



I farmaci biologici nell'asma del bambino

a cura della Commissione
Asma della SIAP

Amelia Licari¹

Maddalena Leone²

Maria Elisa Di Cicco³

Sara Bozzetto⁴

Valentina De Vittori⁵

Iolanda Chinellato⁶

Carlo Capristo⁷

Nadia Severini⁸

Maria Angela Tosca⁹

(coordinatore)

¹ Immuno-Allergologia Pediatrica e Malattie dell'Apparato Respiratorio, S.C. Pediatria, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ² Allergologia Pediatrica, Ospedale Niguarda, Milano; ³ Allergologia Pediatrica, UO. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa; ⁴ UOSD di Pneumologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova; ⁵ Servizio di Immunologia ed Allergologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma; ⁶ SC Pediatra, POC SS. Annunziata, Taranto; ⁷ Clinica Pediatrica II Università degli Studi di Napoli; ⁸ UO Pediatra, Università "Magna Graecia", Catanzaro; ⁹ UOSD Centro di Allergologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Parole chiave: asma grave, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, dupilumab

Corrispondenza

Maria Angela Tosca

UOSD Centro di Allergologia,

Istituto Giannina Gaslini, Genova

E-mail: mariangelatosca@gaslini.org

Abstract

I farmaci biologici hanno recentemente rivoluzionato l'approccio terapeutico al paziente con asma grave. Attraverso l'inibizione di precisi target molecolari implicati nella patogenesi della malattia asmatica, questi farmaci trovano un'innovativa applicazione nell'ambito della medicina moderna che, sempre più spesso, si indirizza verso un trattamento personalizzato sulla base delle specifiche caratteristiche infiammatorie (endotipi con relativi biomarcatori) che la patologia presenta nel singolo paziente.

Tra i farmaci biologici disponibili per l'età pediatrica, ad oggi omalizumab è il farmaco di scelta per la terapia aggiuntiva dell'asma grave, con significative evidenze di efficacia e sicurezza e con maggiore esperienza clinica in "real life". Le nuove molecole, come mepolizumab, reslizumab e dupilumab, sono attualmente in fase di sperimentazione clinica per l'età pediatrica, sulla base dei risultati positivi ottenuti negli studi sulla popolazione adulta.

Introduzione

I farmaci biologici rappresentano una innovazione terapeutica che ha rivoluzionato l'approccio al paziente con allergia grave. Attraverso l'inibizione di precisi target molecolari implicati nella patogenesi dell'asma, questi farmaci trovano un'innovativa applicazione nell'ambito della medicina moderna che, sempre più spesso, si indirizza verso un trattamento personalizzato sulla base delle specifiche caratteristiche infiammatorie (endotipi con relativi biomarcatori) che la patologia presenta nel singolo paziente. Nel campo allergologico pediatrico, i farmaci biologici, e in particolare gli anticorpi monoclonali anti IgE, sono stati introdotti più di 10 anni fa per il trattamento dell'asma allergico grave con risultati significativi sia sull'andamento clinico della patologia, che sulla qualità di vita dei pazienti trattati. Una nuova e promettente frontiera terapeutica per la cura dell'asma grave eosinofilo è rappresentata da alcuni farmaci biologici che sono stati recentemente approvati per l'utilizzo umano e che hanno come target le interleuchine (IL-) 5, 4 e 13. I farmaci biologici per l'asma grave possono infatti essere schematicamente classificati in base al proprio target terapeutico in farmaci mirati ai mediatori dell'infiammazione di tipo Th₂ [le immunoglobuline (Ig)E e le IL-5, -4 e -13] e farmaci mirati alle citochine prodotte dalle cellule linfoide innate [ovvero le cosiddette "alarmine", come ad esempio l'IL-33 e la linfoipoietina timica stromale (*Thymic Stromal Lymphoietin*, TSLP)], caratteristiche dell'infiammazione non-Th₂¹ (Tab. I). Ad oggi, molti di essi sono ancora in fase iniziale di sperimentazione clinica per l'età pediatrica: i risultati ottenuti dagli studi registrativi sugli adulti non sono infatti sempre direttamente trasferibili nei bambini e negli adolescenti, per i quali la comprovata efficacia e la sicurezza sono requisiti indispensabili prima dell'approvazione per l'uso.

