruppo di pazienti (n=12) ha ricevuto 250mg di farmaco per via endovenosa con un'infusione di 30 minuti; al secondo terzo e quarto gruppo (n=12 in ogni gruppo) è stata somministrata la stessa dose di farmaco per via sottocutanea in tre differenti parti del corpo (addome, arto superiore o gluteo); l'ultimo gruppo (n=12) infine ha ricevuto la dose di farmaco per via intramuscolare a livello gluteo. La biodisponibilità di Mepolizumab per via sottocutanea è risultata del 64% in addome, 75% a livello dell'arto superiore e 71% a livello del gluteo a differenza di quella riferibile alla via intramuscolo che è risultata pari all'81%. La concentrazione massima a livello del plasma (C<sub>max</sub>) è stata osservata dopo 0.5-4.8 ore dall'inizio dell'infusione. Essa è risultata più lenta da raggiungere nella via sottocutanea rispetto a quella endovenosa ma nonostante questo Mepolizumab è risultato egualmente assorbito con entrambe le vie di somministrazione. Per quanto riguarda l'emivita invece, questa è risultata essere di circa 20 giorni indipendentemente dalla via di somministrazione.

Un ulteriore studio condotto da Pouliquen e colleghi descrive il risultato di uno studio multicentrico, randomizzato, in cui dosi ripetute di Mepolizumab sono state somministrate a 70 pazienti affetti da asma e con una conta eosinofila di almeno 300cell/ $\mu$ L [56]. Nello specifico sono state somministrate tre dosi di farmaco per via sottocutanea (12.5, 125 e 250 mg) comparate con la dose di 75mg per via endovenosa. In questo studio l'emivita è stata stimata in 22 giorni per la somministrazione sottocute e 28 per quella endovenosa.

Per quanto riguarda la  $t_{max}$  invece, quella media è stata riscontrata a 6-8 giorni dopo la somministrazione sottocute differentemente dalla somministrazione endovenosa in cui è stata riscontrata a 0.5 ore. La biodisponibilità, di contro, è stato constatato essere indifferente per tutti i dosaggi di farmaco somministrati sottocute.

### **3.3 Farmacodinamica**

Come avvenuto durante gli studi di farmacocinetica, anche per quanto concerne la farmacodinamica i trials hanno visto arruolati sia individui sani che pazienti asmatici. Lo studio farmacodinamico, effettuato durante il trial su soggetti sani menzionato nel precedente paragrafo relativo alla farmacocinetica, ha evidenziato una diminuzione della conta di eosinofili su sangue periferico di almeno il 50% rispetto al baseline valutata su circa 60 soggetti a cui è stato somministrato Mepolizumab a diverse dosi e in diverse sedi di iniezione [55]. Lekie e colleghi hanno invece condotto uno studio su pazienti affetti da asma moderata dopo somministrazione di 2.5 o 10 mg/Kg endovena di farmaco attivo. La conta eosinofila, in questo

caso, è scesa del 73% rispetto al basale entro l'ottavo giorno nei pazienti trattati con i 2.5 mg/kg e dell'87% entro il 29 giorno nei pazienti trattati con 10 mg/kg, risultato comparato con una discesa del solo 32-34% nel braccio trattato con placebo. I pazienti trattati con 10 mg/kg hanno dimostrato inoltre una diminuzione su sangue ( $p < 0.001$ ) e su escreato ( $p < 0.001$ ) della conta eosinofila dopo stimolazione con allergene comparata con la risposta al placebo [57].

Un successivo studio condotto in doppio cieco, randomizzato e con controllo placebo ha valutato la farmacodinamica di una sola somministrazione di Mepolizumab a diverse dosi: 0.5 mg/kg (n=4), 2.5mg/kg (n = 4) o 10mg/kg (n = 4), o placebo (n =6). Questo studio ha confermato una riduzione della conta eosinofila su sangue molto più marcata e statisticamente significativa nei pazienti trattati con farmaco attivo rispetto a quelli trattati con placebo (massima diminuzione stimata di circa l'85%) [58]. Un'ulteriore studio condotto da Pouliquen conferma inoltre la riduzione di eosinofili su sangue periferico a tutti i dosaggi e vie di somministrazione [56]. Complessivamente, una riduzione significativa dell'eosinofilia è stata evidenziata dal terzo giorno successivo alla somministrazione del farmaco con una diminuzione meno marcata tra il settimo giorno e la fine dello studio stesso (l'ottantaquattresimo giorno); per contro, la conta di eosinofili su espettorato risultava marcatamente diminuita tra il settimo giorno e la fine dello studio. È interessante notare come, nonostante l'effetto di Mepolizumab su sangue periferico sia ormai ben accertata, quello che accade negli altri organi e a livello del resto dell'organismo non sia ancora ad oggi ben definito. Una riduzione degli

eosinofili è stata evidenziata sia a livello della mucosa bronchiale, tramite biopsie, dove è stata registrata una diminuzione del 55% rispetto al baseline alla nona settimana di somministrazione ev, sia a livello del midollo osseo dove la diminuzione è stata del 52%. Nonostante ciò non è mai stato dimostrato un decremento statisticamente significativo degli eosinofili su broncolavaggio alveolare ( $p=0,4$ ) anche se la diminuzione è stata del 79% [59]. Ad oggi il farmaco è in commercio nella formulazione sottocutanea alla dose di 100 mg da somministrare ogni 28 giorni, somministrabile in pazienti con una eosinofilia ematica superiore alle 150 cell/mcl prima della prima iniezione e di almeno 300 cell/mcl nell'anno precedente.

## **4. LO STUDIO IN *REAL LIFE***

### **4.1 Obiettivi dello studio**

L'obiettivo di questo studio è stato quello di osservare gli effetti del mepolizumab in *real-life* (RL). Sono state effettuate diverse sottoanalisi al fine di osservare vari outcome. Il percorso di studio ha portato ad una prima analisi riguardante il confronto delle caratteristiche cliniche basali tra pazienti trattati in RL e quelli nei RCTs, successivamente si è voluta valutare la sicurezza, il numero di *drop-out* e le caratteristiche che possono differenziare gli stessi dai pazienti che hanno continuato il farmaco, dopo 12 mesi di somministrazione; l'analisi è poi proseguita misurando l'efficacia di MEP nel ridurre le esacerbazioni di malattia, la dipendenza da steroide sistemico, sulla funzionalità respiratoria, sempre dopo 12 mesi di somministrazione. L'analisi di un sottogruppo di pazienti, precedentemente trattati con omalizumab, ci ha poi permesso di osservare l'efficacia di MEP in questa particolare coorte. Infine è stato osservato l'impatto farmaco-economico di 12 somministrazioni di MEP, con l'obiettivo di valutarne l'effetto su costi diretti ed indiretti.

### **4.2 Materiali e metodi**

Secondo gli obiettivi appena descritti, sono stati raccolti, ed analizzati retrospettivamente, i dati dei pazienti trattati in diversi centri che si occupano di asma grave sul territorio Nazionale:

Clinica delle malattie dell'Apparato Respiratorio ed Allergologia, Policlinico San Martino, Genova; Divisione di Pneumologia Santa

Corona, Pietra Ligure; Ospedale La Colletta, ASL 3, Arenzano; Allergia e Immunologia, Ospedale Mauriziano di Torino ; Azienda Ospedale-Università Città della Salute e della Scienza, S.C. Pneumologia, Torino; Allergologia e fisiopatologia respiratoria - A.O. Santa Croce e Carle – Cuneo; Personalized Medicine, Asthma and Allergy - Humanitas Clinical and Research Center, IRCCS - Rozzano (MI); Unità di Pneumologia e Allergologia, Fondazione Poliambulanza, Brescia; Dipartimento di Pneumologia Arcispedale Santa Maria Nuova Azienda USL di Reggio Emilia; Centro per l'Asma e unità di Allergologia, Università di Verona e General Hospital Verona; Unità Allergologica, Fondazione Policlinico Gemelli di Roma; Dipartimento di pneumologia, "Federico II University", AO "Dei Colli" Monaldi Hospital- Napoli. Sono stati pertanto valutati i dati dei pazienti trattati nel periodo di tempo compreso tra il maggio del 2017 ed il dicembre 2018.

