

A cura della Commissione Asma della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP): Amelia Licari, Maddalena Leone, Maria Elisa Di Cicco, Sara Bozzetto, Valentina De Vittori, Giulia Capata, Doriana Amato, Carlo Capristo, Dora Di Mauro, Maria Angela Tosca

Letteratura in pillole

TARGETED THERAPY FOR SEVERE ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CURRENT AND FUTURE PERSPECTIVES

A. Licari, S. Manti, R. Castagnoli, et al.

Paediatr Drugs 2019;21:215-37. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00345-7>

L'asma grave è una patologia molto eterogenea con una prevalenza del 5% nei bambini e del 7% negli adolescenti. I pazienti affetti da asma grave presentano frequenti riacutizzazioni, necessitano di terapie con corticosteroidi orali (CSO) ed inalatori (CSI) ad alto dosaggio, con un impatto elevato sul consumo di risorse sanitarie (più del 50%) destinate alla gestione globale dell'asma. È pertanto necessario un approccio specifico ed attento verso questo tipo di pazienti non solo nel valutare l'aderenza alla terapia, possibili diagnosi differenziali o la presenza di eventuali comorbidità, ma anche per instaurare un corretto trattamento. I pazienti nei quali l'asma è realmente grave e refrattaria alle terapie convenzionali, e non solamente "difficile da trattare", sono i veri candidati al trattamento con farmaci biologici.

L'asma è una malattia eterogenea che può presentare diversi fenotipi ovvero differenti presentazioni cliniche. I fenotipi clinici di asma grave nei bambini sono caratterizzati dalla precoce insorgenza, associati ad incremento delle IgE, polisensibilizzazioni ad aeroallergeni ed ipereosinofilia. Ogni fenotipo è correlato a diversi meccanismi patofisiologici sottostanti generalmente indicati come "endotipo". I due principali endotipi di asma grave sono caratterizzati da infiammazione di tipo 2 e non di tipo 2.

L'asma sotteso da infiammazione di tipo 2 è caratterizzato da infiammazione eosinoflica, sensibilizzazione allergica IgE mediata e dalla presenza di citochine quali l'IL-4, l'IL-5 e l'IL-13. Sebbene meno frequente in età pediatrica, l'asma non di tipo 2 è caratterizzata dalla predominanza di infiammazione neutrofilica o paucigranulocitica, sostenuta da citochine quali l'IL-8, l'IL-17 e l'IL-22.

Con una comprensione più completa dei meccanismi infiammatori coinvolti nella patogenesi dell'asma, sono stati studiati anticorpi monoclonali, principalmente rivolti all'asma di tipo 2.

In questo lavoro gli autori hanno analizzato le nuove terapie biologiche per il trattamento dell'asma grave e le prospettive future nel trattamento dell'asma pediatrica.

Omalizumab

L'omalizumab è il primo anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro le IgE con indicazione al trattamento dell'asma grave in età pediatrica (a partire dai 6 anni di età). È raccomandato nel trattamento di pazienti con valori di IgE compresi tra 30 e 1500 IU/ml e con sensibilizzazione allergica ad allergeni perenni. La via di somministrazione è sottocutanea e il dosaggio dipende dal peso del paziente e dal valore delle IgE totali. L'omalizumab è in grado di legare le IgE circolanti e di impedire il legame con i recettori ad alta affinità presenti sulla superficie dei mastociti, dei basofili, delle cellule dendritiche e di altre cellule del sistema immunitario. Determina inoltre la *down regulation* dei recettori delle IgE e previene il rilascio di mediatori dell'infiammazione.

L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state ampiamente dimostrate in tre studi registrati condotti in pazienti pediatrici affetti da asma allergico moderato-grave che hanno portato all'approvazione del farmaco circa 10 anni fa. Si è dimostrato efficace nel ridurre il numero

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

delle riacutizzazioni asmatiche e le relative ospedalizzazioni, l'utilizzo di corticosteroidi orali e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti asmatici. Recenti studi hanno inoltre dimostrato che omalizumab è in grado di ridurre le esacerbazioni stagionali scatenate dai virus respiratori. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, le reazioni avverse più comunemente osservate negli studi registrativi sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione (edema, arrossamento, dolore e prurito). Il rischio di reazione anafilattica si attesta tra lo 0,1 e 0,2%; infine l'analisi della sicurezza a lungo termine non ha dimostrato alcun aumento di incidenza di patologie quali neoplasie o leucemie.

Nonostante la vasta esperienza clinica sull'utilizzo di omalizumab, rimangono ancora da definire alcuni aspetti. Uno di questi è la durata ottimale della terapia, per la quale al momento non esistono indicazioni precise in letteratura, così come gli effetti a lungo termine dopo la sospensione. Un altro aspetto importante è l'identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica, utili per il monitoraggio della terapia. Dagli studi disponibili in letteratura, i pazienti che rispondono meglio ad omalizumab sarebbero quelli con comorbidità (dermatite atopica, allergia alimentare e polisensibilizzazioni), con eosinofili sierici maggiori di 300 cell/μl e alti livelli di ossido nitrico esalato.