Tabella I. Terapie biologiche disponibili per il trattamento dell'asma grave in età pediatrica.

| Nome del farmaco | Meccanismo di azione | Modalità di somministrazione | Principali effetti significativi | Approvazione per l'età pediatrica in Italia |
|---------------------|---|--|---|---|
| Omalizumab | Legame diretto con le IgE libere ↓ livelli di IgE <i>Down-regulation</i> dei recettori delle IgE su mastociti, basofili e cellule dendritiche | SC, ogni 2-4 settimane sulla base del peso corporeo e del valore delle IgE totali (pretrattamento, 30-1500 kU/l) | ↑ controllo dell'asma ↓ esacerbazioni (anche stagionali) ↓ ospedalizzazioni ↓ CS orali, ↓ sintomi ↑ qualità di vita | A partire dai 6 anni |
| Mepolizumab | Legame diretto con IL-5 | SC ogni 4 settimane | ↓ esacerbazioni ↓ CS orali, ↓ sintomi | A partire dai 18 anni |
| Reslizumab | Legame diretto con IL-5 | EV ogni 4 settimane | ↑ controllo dell'asma ↓ esacerbazioni ↓ eosinofili sierici ↑ FEV1, ↑ qualità di vita | <i>Off label</i> |
| Benralizumab | Legame con il recettore per IL-5 | SC ogni 4-8 settimane | ↓ esacerbazioni ↓ CS orali, ↓ sintomi | <i>Off label</i> |
| Dupilumab | Blocco attività di IL-4 e IL-13 | SC ogni settimana | ↓ esacerbazioni, ↑ FEV1 | <i>Off label</i> |

CS: corticosteroidi; EV: endovena; IL: interleuchina; NS: non significativo; SC: sottocute

Anti-IgE

Il primo e, ad oggi, unico farmaco biologico disponibile che ha come target terapeutico le IgE sieriche è l'anticorpo monoclonale umanizzato omalizumab, prodotto mediante le tecniche del DNA ricombinante, nello specifico un anticorpo della sottoclasse IgG1 in grado di legare le IgE libere circolanti. Approvato per la prima volta nel 2003 dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'asma allergico moderato-grave persistente a partire dai 12 anni, l'omalizumab ha visto l'estensione della sua indicazione a partire dai 6 anni di età per i Paesi Europei nel 2009 e successivamente anche negli Stati Uniti². Questo farmaco biologico è stato inoltre approvato e registrato nel 2014 per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea, con o senza angioedema, per i pazienti di età superiore a 12 anni, con insufficiente controllo della sintomatologia cutanea nonostante la terapia convenzionale cronica con anti-istaminici^{2,3}.

Somministrato in ambiente ospedaliero per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane a un dosaggio che dipende dal peso del paziente e dal valore delle IgE totali pretrattamento (per valori compresi tra 30 e 1500 UI/ml), omalizumab è in grado di legare le IgE libere circolanti e di impedirne il legame con i recettori ad alta e a bassa affinità presenti sulla superficie dei mastociti, dei basofili, delle cellule dendritiche e di altre cellule

del sistema immunitario; tale legame ne previene l'attivazione e il conseguente rilascio di citochine e di altri mediatori dell'infiammazione allergica⁴. Inoltre, la riduzione delle IgE determina, con un meccanismo di *down-regulation*, la ridotta espressione dei recettori ad alta affinità per le IgE e, in generale, è in grado di bloccare i meccanismi che amplificano la risposta immune di tipo allergico⁵. Questi effetti "antinfiammatori" sono stati documentati *in vivo* su campioni di biopsie bronchiali di soggetti adulti con asma grave, sottoposti a broncoscopia prima e dopo il trattamento con anti-IgE⁶.

Le evidenze di efficacia e sicurezza di omalizumab sono state ampiamente dimostrate in tre storici studi registrativi eseguiti in pazienti pediatriche affette da asma allergico moderato-grave che hanno portato all'approvazione del farmaco ormai più di 10 anni fa^{7,9} (Tab. II). Una recente revisione sistematica della letteratura, analizzando i risultati di tutti gli studi pediatrici, ha confermato l'efficacia di omalizumab nel ridurre il numero di esacerbazioni asmatiche e di ospedalizzazioni per asma e la necessità di ricorrere a corticosteroidi per via orale in fase acuta; questi effetti determinano di fatto un miglioramento del controllo globale dell'asma nel bambino con miglioramento della qualità di vita propria e dei genitori (riduzione di giorni di assenza da scuola, riduzione dei giorni

Tabella II. Principali studi clinici sull'uso di omalizumab in pazienti pediatrici con asma grave.