#### **4.2.1 Criteri di arruolamento**

Tutti i pazienti arruolati nello studio dovevano rispondere ai seguenti criteri:

1. Asma grave non controllata secondo ATS/ERS [4].
2. Prescrivibilità di Mepolizumab secondo quanto descritto dal piano terapeutico dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): conta eosinofila su sangue di almeno 300/ $\mu$ l nell'anno precedente il trattamento con Mepolizumab e 150/ $\mu$ L al momento della prima iniezione del farmaco e almeno 2 riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti nonostante trattamento allo step 4 e 5 delle



linee guida Gina o terapia con corticosteroidi sistemici negli ultimi 6 mesi in aggiunta a terapia inalatoria massimale [60].

#### **4.2.2 Modalità e tempistica di somministrazione**

Mepolizumab è stato somministrato alla dose di 100 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane per almeno 12 mesi.

#### **4.2.3 Criteri clinico-diagnostici considerati**

Attraverso l'indagine anamnestica sono state raccolte le informazioni riguardo al numero di esacerbazioni di malattia che hanno richiesto l'uso di corticosteroidi sistemici e quelle che hanno reso necessaria l'ospedalizzazione dei pazienti nei 12 mesi precedenti al trattamento e durante tutta la fase dello studio; sono stati raccolti inoltre i dati relativi all'utilizzo cronico di corticosteroidi orale (dose quotidiana).

Tutti i pazienti sono stati valutati mediante prove di funzionalità respiratoria al fine di valutarne la FEV<sub>1</sub>, FVC ed il loro rapporto. Le spirometrie sono state effettuate al t<sub>0</sub> (basale) e dopo 12 mesi di trattamento (t<sub>12</sub>). Tutte le manovre sono state eseguite secondo i criteri stabiliti da ATS/ERS [61] ed i valori di riferimento utilizzati sono quelli suggeriti da Global Lung Initiative (GLI) [62].

Ogni paziente è stato poi sottoposto alla misurazione dell'ossido nitrico esalato bronchiale (FeNO), prendendo in considerazione, per l'analisi dei dati, i valori raccolti al t<sub>0</sub> e t<sub>12</sub>.

Per valutare il controllo della malattia è stato scelto il test ACT, somministrato prima della somministrazione di mepolizumab a t0 e dopo 12 mesi, utilizzando quale valore di *cut-off* inferiore ai 20 punti come mancanza di controllo [63].

Al fine di valutare, dapprima la prescrivibilità del farmaco e successivamente l'andamento dei valori di eosinofilia, è stata effettuata una conta leucocitaria differenziale prima della somministrazione, dopo la prima dose di farmaco e successivamente a cadenza trimestrale. Sono stati inseriti nello studio i dati del t0 e della misurazione effettuata dopo 1 anno di terapia.

Per quanto riguarda la valutazione del profilo allergico, tutti i pazienti hanno effettuato la ricerca dei comuni allergeni inalanti, attraverso test cutanei (skin prick test, SPT) o ematica mediante CAP-Test.

Infine i pazienti sono stati sottoposti a rinoscopia o TC dei seni paranasali a t0 per valutare eventuali comorbilità nasali (CRSwNP), eventualmente seguite da controlli otorinolaringoiatrici periodici nei pazienti affetti dalla patologia; sono stati quindi analizzati i dati relativi al tempo zero e dopo la dodicesima somministrazione.

Le principali analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il *test esatto di Fisher*, il test del *chi-quadro*, il *t di student*, il *test di Mann-Whitney*, quando appropriato. Risultati con  $p < 0,05$  sono stati considerati statisticamente significativi.

### **4.3 Risultati**

Le differenti fasi dello studio hanno reso necessaria l'analisi di diversi campioni di pazienti a seconda dei dati forniti dai vari centri e dall'outcome da analizzare.

Per la prima osservazione, quella riguardante la differenza tra i dati al *baseline* dei trials clinici e quelli dei pazienti in *RL*, sono stati analizzati i dati di 65 pazienti (45% femmine, età media  $56 \pm 11.5$ , *range* 19-84) che hanno iniziato la terapia con MEP nel periodo tra il 1 giugno ed il 31 dicembre 2017. L'età di insorgenza media era di  $38 \pm 16.5$  (*range* 2-68), con una durata media di malattia di  $18 \pm 14$  anni. Cinquantatré pazienti (82.5%) risultavano essere dipendenti da steroide sistemico con una dose media giornaliera di prednisone o equivalenti di  $9.2 \pm 9.2$  mg. La media geometrica del valore ematico di eosinofili è risultata essere di  $653 \pm 381$  cellule/mcl. Infine la più frequente comorbilità osservata è stata la CRSwNP, presente in 47 (72%) soggetti. Dal confronto con quanto indicato nei trials clinici registrativi abbiamo potuto osservare alcune differenze, di cui, le più significative relative alla conta eosinofila media su sangue ( $p < 0.0001$ ), alla funzionalità respiratoria nel valore del FEV1 ( $p < 0.0001$ ) e nella presenza di poliposi nasale ( $p < 0.0001$ ), risultate tutte maggiori nei pazienti *RL* rispetto a quelli arruolati nei *RCTs* (**Tabella 1**) [64].

		CURRENT POPULATION	SIRIUS (11)	MENSA(10)	DREAM (8)	MUSCA (9)
Age	Mean ± SD (range)	56 ± 11.5 (19–84)	50 (n.p.) (16–74)	50 (n.p.) (12–82)	46 ± 11.2 (n.p.)	51 ± 13.4 (n.p.)
	P-value	–	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Female %	N (%)	29 (85)	27 (55)	329 (57)	392 (63)	325 (58)
	P-value	–	n.s.	n.s.	0.003	0.039
Duration of asthma (years)	Mean ± SD	18.2 ± 14.4	18.27 ± 13.1	19.9 ± 13.8	19.1 ± 45.8	19.5 ± 14.8
	P-value	–	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Smoker	N (%)	17 (26)	53 (39)	159 (28)	133 (22)	147 (26)
	P-value	–	0.04	n.s.	n.s.	n.s.
FBV, %	Mean ± SD	73 ± 18.1	58.7 ± 17.7	61 ± 17.9	60 ± 16	55 ± 14.5
	P-value	–	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Eosinophils baseline (cells/μl) <sup>a</sup>	Mean ± SD	653 ± 381	240 ± 1126 (n.p.)	296 ± 992 (n.p.)	253 ± 1022 (n.p.)	325 (n.p.)
	N (%)	≥150 = 64 (98) ≥300 = 9 (91)	(n.p.)	(n.p.)	(n.p.)	≥150 = 474 (83) <sup>b</sup> ≥300 = 351 (64) <sup>b</sup>
	P-value	–	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0043 <sup>b</sup> < 0.0001 <sup>b</sup>
Exacerbations/12 months	Mean ± SD	3 (1.8)	3.1 (3.1)	3.6 (2.6)	3.58 (3.03)	2.8 (1.7)
	P-value	–	n.s.	0.0047	0.0087	n.s.
ER access/12 months	N (%)	20 (31)	23 (17)	109 (19)	150 (24)	179 (32)
	P-value	–	0.005	n.s.	n.s.	n.s.
OCS dose at baseline	Median (range)	9 (0–50)	13.7 (5–35) (n.p.)	13.2 (1–80) (n.p.)	10.8 (8–20) (n.p.)	13 (±10.9)
	P-value	–	0.0002	0.0007	n.s.	0.0014
Nasal polyposis	N (%)	47 (72)	33 (24)	281 (49)	62 (10)	105 (19)
	P-value	–	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

<sup>a</sup>Geometric mean, n.p. not provided, <sup>b</sup>comparison in % of patients, n.s. not significant

**Tabella 1. Parametri clinico-laboratoristici al baseline dei pazienti trattati con MEP in RL confrontati con quelli trattati nei RCTs [64]**

Con il secondo studio abbiamo voluto analizzare la percentuale di *drop-out* su 143 (54% maschi, range 19-80) pazienti osservati per 12 mesi. In un anno di osservazione sono 6 (4.2%) i pazienti che hanno interrotto la somministrazione di MEP, due femmine e quattro maschi e l'età media era di 62.7 anni. La sospensione del farmaco in 5 pazienti (83%) è stata dovuta all'inefficacia dello stesso, mentre in un solo caso ad una orticaria generalizzata comparsa poche ore dopo la terza somministrazione di MEP (Tabella 2) [65].