Ulteriori studi sono necessari per definire i limiti di questa terapia come l'utilizzo nei bambini di età inferiore ai 6 anni, pazienti con asma grave non allergico e bambini con valori di IgE > 1500 UI/ml. Esistono studi preliminari promettenti per i pazienti affetti da asma grave non allergico e per pazienti con valori di IgE > 1500 UI/ml. Un solo studio è in corso per valutare l'efficacia di questa terapia nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

La definizione di percorsi terapeutici mirati può rappresentare il punto di partenza per ottimizzare il rapporto costo-beneficio di questa terapia biologica nella popolazione pediatrica.

Mepolizumab

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'IL-5 circolante, recentemente approvato come trattamento aggiuntivo in pazienti affetti da asma grave non controllato caratterizzato da infiammazione eosinofila.

Le indicazioni all'utilizzo di mepolizumab nella pratica clinica differiscono nel mondo. La FDA e l'Unione Europea hanno approvato l'utilizzo di questo farmaco biologico nel trattamento di pazienti asmatici di età superiore ai 12 anni con asma grave caratterizzato da frequenti riacutizzazioni e dal riscontro di eosinofili > 150 cell/μl. Nel Regno Unito e recentemente anche l'Agenzia Europea del farmaco (EMA) hanno approvato tale farmaco a partire dai 6 anni di età in pazienti affetti da asma grave non controllato da terapia, caratterizzato da frequenti riacutizzazioni ed utilizzo di CSO ed infiammazione eosinofila (eosinofili > 300 cell/μl). La somministrazione del farmaco avviene per via sottocutanea alla dose di 100 mg per adulti e bambini >12 anni di età e di 40 mg per bambini > 6 anni.

Gli studi DREAM, MENSA e SIRIUS hanno definito chiaramente il profilo di efficacia e sicurezza di mepolizumab documentando, nei soggetti trattati, una riduzione del numero delle riacutizzazioni asmatiche, della somministrazione di CSO e conseguente miglioramento della

qualità di vita. Non esistono indicazioni precise sulla durata del trattamento. Le linee guida NICE propongono di proseguire il trattamento quando si assiste ad una riduzione delle riacutizzazioni del 50% dopo un anno di terapia.

Mepolizumab è un farmaco ben tollerato, gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni locali nel sito di inoculo, mal di schiena, astenia, infezioni respiratorie e da HVZ.

Uno studio pediatrico di farmacodinamica e farmacocinetica, che coinvolge bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, è iniziato a settembre 2019 ed è stato recentemente pubblicato.

Reslizumab

Reslizumab è un anticorpo monoclonale in grado di legare l'IL-5 circolante, approvato nel 2016 per il trattamento dell'asma grave con infiammazione eosinofila in pazienti affetti da asma grave non controllato caratterizzati da frequenti riacutizzazioni, eosinofili > 400 cell/μl. Reslizumab viene somministrato per via endovenosa al dosaggio di 3 mg/kg ogni 4 settimane.

Il programma di sviluppo clinico BREATH comprende quattro studi registrativi di fase III che confermano l'efficacia e la sicurezza di reslizumab in pazienti di età > 12 anni affetti da asma grave con infiammazione eosinofila, mostrando durante il trattamento un aumento della funzionalità respiratoria, una riduzione delle riacutizzazioni asmatiche, con conseguente miglioramento della qualità di vita.

Sono disponibili dati incompleti sugli effetti a lungo termine e dopo l'interruzione del trattamento, così come non è confermata l'efficacia di questo farmaco in età pediatrica.

Reslizumab risulta un farmaco ben tollerato, gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati dalle infezioni, peggioramento dell'asma e cefalea. Sono stati inoltre riscontrati casi di esofagite eosinofila e colecistite cronica. Mancano evidenze a sostegno dell'utilizzo di reslizumab nella popolazione pediatrica.

Benralizumab

Benralizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante diretto contro la subunità recettoriale IL-5Rα. In US è stato recentemente approvato come terapia di mantenimento in pazienti di età > 12 anni affetti da asma grave con infiammazione eosinofila. In Europa è approvato come terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da asma grave non controllato ed infiammazione eosinofila. La somministrazione è per via sottocutanea al dosaggio di 30 mg ogni 4 settimane per le prime tre dosi, poi ogni 8 settimane.

I pazienti potenzialmente responsivi al trattamento con benralizumab sono i pazienti con asma grave, eosinofili > 300 cell/μl, storia di poliposi nasale e frequenti riacutizzazioni che richiedono l'utilizzo di CSO. Gli studi CALIMA e SIROCCO mostrano una riduzione significativa delle riacutizzazioni asmatiche, miglioramento del FEV1 e dei sintomi asmatici; la risposta al trattamento sembra migliore nei pazienti con più elevati valori di eosinofili.