| Autori | Tipo di studio | Durata | Partecipanti | Principali risultati |
|---------------------------------|---|---------------|---|--|
| Milgrom et al. ⁷ | Randomizzato, in doppio cieco, vs placebo (studio registrativo) | 28 settimane | 6-12 anni Numero totale: 334 Dosaggio: 0,016 mg/kg/IgE (IU/mL) per 4 settimane | Riduzione dose CSI: omalizumab, 100%; placebo, 66,7%, P = ,001 Pazienti senza terapia con CSI: omalizumab, 55%; placebo, 39%; P = ,004 Tasso di esacerbazioni: omalizumab, 18,2%; placebo, 38,5%; P < ,001 |
| Lanier et al. ⁸ | Randomizzato, in doppio cieco, vs placebo (studio registrativo) | 52 settimane | 6-12 anni Numero totale: 627 Dosaggio: 75-375 mg secondo tabella ogni 2-4 settimane | Tasso di esacerbazioni (omalizumab vs placebo): -43% Tasso di esacerbazioni gravi (omalizumab vs placebo): -50% |
| Busse et al. ⁹ | Randomizzato, in doppio cieco, vs placebo (studio registrativo) | 60 settimane | 6-20 anni Numero totale: 419 Dosaggio: 75-375 mg ogni 4 settimane | Numero di giorni senza sintomi asmatici (omalizumab vs placebo): -24,5% [1,48 (0,10) vs 1,96 (0,10)]; P < ,001 Dose CSI (mg/d): omalizumab, 663 (23,3); placebo, 771 (23,5) (95% CI, 2172 to 245); P < ,001 Esacerbazioni stagionali dopo l'inizio della terapia (analisi post hoc): Placebo: autunno 9,0%, primavera 8,1%, vs estate 4,6%; omalizumab: autunno 4,3%, primavera 4,2%, vs estate 3,3% (P < ,001) |
| Deschildre et al. ¹⁵ | Osservazionale (<i>real-life</i>) | 52 settimane | 6-18 anni Numero totale: 104 Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane | Dopo 52 settimane di terapia: Controllo dell'asma: buono 67% vs 0% Numero di esacerbazioni: -72% FEV1 (pred): +4,9% Dose media di CSI (mg/d): -30% |
| Deschildre et al. ¹⁶ | Osservazionale (<i>real-life</i>) | 104 settimane | 6-18 anni Numero totale: 104 Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane | Dopo 104 settimane di terapia (vs 52): Controllo dell'asma: buono 80% vs 67% Numero di esacerbazioni: -83% |
| Licari et al. ¹⁷ | Osservazionale (<i>real-life</i>) | 52 settimane | 6-26 anni Numero totale: 47 Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane | Tasso di esacerbazioni rispetto all'anno precedente l'inizio della terapia: 0,8 vs 7,2 (P < 0,001) Riduzione delle ospedalizzazioni: -96% |

CSI: corticosteroidi inalatori.

di assenza lavorativa, ecc.)^{10 11}. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, le reazioni avverse più comunemente riferite negli studi registrativi pediatrici per l'asma sono cefalea e reazioni nel sito di iniezione, tra cui edema, arrossamento, dolore e prurito (osservati da 1 a 10 soggetti su 100) nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni, mentre si possono osservare cefalea e febbre (in più di 1 soggetto su 10) nei pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni; il rischio di reazione anafilattica si attesta allo 0,14%,

valore sovrapponibile a quello di farmaci attualmente in commercio per l'età pediatrica come i FANS e le penicilline¹². Anche per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine, l'analisi degli ultimi 10 anni di studi clinici non ha dimostrato un'aumentata incidenza di neoplasie nei soggetti trattati con il farmaco rispetto a quelli trattati con il placebo^{13 14}.

I risultati degli studi randomizzati e controllati vs placebo sono stati ampiamente confermati anche dall'esperienza clinica in *real life* presente nella letteratura

internazionale¹⁵⁻¹⁷ (Tab. II), in particolare da quelli del gruppo francese di Deschildre che, dopo un periodo di osservazione clinica esteso a 2 anni, ha confermato i risultati di efficacia nella popolazione pediatrica francese (-83% delle riacutizzazioni asmatiche come endpoint primario)^{15 16}. Anche per la realtà italiana, i risultati del primo studio policentrico sull'asma grave in età pediatrica hanno dimostrato come l'uso di omalizumab come terapia aggiuntiva a partire dai 6 anni si sia dimostrato efficace nel ridurre le riacutizzazioni asmatiche (-96% dopo 12 mesi di terapia) con un ottimo profilo di sicurezza¹⁷. Grande interesse in ambito pediatrico ha suscitato la riduzione del numero di riacutizzazioni stagionali (in particolare nel periodo autunnale), prevalentemente scatenate dalle infezioni da parte di virus respiratori¹⁸: il farmaco, attraverso la riduzione delle IgE libere circolanti, avrebbe la capacità di ripristinare le difese antivirali innate e in particolare la produzione di IFN- α da parte delle cellule dendritiche plasmocitoidi¹⁹.