#	Age	Sex	Age at onset (years)	Smoking status (Y/N)	ACT baseline	ACT at drop out	FEV <sub>1</sub> % baseline	FEV <sub>1</sub> % Drop out	Baseline eos/μm <sup>3</sup>	Current eos/μm <sup>3</sup>	Exacerbations N/12 months	Exacerbations at drop out	Hospital admissions N/12 months	Hospital admissions at drop out	Nasal polyposis Y/N	Other co-morbidities <sup>a</sup>	Drop at drop out	Drop out
1	47	F	47	N	5	31	60	62	660	180	3	3	0	0	N	Diabetes, Rheumatoid	12	Non responder
2	35	M	40	ns	9	11	66	68	1280	300	2	3	0	0	Y	Diabetes, MI, Rheumatoid	13	Non responder
3	55	M	32	ns	15	35	67	70	730	61	0	1	0	0	N	NONE	3	On leave
4	77	F	41	N	18	33	68	72	350	220	3	2	3	0	N	Diabetes, MI	7	Non responder
5	50	M	48	ns	19	37	65	68	370	170	4	3	0	0	N	GERD, Allergies, MI, obesity, diabetes, GERD	6	Non responder
6	47	M	58	ns	17	35	64	65	480	70	3	3	0	0	Y	Osteoporosis, Diabetes, GERD, Rheumatoid	12	Non responder

<sup>a</sup> AH: arterial hypertension; GERD: Gastroesophageal reflux disease.

**Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti che hanno interrotto prematuramente la terapia con MEP [65].**

Mettendo a confronto le due coorti di pazienti, quelli che hanno discontinuato il farmaco e quelli che hanno proseguito fino alla dodicesima somministrazione, non si riscontrano differenze statisticamente significative, fatto salvo la presenza di poliposi nasale, minore nei pazienti *drop-out* (44% vs 50%) ed il numero delle esacerbazioni durante la terapia con MEP, superiore nei soggetti che hanno sospeso il farmaco ( $0.6 \pm 1.1$  vs  $2.2 \pm 0.7$ ) (**Tabella 3**).

	Persisting patients	Drop Out	P-value
Number	137	6	-
Age, mean (range)	19-80	55-77	-
Male, N (%)	74 (54)	2 (33)	-
Nasal Polyps, N (%)	72 (53%)	2 (33%)	.0001
Rhinosinusitis (%)	61 (44%)	3 (50%)	.52
Diabetes (%)	110 (80%)	4 (67%)	.45
Eosinophils at baseline, mean (SD)	737 (396)	755 (273)	.794
Eosinophils at last assessment, mean (SD)	113 (90)	150 (62)	.167
FEV <sub>1</sub> % at baseline, mean (SD)	72 (20)	67 [9]	.418
FEV <sub>1</sub> at last assessment, mean (SD)	80 (18)	69 [8]	.084
ACT at baseline, mean (SD)	18 [4]	12 [3]	.397
ACT at last assessment, mean (SD)	23 [2]	14 [3]	.001
Exacerbations at baseline, mean (SD)	4.1 (2.8)	2.5 (1.3)	.246
Exacerbations at last assessment, mean (SD)	0.6 (1.1)	2.2 (0.7)	.002

**Tabella 3. Confronto tra le principali caratteristiche dei pazienti che hanno continuato la terapia e quelli che la hanno sospesa prematuramente [65].**

Nel terzo studio, in cui è stata valutata l'efficacia del MEP, nel ridurre le esacerbazioni e la steroide dipendenza, e nello studio relativo alla valutazione della possibile relazione tra conta eosinofila al basale come biomarcatore di risposta al farmaco, sono stati analizzati i dati relativi a 138 pazienti (78 femmine, età media  $58 \pm 10$ , range 21-81 anni) trattati continuativamente per 52 settimane. L'età media di insorgenza, anche in questo caso, è risultata essere elevata ( $34 \pm 16$ ), con una durata media di malattia di  $30 \pm 21$  anni. I valori di eosinofilia ematica media erano di  $822 \pm 491$  cellule/ $\mu$ L, ridottisi a  $117 \pm 96$  cellule/ $\mu$ L dopo 12 mesi ( $p < .0001$ ). La quantità media di esacerbazioni annue, prima del trattamento con

MEP, era di  $3.8 \pm 2.5$ , diminuita a  $0.7 \pm 1.1$  (-81%,  $p < .0001$ ) dopo 1 anno. Per quanto riguarda la terapia con corticosteroidi sistemici, prima della somministrazione di MEP 111 pazienti (80%) necessitavano di una dose giornaliera media pari a  $10.1 \pm 9.4$  mg di prednisone, ridotti a 38 (28%) con un dosaggio medio di  $2.0 \pm 4.2$  mg/giorno, dopo 12 somministrazioni (**Tabelle 4**) [66].

Characteristics	Baseline (n = 138)	12 months (n = 138)	Difference	p-value
Blood eosinophils mean (range)	822 (150-3060)	117 (0-600)	-705 (86%)	< .0001
Median (SEM)	800 (41.78)	100 (8.19)		
Exacerbations/12y mean (SD)	3.8 (2.5)	0.7 (1.1)	-3.1 (81%)	< .0001
Median (IQ RANGE)	3.0 (2.8)	0 (1.0)		
Hospitalizations 12y (mean $\pm$ SD)	0.4 (0.7)	0.0 (0.2)	-0.4 (89%)	< .0001
OCS dependent n (%)	111 (80)	38 (28)	-73 (66%)	< .0001
OCS mg/day, mean (SD)	10.1 (9.4)	2.0 (4.2)	-8.1 (80%)	< .0001
LAMA (%)	51 (37)	51 (37)	-	-
Rhinitis (%)	90 (65)	82 (59)	-8 (9%)	.385
Nasal Polyposis (%)	81 (59)	80 (58)	-1 (1%)	.999
GERD (%)	43 (31)	33 (24)	-10 (23%)	.225
Atopic dermatitis (%)	9 (7)	4 (3)	-5 (55%)	.255
Bronchiectasis (%)	25 (18)	25 (18)	-	-
FEV1 (L $\pm$ SD)	2.03 (0.78)	2.36 (0.88)	0.34 (17%)	.001
FEV1 (%)	69	75	5.6 (8%)	< .0001
FVC (L $\pm$ SD)	3.16 (1.05)	3.32 (1.04)	0.16 (5%)	.231
FVC (%)	88	92	4.4 (5%)	.021
FEV1/FVC ( $\pm$ SD)	0.65 (0.11)	0.69 (0.11)	0.04 (6%)	.002
FeNO (SD)	75 (53)	42 (36)	-33 (44%)	< .0001
Median (SEM)	64 (4)	30 (3)		
ACT ( $\pm$ SD)	17 (5)	22 (3)	5 (34%)	< .0001

**Tabella 4.** Caratteristiche basali e dopo 12 mesi di terapia con MEP [66].

L'analisi successiva è stata fatta per osservare l'effetto di MEP su pazienti precedentemente trattati, senza successo, con OMA. Sono stati valutati 240 pazienti affetti da asma severo non controllato, trattati con OMA per un periodo superiore ai 6 mesi, di cui 27 (14 femmine, età media  $57 \pm 11.7$ , range 21-81) non responsivi alla terapia con anti IgE.