Il trial BORA coinvolge tutti i pazienti prevalentemente arruolati negli studi SIROCCO, CALIMA e ZONDA ed è stato condotto per valutare la sicurezza di due differenti dosaggi, per pazienti adulti trattati per

TABELLA I. Terapie biologiche per il trattamento dell'asma grave

Farmaco	Meccanismo d'azione	Somministrazione	Utilizzo in età pediatrica
Omalizumab	Legame diretto contro le IgE libere Down-regulation dei recettori delle IgE	Sottocute ogni 2-4 settimane in base al peso corporeo e al valore di IgE	A partire dai 6 anni
Mepolizumab	Legame diretto con IL-5	Sottocute ogni 4 settimane	A partire dai 12 anni
Reslizumab	Legame diretto con IL-5	Endovena ogni 4 settimane	<i>Off-label</i>
Benralizumab	Legame con il recettore per IL-5	Sottocute ogni 4-8 settimane	<i>Off-label</i>
Dupilumab	Blocco attività IL-4 e IL-13	Sottocute a settimane alterne	A partire dai 12 anni

un anno e adolescenti trattati per due anni. Lo studio riporta risultati simili per tutti i gruppi di studio. Il peggioramento dell'asma è l'evento avverso più frequente descritto in entrambi i gruppi, meno frequente è la suscettibilità alle infezioni mentre non è stata osservata correlazione con l'insorgenza di tumori.

Altri studi sono in corso per valutare la sicurezza e l'efficacia di benralizumab. Uno studio condotto in adulti asmatici in terapia con CSI e LABA (MELTEMI) si concluderà a giugno 2020. I dati preliminari di un altro studio di fase III (MIRACLE) condotto in asmatici in terapia con CSI a medio dosaggio e LABA per valutare efficacia e sicurezza della terapia, documentano che benralizumab, determina una riduzione delle riacutizzazioni asmatiche nei pazienti trattati. Il trial AN-DHI oltre a valutare l'efficacia di benralizumab sulle riacutizzazioni, sulla funzionalità respiratoria e sulla qualità di vita, indaga anche gli effetti di questa terapia sulle comorbidità dell'asma quali rinosinusite e poliposi nasale. Infine lo studio SOLANA valuta l'impatto di benralizumab sulla qualità di vita, sulla funzionalità respiratoria e sul livello di eosinofili sierici.

Dupilumab

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per l'IL-4, capace di bloccare sia la trasduzione del segnale mediato da IL-4 sia quello mediato dall'IL-13. La somministrazione è per via sottocutanea al dosaggio di 400 mg seguito da un dosaggio di 200 mg ogni 2 settimane oppure 600 mg seguito da un dosaggio di 300 mg ogni 2 settimane. Due studi clinici di fase III (QUEST e VENTURE) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di dupilumab in pazienti con asma grave persistente.

Lo studio QUEST ha arruolato 1902 soggetti di età > 12 anni affetti da asma moderato-severo mostrando una riduzione significativa del numero annuo di esacerbazioni asmatiche nei trattati. Una migliore risposta alla terapia è stata riscontrata in pazienti con eosinofili > 300 cell/ μ l e FeNO > 25 ppb.

Lo studio VENTURE è stato invece condotto in pazienti di età superiore a 12 anni affetti da asma grave in terapia con CSO, indipendentemente dal valore di eosinofili nel sangue periferico. In questi pazienti l'utilizzo di dupilumab riduce l'utilizzo degli steroidi orali, migliora significativamente il FEV1e riduce le riacutizzazioni asmatiche.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, in entrambi gli studi, gli eventi avversi più comunemente riportati sono le reazioni nel sito di iniezione, infezioni respiratorie e cefalea.

Non sono ancora a disposizione evidenze sull'efficacia e sicurezza di dupilumab in età pediatrica, tuttavia è in corso il trial VOYAGE in fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di dupilumab in pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni.

In conclusione gli sforzi della ricerca sono rivolti a chiarire l'ambito di utilizzo dei farmaci biologici attualmente disponibili anche in età pediatrica. Così come sono in varie fasi di sviluppo clinico studi su nuove terapie biologiche mirate verso altri target, quali l'IL-25, l'IL-33 e la linfopoietina timica stromale.

Per ottimizzare al meglio il trattamento con i farmaci biologici e ridurre i costi della spesa sanitaria per l'asma, sarà necessario eseguire ulteriori studi, al fine di ottimizzare le scelte terapeutiche, identificare e validare bio-marcatore predittivi di risposta clinica, definire con chiarezza la durata ottimale del trattamento ed eseguire studi farmaco-economici per le singole molecole.