Nonostante la vasta esperienza nell'utilizzo di questo farmaco, rimangono ancora non definiti alcuni aspetti. Uno di questi è la durata ottimale della terapia, per il quale al momento non esistono indicazioni precise in letteratura. Gli studi clinici registrativi sono concordi nel ritenere che un periodo di 16 settimane possa rappresentare un tempo minimo adeguato perché il trattamento dimostri la sua efficacia. Rimane comunque da definire per quanto tempo proseguire il trattamento, anche nei soggetti che hanno ottenuto una buona risposta clinica, per mantenere effetti duraturi nel tempo. Ottimizzare la strategia terapeutica con omalizumab, ma anche con altri farmaci biologici attualmente disponibili per l'asma grave, consentirebbe di ridurre la spesa farmaceutica e l'impegno assistenziale per la gestione dei pazienti con asma grave e rappresenta ad oggi un obiettivo della ricerca attuale e sicuramente futura.

A questo proposito, è stata recentemente proposta una strategia alternativa alla terapia continuativa, ovvero la somministrazione di omalizumab per 4-6 settimane prima della stagione autunnale che coincide con il ritorno a scuola dei bambini asmatici²⁰. A sostegno di tale proposta non vi sono però studi che ne dimostrino gli effetti sul controllo dell'asma, sulla qualità della vita e sugli eventi avversi. Ad oggi, non esistono inoltre indicazioni relative al follow-up dei pazienti che interrompono il trattamento. Gli unici due studi presenti in

letteratura, eseguiti in pazienti in età pediatrica, suggeriscono un'efficacia clinica "long lasting" della terapia con anti-IgE, anche dopo la sua sospensione, ma si tratta per lo più di studi aneddotici^{21 22}. Le strategie di ottimizzazione del trattamento non possono prescindere comunque dall'identificazione e dalla validazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica utili per il monitoraggio della terapia. Dagli studi disponibili in letteratura, i pazienti pediatrici "responders" alla terapia con omalizumab sarebbero quelli con eosinofili sierici > 260/mcl e con livelli di ossido nitrico esalato (FeNO) > 20 ppb²³.

Nonostante siano disponibili evidenze in pazienti adulti affetti da asma grave, non è ancora stata dimostrata in età pediatrica una eventuale azione di interferenza e, in ultima analisi di prevenzione, da parte di omalizumab sui processi di rimodellamento bronchiale. Infine, è attualmente in fase di arruolamento uno studio di Fase II (PARK: Preventing Asthma in High Risk Kids, NCT02570984), randomizzato in doppio cieco verso placebo, per testare a lungo termine l'efficacia di omalizumab in bambini di età compresa tra 2 e 3 anni ad alto rischio per asma e in particolare, la sua eventuale capacità di prevenire l'insorgenza di asma.

Anti IL-5

L'IL-5 è una citochina che svolge un ruolo chiave nel reclutamento dei granulociti eosinofili dal midollo osseo, ne stimola la sopravvivenza, la proliferazione e l'attivazione a livello dei tessuti periferici. L'infiammazione eosinofila delle vie aeree è mediata dalla degranulazione di questi particolari tipi di granulociti, con successivo rilascio di mediatori pro-infiammatori che contribuiscono alla patogenesi dell'asma, ovvero al danno epiteliale, al rimodellamento, all'ipersecrezione mucosa e all'iperreattività delle vie aeree²⁴. Inoltre, è stato ormai dimostrato come, nei pazienti con asma grave, il grado d'infiltrazione eosinofila bronchiale sia correlato con la gravità della malattia stessa ed è stata descritta anche una relazione diretta tra la conta eosinofila nel sangue periferico e le esacerbazioni cliniche dell'asma²⁵⁻²⁷.