L'età media di insorgenza della malattia è risultata essere di  $33\pm 17$  anni con una durata media di malattia di  $23\pm 18$  anni.

Tutti i pazienti sono risultati essere sensibilizzati all'acaro della polvere ed alcuni polisensibilizzati ad altri allergeni inalanti stagionali. Prima della terapia con OMA, il 93% dei pazienti, che in seguito sono stati trattati con MEP, risultava essere steroide dipendente con un dosaggio medio giornaliero di prednisone pari a  $15.9\pm 11.2$  mg, con una media di  $4.3\pm 2.6$  episodi acuti annui.

Gli eosinofili ematici sono risultati essere  $1078\pm 672$  cellule/mcl.

La durata media della terapia con OMA è stata di  $20\pm 14$  (range 6-60) mesi [67]. Alla sospensione di OMA (considerata come punto di osservazione prima della somministrazione di MEP) la conta eosinofila era scesa a  $785\pm 397$  cellule/mcl, ridottasi a  $96\pm 43$  dopo 12 mesi di terapia con MEP ( $p < .0001$ ).

La quotidiana assunzione di steroide sistemico, inizialmente necessaria a 26 (96%) pazienti, con una dose media giornaliera di prednisone pari a  $16.9\pm 11.6$  mg è diminuita a 5 (-70%;  $p < .0001$ ) con un dosaggio residuo di prednisone di  $1.7\pm 4.4$  mg (-90%;  $p < .0001$ ).

Le esacerbazioni di malattia, la cui media prima del passaggio a MEP era di  $3.1\pm 2.4$  è successivamente scesa a  $0.6\pm 1.1$  (-81%;  $p < .0001$ ) (**Tabella 5**).

Parameter	Pre-OMA	Post-OMA (Pre-MEP)	P-Value	Post-MEP	% Diff Pre-MEP/Post-MEP (%)	P-Value
Exacerbations/12 mo	4.3 (2.6)	3.1 (2.4)	0.090	0.6 (1.1)	-81	<0.0001
Hospitalizations/12 mo	0.8 (1.3)	0.4 (0.8)	0.281	0.1 (0.4)	-82	0.044
OCS-dependent	25 (93%)	26 (96%)	0.999	5 (18%)	-70	<0.0001
OCS mg/d, mean	15.9 (11.2)	16.9 (11.6)	0.804	1.7 (4.4)	-90	<0.0001
Rhinitis	19 (70%)	19 (70%)	0.999	13 (48%)	-32	0.165
Nasal polyps	13 (48%)	13 (48%)	0.999	11 (41%)	-15	0.784
Dermatitis	2 (7%)	2 (7%)	0.999	1 (4%)	-50	0.999
FEV1 (L)	2.11 (0.83)	2.18 (0.98)	0.917	2.71 (0.97)	24	0.022
FEV1 (%)	67 (17)	74 (21)	0.245	86 (17)	16	0.031
FVC (L)	3.17 (1.14)	3.35 (1.25)	0.740	3.61 (1.16)	8	0.381
FVC (%)	82 (16)	92 (20)	0.091	98 (17)	6	0.365
FEV1/FVC	0.69 (0.1)	0.66 (0.08)	0.817	0.70 (0.08)	6	0.041
FeNO	63 (36)	76 (48)	0.338	38 (32)	-50	0.003
Eosinophils serum	1078 (672)	785 (397)	0.187	96 (43)	-88	<0.0001
IgE	645 (813)	835 (1134)	0.392	nd	Na	na
ACT	16 (4)	16 (5)	0.833	22 (3)	29	<0.0001

Tabella 5. Caratteristiche principali dei 27 pazienti, prima di omalizumab, prima di mepolizumab, e dopo 12 mesi di mepolizumab. Tutti i dati sono espressi in media e deviazione standard (SD) o in numero assoluto e percentuale (%) [67].

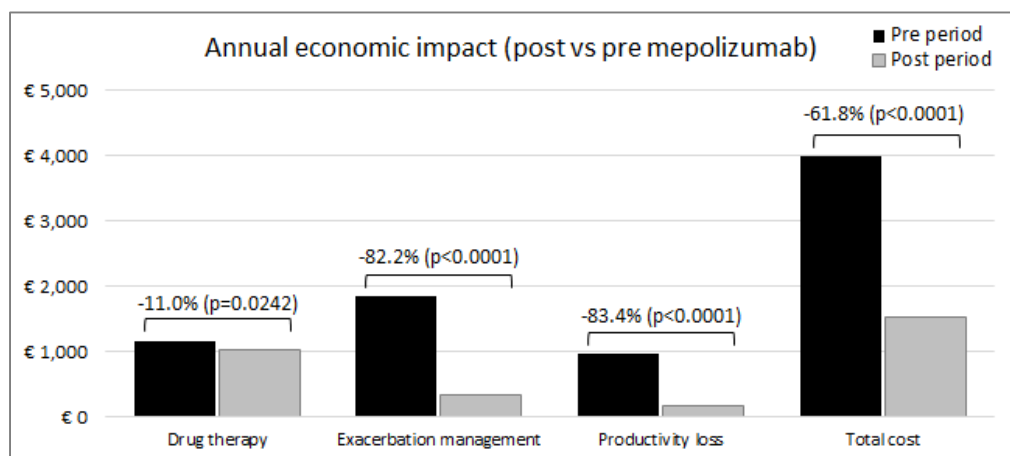
Infine, per lo studio di farmacoeconomia, sono stati analizzati i dati di 106 pazienti (46 maschi; 43%), con età media  $57 \pm 10.6$  anni. Il confronto tra pre e post somministrazione di MEP, per tutti i parametri clinici considerati nell'analisi è descritto in dettaglio nella tabella (Tabella 6).

	Pre period	Post period	Post vs pre (95% CI)	p-value
OCS - dependent patients (%)	84 (79.2%)	33 (31.1%)	OR=0.12 (0.06–0.231)	<0.0001
OCS daily dose <sup>a</sup> (mg)	10 (5–13.75)	5 (5–10)	$\Delta$ =-4.73 (-7.13– -2.24)	0.0002
Total exacerbation rate (events per PY)	4.085	0.774	RR=0.189 (0.148–0.24)	<0.0001
Not needing hospitalization	3.699	0.717	RR=0.194 (0.15–0.248)	<0.0001
Needing hospitalization	0.387	0.057	RR=0.146 (0.051–0.347)	<0.0001
LDS per episode (days)	5.5 (3–8)	7 (6–10)	$\Delta$ =1.41 (-2.65–10.06)	0.61
Patients lost working days	67 (63.2%)	32 (31.2%)	OR=0.253 (0.136–0.463)	<0.0001
Working days lost (days)	15 (10–23.5)	4 (2–6.25)	$\Delta$ =-11.87 (-16.87– -7.64)	<0.0001

Tabella 6. Principali variabili analizzate per lo studio di farmacoeconomia, e variazioni dopo 12 mesi di terapia.