Il reclutamento midollare e l'attivazione degli eosinofili hanno luogo attraverso il legame tra IL-5 e il suo complesso recettoriale (IL-5R), a livello della superficie

cellulare dei granulociti eosinofili. Per questo motivo, IL-5R rappresenta un bersaglio terapeutico importantissimo nell'asma eosinofilo. Ad oggi, gli unici tre farmaci biologici approvati che hanno come target l'IL-5 sono mepolizumab, reslizumab e benralizumab. I primi due, mepolizumab e reslizumab, sono anticorpi monoclonali anti IL-5 completamente umanizzati che si legano selettivamente all'interleuchina 5 circolante, impedendone l'interazione con la catena α del suo recettore (IL-5R α); benralizumab, invece, è un anticorpo ricombinante diretto proprio contro la subunità recettoriale IL-5R α ¹⁹.

Nelle attuali linee guida, i nuovi farmaci anti IL-5 sono indicati come possibile trattamento aggiuntivo in tutti quei pazienti con asma grave non controllato caratterizzato da infiammazione eosinofila.

Mepolizumab è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel Novembre 2015 come terapia di mantenimento in pazienti affetti da asma eosinofilo grave di età pari o superiore a 12 anni ²⁸. Attualmente in Italia, mepolizumab trova indicazione a partire dai 18 anni di età. Il programma di sviluppo clinico di fase II/III di mepolizumab ha coinvolto nove studi e oltre 1.300 pazienti a partire da questa fascia d'età. Tre di questi studi clinici – DREAM, MENSA e SIRIUS – hanno definito chiaramente il profilo di efficacia e sicurezza di mepolizumab, consentendone l'utilizzo per la popolazione adulta e per gli adolescenti a un dosaggio raccomandato di 100 mg una volta ogni 4 settimane per via sottocutanea ^{28 29}. Nei pazienti trattati con mepolizumab, si è osservata sia un'importante riduzione nell'uso e nella posologia dei corticosteroidi sistemici che una riduzione nel numero delle esacerbazioni asmatiche, oltre a un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, effetti che sembrano persistere nel tempo ^{30 31}.

Circa un anno dopo mepolizumab, nella primavera del 2016, FDA ed *European Medicine Agency* (EMA) hanno ufficialmente approvato la possibilità di impiego, in soggetti d'età pari o superiore ai 18 anni, anche di **reslizumab**, il secondo anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro IL-5. Similmente a mepolizumab, anche reslizumab è stato proposto come terapia aggiuntiva per tutti quei pazienti con asma eosinofilo non controllato, alla dose di 3 mg/kg per via endovenosa da ripetersi ogni 4 settimane, sebbene una preparazione sottocutanea a dose fissa sia in fase di sviluppo ³². I principali due studi multicen-

trici di fase III che hanno portato all'approvazione di reslizumab, condotti in doppio cieco, simultaneamente, per un periodo di 52 settimane, hanno arruolato pazienti d'età compresa tra i 12 e i 75 anni d'età, con asma scarsamente controllata e con una conta degli eosinofili superiore alle 400 cellule/ μ L. Nel gruppo di soggetti trattati (reslizumab 3 mg/kg e.v. per 4 settimane vs placebo) è stata osservata non solo una significativa riduzione del numero di esacerbazioni asmatiche, ma anche un significativo miglioramento della funzionalità respiratoria, in particolare del FEV₁ ³³. Anche in questo caso, però, nonostante fosse possibile arruolare soggetti d'età pari o superiore ai 12 anni, nessun paziente in età pediatrica è stato arruolato.

Benralizumab, approvato nel 2017 da FDA ed EMA, è il più recente anticorpo monoclonale anti IL-5 autorizzato per l'utilizzo umano ed esplica la sua azione terapeutica legandosi selettivamente alla subunità alfa del recettore cellulare per IL-5 (IL-5R α). Come per mepolizumab e reslizumab, anche benralizumab è indicato per il trattamento di pazienti con asma eosinofilo grave, di età pari o superiore ai 12 anni, alla dose di 30 mg s.c. ogni 4 settimane (per le prime 3 dosi), poi di 30 mg s.c. ogni 8 settimane ³⁴.

Il profilo di efficacia e sicurezza di benralizumab è stato documentato negli adulti e negli adolescenti attraverso tre grandi studi multicentrici di fase III che hanno coinvolto – nel loro insieme – più di 2730 pazienti appartenenti a 26 Paesi differenti. Di questi studi, i primi due – SIROCCO e CALIMA – hanno dimostrato una significativa riduzione del numero delle esacerbazioni asmatiche, nonché della gravità della sintomatologia, rispetto al placebo, in pazienti affetti da asma allergico grave non controllato, con conta eosinofila superiore a 300 cellule/ μ L ^{35 36}. Il terzo studio – ZONDA – un *trial* randomizzato, in doppio cieco, della durata di 28 settimane, ha invece evidenziato come l'utilizzo di benralizumab abbia drasticamente ridotto l'utilizzo di corticosteroidi sistemici, rispetto al placebo, nei pazienti affetti da asma grave non controllato ³⁷, oltre ad aver ridotto il numero di esacerbazioni e di ricoveri ospedalieri per asma nelle 12 settimane successive alla terapia ³⁸.

Una revisione Cochrane, recentemente pubblicata, ha analizzato gli effetti delle terapie anti-IL-5 sulle esacerbazioni asmatiche, sulla qualità della vita in termini di sopravvivenza (HRQoL) e sulla funzionalità respiratoria. Tale studio ha dimostrato come tutti e tre gli

anticorpi anti-IL5, mepolizumab, reslizumab e benralizumab, siano in grado di ridurre significativamente le esacerbazioni asmatiche, di migliorare i punteggi del HRQoL e di indurre un modesto aumento del FEV₁ basale in tutti i pazienti trattati, affetti da asma eosinofilo grave³⁹.

Da tutti gli studi riportati, è oltretutto emerso chiaramente come l'efficacia del trattamento con anticorpi monoclonali anti IL-5 sia associata alla quota di eosinofili circolanti pre-trattamento: un elevato numero di eosinofili nel sangue periferico si associa in genere a risposte terapeutiche migliori⁴⁰.

Per quanto riguarda la possibile insorgenza di eventi avversi, i tre farmaci biologici anti-IL-5 sono complessivamente ben tollerati⁴¹. Si ricordi che, per definizione, tutte le terapie biologiche sono potenzialmente causa di anafilassi e i pazienti devono essere sempre informati di questo rischio. Gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni locali al sito di iniezione (dolore, arrossamento, edema, prurito o sensazione di bruciore), mal di testa, mal di schiena, astenia, infezioni del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Inoltre, in alcuni soggetti che hanno ricevuto un trattamento con mepolizumab sono state descritte riattivazioni di infezioni erpetiche come l'*herpes zoster*⁴¹.

Anti IL-4 e IL-13

Per quanto riguarda i nuovi orizzonti della terapia con biologici anti IL-4 e IL-13, l'unico farmaco che ha raggiunto, ad oggi, evidenze cliniche soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza è **dupilumab**.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per IL-4 (anti-IL-4R α), capace di bloccare, con il suo meccanismo d'azione, sia la trasduzione del segnale mediato da IL-4 sia quello mediato da IL-13. Dal 2017 è stato approvato in America e in Europa per il trattamento di pazienti adulti con dermatite atopica moderato-grave e in pazienti adulti e adolescenti, affetti da asma moderato-grave come terapia di mantenimento aggiuntiva alla restante terapia.

Gli studi clinici di fase III che hanno consentito l'approvazione di dupilumab nei pazienti asmatici con scarso controllo della sintomatologia, sono stati essenzialmente due: QUEST e VENTURE^{42 43}. Lo studio QUEST ha