L'introduzione del MEP ha mostrato un beneficio clinico, riducendo significativamente sia la percentuale di pazienti trattati con OCS (OR=0,12, 95% CI 0,06–0,231), sia il consumo medio giornaliero di OCS nei pazienti dipendenti da OCS (-4,73 mg, 95% CI -7,13 – -2,24). Il tasso di esacerbazioni annuale è diminuito da 4,1 eventi per pre MEP a 0,8 con mepolizumab (RR=0,189; 95% CI 0,148–0,24). Il costo medio annuo, pre e post introduzione del mepolizumab, è riportato nella Tabella 3, suddiviso nei 3 principali settori considerati nell'analisi: farmaci, gestione dell'esacerbazione e perdita di produttività. Escludendo il costo del mepolizumab, il risparmio totale dovuto all'introduzione del mepolizumab si traduce in € 2.469 per paziente corrispondente a una riduzione relativa del -61,8% (**Figura 4**).



**Figura 4. Impatto economico medio del paziente affetto da asma grave. Valutato nella spesa per i farmaci, il management delle esacerbazioni e la produttività lavorativa mancata.**

La maggior parte dei risparmi è dovuta alla riduzione delle esacerbazioni (-€ 1.529), seguita da minori perdite di produttività (-€ 812). Includendo il trattamento mepolizumab, il costo totale nel post periodo ammonta a €

12.975 per paziente, corrispondente a un costo incrementale (post vs pre periodo) di € 8.979.

#### 4.4 Discussione

Come già anticipato in precedenza, sono state effettuate diverse analisi su campioni numericamente eterogenei al fine di osservare diversi outcome. La prima analisi effettuata ha riguardato il confronto tra le caratteristiche basali dei pazienti trattati con mepolizumab nei trials clinici e quelli della *RL*.

Come già descritto per altre malattie [68], anche nell'asma grave è risultata una discrepanza, in termini di caratteristiche dei pazienti, tra gli studi clinici randomizzati e la *RL*. Valutando le caratteristiche basali dei pazienti *RL*, messe a confronto con quelle degli studi MENSA [9], DREAM [8], SIRIUS [10] e MUSCA [53], si confermano alcuni aspetti, già precedentemente sottolineati, riguardanti alcune discordanze tra diverse caratteristiche biologico-funzionali in chi è stato arruolato nei trials clinici rispetto a chi poi è stato trattato nella vita reale. In prima analisi risulta importante sottolineare quanto differente sia la media dei valori di eosinofilia ematica, in particolar modo trattandosi di un farmaco che ha proprio negli eosinofili, attraverso la rimodulazione dell'azione dell'IL-5, il suo target. È infatti singolare notare quanto il valore medio di eosinofili nei nostri pazienti sia sensibilmente e significativamente maggiore rispetto ai quattro principali trials clinici. Un'analoga differenza la si può però riscontrare anche in studi *RL* successivi, come il REALITY-A, dove il livello medio di eosinofili su sangue risulta essere del tutto simile a quello misurato nella nostra coorte di pazienti [69].

Secondo parametro che si differenzia è la dose di steroide assunta dai pazienti dipendenti da questa terapia, risultata essere inferiore nella nostra coorte di pazienti rispetto a quella dei RCTs. I pazienti “reali” sembrano inoltre essere meno compromessi dal punto di vista respiratorio, con un valore medio di FEV<sub>1</sub> sensibilmente superiore rispetto quanto misurato nei trials, nonostante l’età delle diversi coorti sia differente e maggiore nel nostro campione, fattore fisiologicamente legato ad una riduzione dei valori di funzionalità respiratoria [62]. Tra le evidenze più rilevanti di questo studio vi è poi quella relativa alla concomitante presenza di CRSwNP, segnalata nel 72% dei soggetti osservati, significativamente superiore rispetto a quanto è accaduto nei trials registrativi. Da studi presenti in letteratura sappiamo quanto la poliposi nasale sia, tra le comorbilità dell’asma, una delle più importanti, in particolar modo, per quanto riguarda il controllo dell’inflammazione [41], e trattare con un farmaco biologico pazienti con e senza questa patologia, potrebbe andare a modificare gli outcome di controllo della malattia. Tuttavia, l’evidenza che in *RL* la percentuale di pazienti con CRSwNP sia significativamente superiore rispetto ai RCTs, potrebbe essere spiegabile dal fatto che nei criteri di inclusione ed esclusione dei principali trials registrativi presi in considerazione, la CRSwNP non veniva specificata e pertanto, la prevalenza in questi studi, è secondaria alla storia anamnestica raccolta dagli sperimentatori, fattore che verosimilmente ha ridotto la percentuale di pazienti affetti. Indipendentemente da quale possa essere il fattore di una più alta prevalenza di poliposi nel nostro campione, valori così alti devono portare il clinico alla ricerca di questa importante comorbilità, ad oggi ancora non sufficientemente considerata.

I risultati ottenuti con il secondo studio, quello sulla percentuale di pazienti che hanno interrotto la terapia, ha permesso di osservare una buona sicurezza del farmaco, tenuto conto che un solo paziente ha sospeso la somministrazione per un evento avverso, l'orticaria, risoltasi con terapia antistaminica e steroidea sistemica. Rispetto ad altri studi in *RL*, effettuati su campioni più ridotti, la percentuale di *drop-out* del nostro campione è risultata inferiore, (4.2% vs 20% ) [70]. Possiamo infine evincere una buona efficacia del MEP, nel campione osservato, in quanto solamente il 3.4% dei pazienti ha sospeso la terapia per scarso controllo dei sintomi.

Il terzo studio, effettuato per valutare l'efficacia di MEP nel ridurre esacerbazioni e steroide dipendenza, ha mostrato interessanti risultati. Ancora una volta si può osservare una media di eosinofili su sangue maggiore rispetto a quella descritta nei trials registrativi, con valori post-trattamento risultati invece del tutto simili agli studi clinici. Nella coorte di pazienti analizzati, infatti, solamente pochi pazienti hanno mantenuto valori di eosinofilia superiori alla media, riducendo tuttavia il numero di esacerbazioni e la steroide-dipendenza dopo 1 anno di trattamento. Nell'intero campione appare sensibilmente maggiore la riduzione degli episodi acuti di asma dopo la terapia, se confrontata con quella descritta nei *RCTs*. Nella coorte di pazienti in *RL* si è infatti evidenziato un calo dell'81% degli episodi acuti, con una media residua di  $0.7 \pm 1.1$ , non distante dal 62% ottenuto dopo 32 settimane di trattamento sottocutaneo descritto nello studio MENSA [9], ma ben superiore a quanto descritto nel DREAM, indipendentemente dal dosaggio endovenoso prescelto [8]. Analogamente a quanto accaduto per quanto riguarda le riesacerbazioni,

anche nel caso della dipendenza da steroide sistemico si è potuta osservare una importante riduzione, maggiore rispetto quanto osservato nello studio SIRIUS, il cui end-point primitivo era proprio lo *sparing-effect* su OCS [10]. Dopo 12 mesi di trattamento il 73% dei pazienti steroide dipendenti aveva interrotto l'assunzione giornaliera di corticosteroidi orali, e la rimanente parte ha ridotto il dosaggio dell'80%. La riduzione della dipendenza da corticosteroide orale risulta un parametro particolarmente importante per via del fatto che, sebbene sia noto da tempo quanto questo farmaco riesca a controllare efficientemente la malattia nella maggior parte dei casi [71], il suo utilizzo cronico risulta essere gravato da importanti effetti secondari sistemici [72,73].