arruolato 1902 pazienti, il 6% dei quali di età compresa tra 12 e 18 anni, e al termine del periodo di trattamento, durato 52 settimane, il 48% dei pazienti trattati con dupilumab 200 mg e il 46% dei quelli trattati con dupilumab 300 mg hanno riportato, rispetto al placebo, una significativa riduzione del numero annuo di esacerbazioni asmatiche gravi. Nei due gruppi trattati è stato osservato un miglioramento del FEV₁ alle prove di funzionalità respiratoria, in maniera significativamente correlata al livello di eosinofili nel sangue periferico all'inizio della terapia⁴². Lo studio VENTURE, invece, ha coinvolto 210 pazienti di età pari o superiore ai 12 anni, affetti da asma grave e in terapia con corticosteroidi per via sistemica, indipendentemente dai livelli di eosinofili nel sangue periferico. Questi sono stati randomizzati a ricevere dupilumab con una dose iniziale di 600 mg seguita da una dose di 300 mg a settimane alterne, oppure placebo, per un periodo complessivo di 24 settimane⁴³. Nel gruppo trattato con dupilumab si è assistito a un calo di oltre il 70% della dose di steroide sistemico abitualmente richiesto, rispetto al 41,9% dei pazienti trattati con placebo. Al termine del trial clinico, nonostante l'importante riduzione delle dosi di corticosteroidi somministrate ai pazienti arruolati, i pazienti trattati con dupilumab presentavano un numero di esacerbazioni più basso del 59% rispetto alla popolazione complessiva. Inoltre, in chi presentava all'inizio del trattamento una conta eosinofila ≥ 300 cellule/ μ L, il numero delle esacerbazioni scendeva del 71%. Anche la funzionalità respiratoria, in particolare il FEV₁, era significativamente migliorata in quest'ultimo gruppo⁴³.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza di dupilumab, gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni al sito d'iniezione, infezioni del tratto respiratorio superiore e mal di testa^{42 43}. Inoltre, dopo l'inizio del trattamento, è stata osservata nel 4,1-14% dei pazienti trattati, una conta degli eosinofili transitoriamente elevata. A tale riguardo è stato ipotizzato che dupilumab, inibendo la produzione di fattori chemiotattici per gli eosinofili, tra cui l'eotassina, mediata da IL-4 e IL-13, vada a bloccare la migrazione di questi a livello dei tessuti periferici senza intaccare la produzione midollare, con conseguente aumento transitorio della conta degli eosinofili circolanti^{42 43}. Non va dimenticato inoltre che dupilumab ha mostrato un'efficacia clinica significativa anche nei pazienti con altre comorbilità, tra cui la rinosinusite cronica con

poliposi nasale, la dermatite atopica e infine l'esofagite eosinofila, suggerendo l'esistenza di un *pathway* patogenetico comune tra l'asma e queste particolari patologie, ad alta presenza di eosinofili^{44 45}.

I nuovi biologici: evidenze nella popolazione pediatrica

L'effettiva mancanza di estesi trial clinici che vadano a delineare il profilo di efficacia e sicurezza per l'utilizzo dei nuovi farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave nella popolazione pediatrica rappresenta, ad oggi, un problema di cruciale importanza. Da quanto analizzato finora, infatti, si evince non solo che i dati derivanti dagli studi clinici siano spesso disponibili solo per la popolazione adulta, ma anche che – nei casi in cui i criteri d'eleggibilità comprendano soggetti d'età compresa tra i 12 e i 18 anni – l'effettivo arruolamento di pazienti adolescenti risulti molto scarso, se non addirittura assente.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, in particolar modo quella degli adolescenti, gli anticorpi monoclonali anti-IL5 sono senza dubbio i farmaci biologici con la mole più robusta di evidenze scientifiche a disposizione, e ulteriori studi sono attualmente in corso. Ma ad oggi, 28 e 39 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati arruolati rispettivamente in studi di fase III per mepolizumab e reslizumab. Ulteriori trials indirizzati alla popolazione pediatrica sono tuttora in ulteriore fase di sviluppo, compreso un recentissimo studio che coinvolge bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che vivono in aree urbane, con lo scopo di valutare le esacerbazioni asmatiche in soggetti trattati con mepolizumab rispetto al placebo come terapia aggiuntiva (NCT03292588). Per tale motivo, l'EMA ha recentemente esteso l'indicazione all'utilizzo di mepolizumab anche ai pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 6 anni. Come riportato nella comunicazione dell'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio), l'approvazione all'impiego di mepolizumab nei bambini si fonda sull'estrapolazione parziale di dati clinici raccolti nella popolazione adulta e negli adolescenti, così come concordato con EMA. In base a questo tipo di approccio, infatti, i dati di efficacia clinica e i profili di sicurezza di mepolizumab raccolti negli studi di Fase III, e destinati a

soggetti con asma grave d'età pari o superiore ai 12 anni, sono stati estrapolati e adattati alla popolazione pediatrica; tutto il processo è stato ovviamente supportato dai dati raccolti negli adolescenti, nonché da un ulteriore studio di farmacocinetica e farmacodinamica svolto in bambini affetti da asma eosinofilo grave d'età compresa tra i 6 e gli 11 anni^{28 29}. Questo lavoro ha permesso di individuare uno specifico profilo terapeutico per i bambini in questa fascia di età, definendo la dose di mepolizumab (40 mg s.c. ogni 4 settimane), per il trattamento dell'asma grave non controllato nei soggetti di età pediatrica^{28 29}.