Sebbene la principale azione di questi farmaci sia, come detto, rivolta alla diminuzione delle riacutizzazioni e della necessità di una assunzione giornaliera di OCS, anche la funzionalità respiratoria, in un paziente come quello asmatico, va sicuramente valutata. Quanto emerge dai dati relativi alla somministrazione di MEP per 12 mesi, relativamente alla funzionalità respiratoria, è un incremento in termini assoluti e percentuali del FEV<sub>1</sub>, con un guadagno medio di 340 ml rispetto al valore basale (+17%; p< .0001). Per quanto riguarda invece l'FVC non viene raggiunta la significatività statistica (+5%; p=0.231) a fronte di un aumento medio pari a 160 ml. Tra gli *outcome* secondari del nostro studio possiamo notare quanto l'aggiunta del MEP sia in grado di modificare il controllo dell'asma anche attraverso la variazione dell'ACT. Si è infatti potuto osservare un incremento di 5 punti rispetto al valore iniziale, dopo 52 settimane di trattamento (17±5 vs 22±3; p< .0001), pareggiando il valore segnalato da studi precedenti che avevano indicato come 5 la minimal

clinical important difference (MCID) per il test in questione [74]. È necessario poi fare un'osservazione a parte per quanto riguarda le comorbilità. Quelle ricercate per questo studio sono state principalmente 5 (rinite, CRSwNP, malattia da reflusso gastro esofageo, dermatite atopica e bronchiectasie). Sebbene in alcuni casi sia stato possibile osservare un lieve miglioramento, principalmente nella dermatite atopica, nella CRSwNP e nella malattia da reflusso gastro-esofageo, le differenze tra prima e dopo l'uso di MEP non sono mai risultate essere statisticamente significative. Nello specifico, sebbene sembri esserci una riduzione del 23% dei pazienti che lamentano segni e sintomi di reflusso gastro-esofageo, un miglioramento potrebbe essere dovuto alla sospensione della terapia steroidea, che come noto ne aumenta gli episodi [75]. Merita una discussione a parte la poliposi nasale : sebbene questo farmaco non sia stato studiato per questa patologia, essendo tuttavia la CRSwNP non infrequentemente associata ad una infiammazione locale eosinofila [76][77], si suppone che un effetto possa essere osservabile dopo il trattamento. In realtà l'effetto del MEP sembra essere poco rilevante sui polipi, in particolare nei pazienti con poliposi recidivante e sul volume del polipo stesso. Una miglior efficacia sembrerebbe invece essere presente nel ridurre la recidiva nei pazienti pluri-operati, che recentemente hanno subito l'intervento di polipectomia nasale. Occasionalmente sono stati rilevati alcuni effetti anche sull'anosmia, sintomo che spesso si accompagna alla presenza di poliposi nasale. Occorrerebbero tuttavia dei trials ad hoc con osservazioni più mirate su questo target di pazienti, con valutazioni rinoscopiche sul volume dei polipi, istologiche per valutarne l'effettiva natura eosinofila e TC per

capirne la reale estensione all'interno dei seni paranasali. Relativamente all'effetto del mepolizumab sulla CRSwNP, sono presenti alcuni studi che dimostrano la sua efficacia nella riduzione dei sintomi, misurati con lo SNOT-22 [78], nel miglioramento dell'anomia, misurata tramite *score* dedicati alla valutazione della perdita dell'olfatto [79,80] e nella riduzione della necessità di un successivo intervento di polipectomia nei pazienti trattati [79].

Lo studio effettuato al fine di osservare l'efficacia del farmaco a lungo termine, ci ha permesso inoltre di valutarne la sicurezza. Gli eventi avversi segnalati nei primi 12 mesi di terapia vanno da reazioni locali al sito di iniezione (4.3%), ad artro-mialgie (1.4%), fino a singole segnalazioni di cefalea, diarrea, orticaria, infezioni del tratto urinario, vertigini ed una tachicardia parossistica sopraventricolare [66]. Anche in questo caso i valori dello studio *RL* non si discostano da quanto evinto dai *RCTs*, dove ritroviamo eventi simili con tuttavia una incidenza lievemente superiore. Questa evidenza risulta essere di importante rilievo per il fatto che, come anticipato nel primo studio, la coorte di pazienti *RL* risultava caratterizzata da un'età superiore e gravata da maggiori comorbilità rispetto ai pazienti randomizzati nei trials registrativi, per cui potenzialmente più esposti a eventi avversi. L'ultima analisi relativa all'efficacia del farmaco è stata effettuata analizzando l'effetto del MEP su soggetti asmatici trattati in precedenza, senza beneficio, con OMA. Tutti i pazienti che hanno effettuato lo *switch* rispondevano ai criteri stabiliti dal piano terapeutico AIFA sia per la somministrazione di OMA [81] che per quella di MEP [60]. Risulta interessante notare come, nonostante nei soggetti con asma severo allergico la terapia biologica di

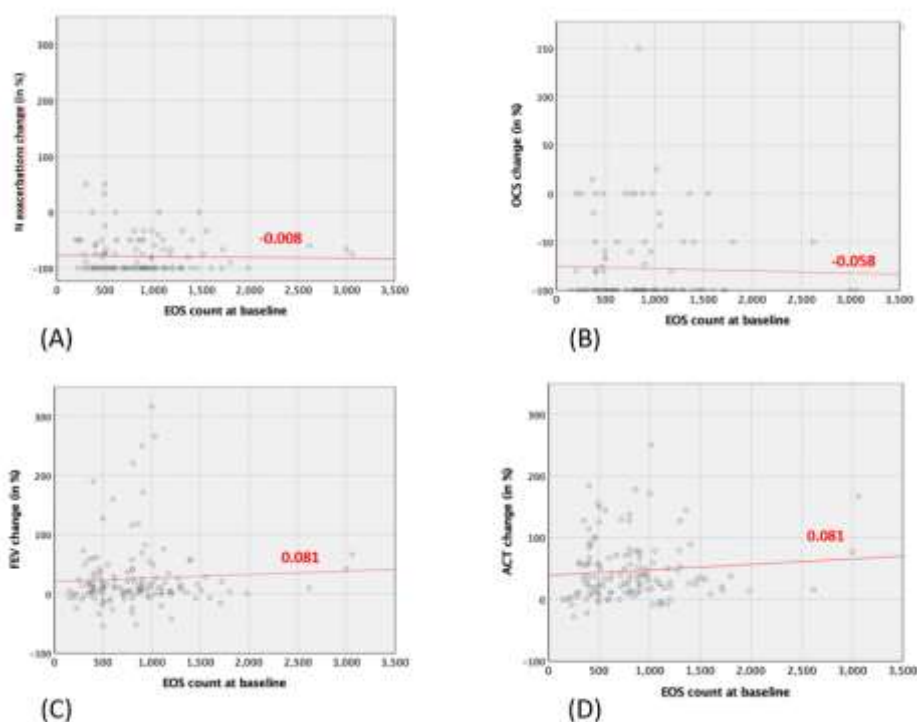
prima scelta ricada su OMA, la contemporanea presenza di una conta eosinofila superiore alle 150-300 cellule/mcl imponga una riflessione sull'opportunità di utilizzare farmaci differenti come gli anti IL-5(r). Quanto emerge da questo studio è una efficacia del MEP in pazienti non controllati da OMA e con una conta eosinofila congrua alla somministrazione del farmaco anti IL-5. Analizzando i dati dei pazienti che hanno effettuato la variazione terapeutica, osserviamo come questi abbiano un'età media di insorgenza piuttosto avanzata, più caratteristica di una *late-onset asthma* più che di una forma allergica, ad insorgenza più facilmente precoce. Uno studio di coorte che ha analizzato 5,041 pazienti affetti da asma e trattati con OMA ha infatti stimato come l'età media di insorgenza dei sintomi fosse di  $22\pm 17$  anni [82], contro i  $33\pm 17$  del nostro campione [83], più simile ai 31.6 dello studio REALITY-A [69] o ai  $34\pm 16$  dello studio di *RL* da noi effettuato, descritto in precedenza [66]. Il tentativo di utilizzare un farmaco anti IL-5 nei pazienti che hanno fallito la terapia con OMA, ma con contemporanea presenza di caratteristiche prescrittive per un altro biologico, sono stati descritti nello studio OSMO, in cui MEP è stato somministrato a 138 pazienti dimostrando un miglioramento del controllo della malattia, misurato con *Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)*, una riduzione della conta degli eosinofili ed una riduzione delle esacerbazioni [54]. Analogamente a quanto descritto dallo studio OSMO anche il Reslizumab, altro anti IL-5, è stato valutato come possibile farmaco in sostituzione di OMA, osservando una riduzione della dose di OCS, delle esacerbazioni di malattia ed un incremento dei valori di ACT [84].



In definitiva, quanto rilevato da questa analisi apre interessanti capitoli di discussione riguardo alla scelta del farmaco biologico nel caso di un potenziale *overlap* prescrittivo di più farmaci biologici per lo stesso paziente. Tutti e 27 i pazienti che hanno cambiato la loro terapia biologica, infatti, risultavano positivi per un allergene perenne, con un valore di IgE/peso corporeo congruo alla somministrazione di OMA ed un numero di eosinofili su sangue sufficiente alla somministrazione di MEP. Caratteristiche osservabili anche in alcuni dei soggetti che invece hanno risposto in modo soddisfacente alla terapia con anti IgE. Al momento attuale non esiste un chiaro riferimento in letteratura su quale sia l'approccio terapeutico più adatto per questo tipo di pazienti. Questo fatto apre alla discussione relativa alla ricerca di biomarcatori predittivi di risposta ai farmaci biologici. Sebbene siano stati individuati alcuni elementi che caratterizzando un tipo di infiammazione piuttosto che un'altra, non sono ancora disponibili veri e propri singoli o gruppi di biomarcatori in grado di guidare ad una scelta certa il clinico, tra i vari farmaci. Certamente la presenza di una sensibilizzazione allergica, accompagnata da una vera allergia ad allergeni perenni, la presenza di IgE totali elevate indirizzerà la scelta verso un farmaco come OMA, senza tuttavia avere la certezza dell'efficacia, come pocanzi dimostrato. Così come valori di eosinofili superiori alle 150-300 cellule/mcl su sangue, elevati valori di FeNO ed una ipereosinofilia sull'espettorato spingeranno più sulla scelta di una anti IL-5(r) o, quando disponibile un anti IL-4r, ma anche questa volta senza una assoluta certezza di efficacia. La sfida dei prossimi anni sarà proprio quella di ricercare dei possibili biomarcatori di risposta predittiva ai vari biologici, in modo di essere in grado di

prevedere, con ragionevole certezza, quale possa essere il prodotto più adatto, paziente per paziente, preventivamente [85].

Alcune sotto analisi presenti in letteratura, effettuate sui dati dei pazienti arruolati nei trials clinici, hanno suggerito una possibile relazione tra i valori di eosinofilia al basale e l'efficacia del farmaco, con una proporzionalità diretta [86]. Dai dati analizzati in *RL* non si evince quanto descritto nei trials. Effettuando infatti le appropriate analisi statistiche non risulta alcuna relazione tra i valori basali di eosinofilia e i 5 outcome scelti (FEV<sub>1</sub>, FeNO, ACT, OCS ed esacerbazioni) [87] (**Figura** ). Dai dati analizzati si evince quindi una efficacia del farmaco slegata dalla conta eosinofila, a patto che questa sia superiore a quanto richiesto dal piano terapeutico AIFA.



**Figura 5.** La figura mostra il rapporto tra la variazione percentuale di diversi parametri

(asse Y) e il conteggio degli eosinofili al baseline (asse X). A) esacerbazioni; B) OCS; C)

FEV<sub>1</sub>; D) ACT.

Per quanto riguarda il lavoro effettuato sui pazienti analizzati al fine di valutare l’impatto farmaco-economico del MEP, si evince un effetto della terapia nella riduzione dei costi diretti, dovuti ai farmaci utilizzati, cronicamente ed al bisogno, principalmente dovuti alla sospensione di antileucotrieni e LAMA, ed indiretti per giornate lavorative perse e visite/ospedalizzazioni per riacutizzazioni. Aggiungendo il costo del farmaco il costo della terapia risulta naturalmente superiore rispetto a quello calcolato nell’anno precedente alla terapia biologica, tuttavia, ci si aspetta un risparmio qualora si andasse a calcolare la riduzione dei costi che i pazienti steroide dipendenti sono spinti ad affrontare per le patologie secondarie al cronico utilizzo di corticosteroidi [88] (Tabella 7).

	Pre period	Post period	Post vs pre
Drug therapy	€ 1,163 (1,087–1,239)	€ 1,035 (952–1,117)	-€ 128 (-239–-17)
ICS/LABA	€ 706 (676–737)	€ 696 (645–747)	-€ 10 (-69–49)
OCS	€ 75 (63–87)	€ 20 (13–27)	-€ 55 (-69– -41)
LAMA	€ 280 (223–338)	€ 258 (201–315)	-€ 22 (-103–58)
Antileukotrienes	€ 78 (58–98)	€ 40 (24–56)	-€ 38 (-63– -13)
GERD	€ 24 (16–31)	€ 21 (14–29)	-€ 2 (-13–8)
Exacerbations management	€ 1,859 (1,561–2,158)	€ 331 (210–451)	-€ 1,529 (-1,850–-1,208)
Without hospitalizations	€ 1,109 (959–1,260)	€ 221 (150–291)	-€ 889 (-1,065–-723)
With hospitalizations	€ 750 (505–995)	€ 110 (9–211)	-€ 640 (-904– -376)
Productivity loss	€ 974 (724–1,224)	€ 162 (84–239)	-€ 812 (-1,074–-551)
Paid work	€ 598 (437–759)	€ 97 (51–144)	-€ 500 (-668–-333)
Unpaid work	€ 376 (265–487)	€ 64 (30–99)	-€ 312 (-428–-196)
Total cost (mepolizumab excluded)	€ 3,996 (3,517–4,476)	€ 1,527 (1,312–1,743)	-€ 2,469 (-2,993–-1,945)
Total cost (mepolizumab included)	€ 3,996 (3,517–4,476)	€ 12,975 (12,759–13,191)	€ 8,979 (8,455–9,503)

Tabella 7. Costo medio dei pazienti prima e dopo la somministrazione di 12 fiale di mepolizumab.

## 4.5 Conclusioni

In conclusione gli studi effettuati su questo farmaco, in real life, confermano quanto già evidenziato nei trials clinici per quanto riguarda l'efficacia del MEP nella riduzione delle esacerbazioni di malattia e nella sua capacità di diminuire o sospendere gli OCS, nonostante le caratteristiche dei pazienti arruolati nei trials clinici siano, in alcuni casi, differenti rispetto ai pazienti trattati nella "vita reale". Il farmaco ha inoltre confermato un rassicurante profilo di sicurezza e tollerabilità, anche nei pazienti precedentemente trattati con un altro biologico (OMA). Restano ancora alcuni interrogativi quali la durata della terapia e la ricerca di biomarcatori in grado di guidare preventivamente il clinico nella scelta del farmaco biologico più adatto, in particolar modo nei pazienti in grado di soddisfare i criteri di prescrivibilità per più anticorpi monoclonali. Anche per questi obiettivi ulteriori studi in real life saranno fondamentali per approfondire questi punti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958.
2. Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(5 Suppl):S482–S489.
3. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015;45(2):396–407.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
5. Bagnasco D, Ferrando M, Bernardi S, Passalacqua G, Canonica GW. The path to personalized medicine in asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(9):957–965.
6. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O’xonnor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 2000;356(9248):2144–8.
7. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062–71.
8. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651–9.
9. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(13):1198–207.

10. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(13):1189–97.
11. Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):99–103.
12. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38]. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259.
13. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3:1. Published 2017 Jan 6.
14. To T, Simatovic J, Zhu J, et al. Asthma deaths in a large provincial health system. A 10-year population-based study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(8):1210–1217.
15. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):28.
16. Lee LK, Obi E, Paknis B, Kavati A, Chipps B. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. *J Asthma*. 2018;55(2):208–219.
17. Sanz de Burgoa V, Rejas J, Ojeda P; investigators of the Coste Asma study. Self-perceived Sleep Quality and Quantity in Adults With Asthma: Findings From the CosteAsma Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):256–262.
18. Bellanti JA, Setticone RA. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome and its challenge for the allergist-immunologist. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(1):1–3.
19. Gold LS, Thompson P, Salvi S, Faruqi RA, Sullivan SD. Level of asthma control and health care utilization in Asia-Pacific countries. *Respir Med*. 2014;108(2):271–277.

20. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J*. 2002;19(1):61–67.
21. Spanevello A, Migliori GB, Sharara A, et al. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(10):1138–1144.
22. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 2):S181–S183.
23. Barnes PJ. New drugs for asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(6):685–694.
24. Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):13.
25. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:158. Published 2017 Sep 26.
26. Bagnasco D, Passalacqua G, Caminati M, et al. Evolving phenotypes to endotypes: is precision medicine achievable in asthma?. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(2):163–172. from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2020.1703675>
27. Sim YS, Lee JH, Lee WY, et al. Spirometry and Bronchodilator Test. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(2):105–112.
28. Passalacqua G, Canonica GW, Bagnasco D. Benefit of SLIT and SCIT for Allergic Rhinitis and Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(12):88.
29. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy*. 2004;59(11):1205–1210.
30. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3.
31. Eysink PE, ter Riet G, Aalberse RC, et al. Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice. *Br J Gen Pract*. 2005;55(511):125–131.

32. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(10):1442–1460.
33. Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, et al. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:41. Published 2019 Aug 21.
34. Barber C, Lau L, Ward J, Tariq K, Gove K, Rupani H, et al. The use of bronchoalveolar lavage (BAL) to assess lower airways inflammation in asthma. *ERJ* 2016; 48: PA1838.
35. Keatings VM, Evans DJ, O'Connor BJ, Barnes PJ. Cellular profiles in asthmatic airways: a comparison of induced sputum, bronchial washings, and bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax*. 1997;52(4):372–374.
36. ten Brinke A, de Lange C, Zwinderman AH, Rabe KF, Sterk PJ, Bel EH. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: predictors of excessive bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):749–753.;
37. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(3):377–393.
38. Brussino L, Solidoro P, Rolla G. Is it severe asthma or asthma with severe comorbidities?. *J Asthma Allergy*. 2017;10:303–305.
39. Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1462–1468.
40. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy*. 2011;66(9):1216–1223.
41. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53.
42. Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G, Braido F, Villa E, Canonica GW. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(3):413–423.
43. Accordini S, Corsico GG, Calciano L, Bono R, Cerveri I, Fois A, et al. The impact of



- asthma, chronic bronchitis and allergic rhinitis on all-cause hospitalizations and limitations in daily activities: A population-based observational study. *BMC Pulm Med.* 2015;15(1):1–9.
44. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(1):93–101.
  45. Dal Negro RW, Micheletto C, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of asthma in Italy: results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study. *Respir Med.* 2007;101(12):2511–2519.
  46. GINA 2019 [Internet]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
  47. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900598.
  48. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018;11:193–204.
  49. Varricchi G, Bagnasco D, Ferrando M, Puggioni F, Passalacqua G, Canonica GW. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: Current evidence and practical experience. *Ther Adv Respir Dis.* 2017;11(1).
  50. EMA Nucala [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_it.pdf)
  51. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):199–204.
  52. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab

- for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–9.
53. 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 randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390–400.
54. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019;74(9):1716–1726.
55. Ortega H, Yancey S, Cozens S. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of mepolizumab following administration at subcutaneous and intramuscular sites. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(1):57–62
56. Pouliquen IJ, Kornmann O, Barton S V., Price JA, Ortega HG. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of Mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Dec 1;53(12):1015–27.
57. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O’xonnor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144–8.
58. Bagnasco D, Heffler E, Testino E, Passalacqua G, Canonica GW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies for asthma treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(2):113–120.
59. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil’s role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):199–204.

60. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003438\\_044648\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003438_044648_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)
61. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26(1):153–161.
62. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324–1343.
63. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):549–556.
64. Bagnasco D, Milanese M, Rolla G, Lombardi C, Bucca C, Heffler E, et al. The North-Western Italian experience with anti IL-5 therapy and comparison with regulatory trials. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1).
65. Lombardi C, Bagnasco D, Caruso C, et al. Analysis of the drop-out rate in patients receiving mepolizumab for severe asthma in real life. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;54:87–89.
66. Bagnasco D, Caminati M, Menzella F, et al. One year of mepolizumab. Efficacy and safety in real-life in Italy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101836.
67. Bagnasco D, Menzella F, Caminati M, Caruso C, Guida G, Bonavia M, et al. Efficacy of mepolizumab in patients with previous omalizumab treatment failure: Real-life observation. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(12):2539–41.
68. Heffler E, Paoletti G, Giorgis V, et al. Real-life studies of biologics used in asthma patients: key differences and similarities to trials. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(9):951–958.
69. Kwon N, Gemzoe K, Worsley S, Gunsoy N, Joksaite S, Van Dyke M, et al.

- Characteristics of patients receiving mepolizumab in real-world practice –REALITI-A study. In European Respiratory Society (ERS); 2018. p. PA1036.
70. Zhang Peng, Vitari Catherine A WSE. Real World Effectiveness and Safety of Anti-IL-5/Mepolizumab in an Academic Severe Asthma Clinic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A3187.
  71. Lipworth BJ. Clinical pharmacology of corticosteroids in bronchial asthma. *Pharmacol Ther.* 1993;58(2):173–209.
  72. Heffler E, Bagnasco D, Canonica GW. Strategies to reduce corticosteroid-related adverse events in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(1):61–67.
  73. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J.* 2018;52(4):1800703.
  74. Schatz M, Kosinski M, Yaras AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4).
  75. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest.* 2002;121(2):625–34.
  76. Brescia G, Sfriso P, Marioni G. Role of blood inflammatory cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Vol. 139, *Acta Oto-Laryngologica.* Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 48–51.
  77. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. Vol. 8, *International Forum of Allergy and Rhinology.* John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 1218–25.
  78. Nelsen L, Bradford ES, Bratton DJ, Albers FC, Brusselle G. Improvement in rhinosinusitis health related quality of life in patients with severe eosinophilic asthma. In European Respiratory Society (ERS); 2017. p. PA3583.

79. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1024-1031.e14.
80. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5).
81. AIFA OMALIZUMAB XOLAIR [Internet]. Available from: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001534\\_036892\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001534_036892_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)
82. Long AA, Fish JE, Rahmaoui A, Miller MK, Bradley MS, Taki HN, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: A cohort study. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2009;103(3):212–9.
83. Bagnasco D, Menzella F, Caminati M, et al. Efficacy of mepolizumab in patients with previous omalizumab treatment failure: Real-life observation. *Allergy*. 2019;74(12):2539–2541.
84. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Domingo C, et al. Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients with Severe Asthma with Inadequate Response to Omalizumab: A Multicenter, Open-Label Pilot Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2277–2283.e2.
85. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs*. 2018;10(1):34–45.
86. Ortega H, Katz L, Gunsoy N, Keene O, Yancey S. Blood eosinophil counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):825–826.
87. Bagnasco D, Massolo A, Bonavia M, et al. The importance of being not significant: blood eosinophils and clinical responses do not correlate in severe asthma patients

treated with Mepolizumab in real life [published online ahead of print, 2019 Nov 26].  
Allergy. 2019;10.1111/all.14135.

88. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. World Allergy Organ J. 2019;12(1):100007.