Meno certezze per quanto riguarda l'estensione all'utilizzo in età pediatrica degli altri farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave ad oggi in commercio: benralizumab (anti IL-5R α) e dupilumab (anti IL-4 e IL-13). Per la conferma dei risultati d'efficacia e di sicurezza negli adolescenti, oltre che per un'eventuale estrapolazione all'età pediatrica di tali dati, sono necessari infatti ulteriori studi e approfondimenti. Attualmente risulta in corso un solo trial sperimentale con dupilumab in bambini di età compresa tra 6 e 12 anni affetti da asma persistente e non controllato (NCT02948959).

Prospettive future

La ricerca sui farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave è in rapida espansione, con la sperimentazione di nuove molecole, in particolare quelle rivolte verso i mediatori dell'infiammazione non-Th₂, che è ancora poco conosciuta. Tra i farmaci biologici disponibili per l'età pediatrica, ad oggi omalizumab è il farmaco di scelta per la terapia aggiuntiva dell'asma grave, con significative evidenze di efficacia e sicurezza e con il quale si dispone di una maggiore esperienza clinica. Le nuove molecole, come mepolizumab, reslizumab e dupilumab, sono attualmente in fase di sperimentazione clinica per l'età pediatrica, sulla base dei risultati positivi ottenuti negli studi sulla popolazione adulta. Per ottimizzare al meglio il trattamento con i farmaci biologici in campo allergologico pediatrico e per ridurre i costi, che rimangono comunque molto elevati, sarà necessario:

- i. identificare e validare eventuali biomarcatori, che siano in grado di individuare pazienti con partico-

- lari caratteristiche di gravità e pertanto predittivi di risposta terapeutica;
- ii. definire con chiarezza la durata ottimale del trattamento;
- iii. eseguire studi di farmaco-economia per ogni molecola, al fine di renderne l'utilizzo sostenibile nel contesto dei vari sistemi sanitari nazionali;

- iv. eseguire studi di comparazione diretta tra i vari biologici disponibili.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- 1 Abrams EM, Becker AB, Szeffler SJ. Current state and future of biologic therapies in the treatment of asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018;31:119-31.
- 2 Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014;16:491-502.
- 3 Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of pediatric urticaria with review of the literature on chronic spontaneous urticaria in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1152-61.
- 4 Licari A, Castagnoli R, Panfili E, et al. An update on Anti-IgE therapy in pediatric respiratory diseases. *Curr Respir Med Rev* 2017;13:22-9.
- 5 Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, et al. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Discov* 2015;10:1033-42.
- 6 Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:475-84.
- 7 Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108(2):E36.
- 8 Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
- 9 Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
- 10 Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-6.
- 11 Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1431-44.
- 12 Incorvaia C, Mauro M, Russello M, et al. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:197-207.
- 13 Corren J, Kavati A, Ortiz B, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:250-63.
- 14 Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560-67.e4.
- 15 Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224-33.
- 16 Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2015;46:856-9.
- 17 Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, et al. Omalizumab in children with severe allergic asthma: the Italian real-life experience. *Curr Respir Med Rev* 2017;13:36-42.
- 18 Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:985-92.
- 19 Gill MA, Liu AH, Calatroni A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1735-43.e9.
- 20 Pike KC, Akhbari M, Kneale D, et al. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012393.
- 21 Molimard M, Mala L, Bourdeix I, et al. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014;108:571-6.
- 22 Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Canonica GW. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:267-71.
- 23 Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018;31:44-55.
- 24 Mattedi A, Vultaggio A, Maggi E, et al. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res* 2018;19:113.
- 25 Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-9.
- 26 Garcia G, Taillé C, Laveneziana P, et al. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev* 2013;22:251-7.
- 27 Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:849-58.
- 28 NUCALA® (mepolizumab) prescribing information. Available from: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL.PDF

- ²⁹ NUCALA® (mepolizumab) EMA approval. Available from: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_GB/products/nucala/PDF/nucala-pi.pdf
- ³⁰ Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 2016;38:2058-2070.e1.
- ³¹ Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, 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, multi-centre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
- ³² CINQAIR® (reslizumab) prescribing information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf
- ³³ Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
- ³⁴ FASENRA® (benralizumab) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761070s000lbl.pdf
- ³⁵ Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
- ³⁶ FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
- ³⁷ Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
- ³⁸ Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 2015;33:14-20.
- ³⁹ Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
- ⁴⁰ Trivedi A, Pavord ID, Castro M. Bronchial thermoplasty and biological therapy as targeted treatments for severe uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med* 2016;4:585-92.
- ⁴¹ Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic therapy and novel molecular targets of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:909-16.
- ⁴² Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
- ⁴³ Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
- ⁴⁴ Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
- ⁴⁵ Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:469-79.