

Facciamo luce sugli endotipi per la scelta del trattamento nell'asma grave di tipo 2



Esonero da responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati.*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME o USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

Gruppo di esperti



Dott.ssa Katharine Woessner (Presidente)

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, California, Stati Uniti



Prof. Louis-Philippe Boulet

Laval University,
Quebec City, Canada



Prof. Arnaud Bourdin

Ospedale Arnaud de Villeneuve,
Montpellier, Francia



Programma

Quali sono le conseguenze importanti dell'asma grave di tipo 2?

In che modo l'endotipizzazione e i biomarcatori definiscono la scelta del trattamento nell'asma grave di tipo 2?

In che modo i dati recenti e le linee guida cliniche forniscono indicazioni per la gestione a lungo termine dei pazienti affetti da asma grave di tipo 2?

Quali sono le conseguenze importanti dell'asma grave di tipo 2?

Dott.ssa Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, California, Stati Uniti

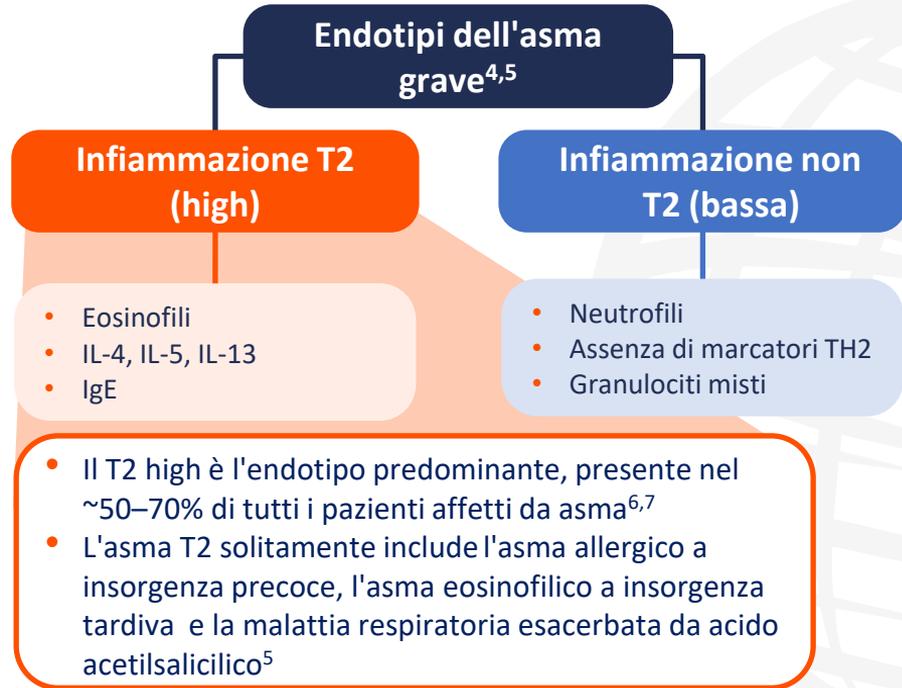


L'asma grave e i suoi endotipi

- La **definizione di asma grave** utilizzata dalle linee guida ERS/ATS¹ e GINA² può essere riassunta come segue:

Asma non controllata nonostante una buona aderenza all'uso ottimizzato di ICS-LABA in dosi elevate e il trattamento di fattori contributivi; o asma che peggiora con la riduzione del trattamento in dosi elevate²

- Circa il 4–10% dei pazienti asmatici è affetto da asma grave^{1,3}



ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society; GINA, Global Initiative for Asthma; ICS, corticosteroidi inalati; IgE, immunoglobulina E; IL, interleuchina; LABA, beta2 agonisti a lunga durata di azione; T2, tipo 2; T_H2, cellule T helper 2.

1. Chung KF, et al. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73; 2. GINA. 2021. Disponibile su: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf (ultima consultazione: 27 ottobre 2021); 3. Hekking P-PW, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896–902; 4. Godar M, et al. *MAbs*. 2018;10:34–45; 5. Kuruvilla ME, et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:219–33;

6. Seys SF, et al. *Respir Res*. 2017;18:39; 7. Peters MC, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:388–94.

L'onere economico, sociale e clinico dell'asma grave



Sintomi e funzioni fisiche

- L'89% riporta ogni giorno respiro affannato, il 56% tosse e il 39% dispnea¹
- Fino al 94% riferisce stanchezza e scarsa qualità del sonno¹
- Il 69% riferisce limiti nell'attività fisica¹
- Comorbidità più comuni nell'asma da lieve a moderata²



Onere economico e sociale riferito dal paziente

- Tassi di occupazione inferiori per chi è affetto da asma grave vs. asma lieve²
- Frequenti cambiamenti di mansione²
- Il 73% riferisce una minore produttività sul lavoro¹
- Notevoli limitazioni sociali³



Onere terapeutico

- Può richiedere l'autogestione di un complesso regime di trattamento con più dispositivi¹
- I miglioramenti iniziali della QoL con OCS a lungo termine possono essere ridotti da effetti collaterali⁴



Onere per il sistema sanitario

- Circa 0,6–2,0 richieste di assistenza in pronto soccorso e 0,5–0,6 ricoveri all'anno²
- Spese per il ricovero ospedaliero > 10.000 EUR/paziente/anno²

OCS, corticosteroidi orali; QoL, qualità della vita.

1. McDonald VM, et al. *Med J Aust.* 2018;209(Suppl. 2):S28–33; 2. Chen S, et al. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:2075–88; 3. Foster JM, et al. *Eur Respir J.* 2017;50:1700765;

4. Volmer T, et al. *Eur Respir J.* 2018;52:1800703.

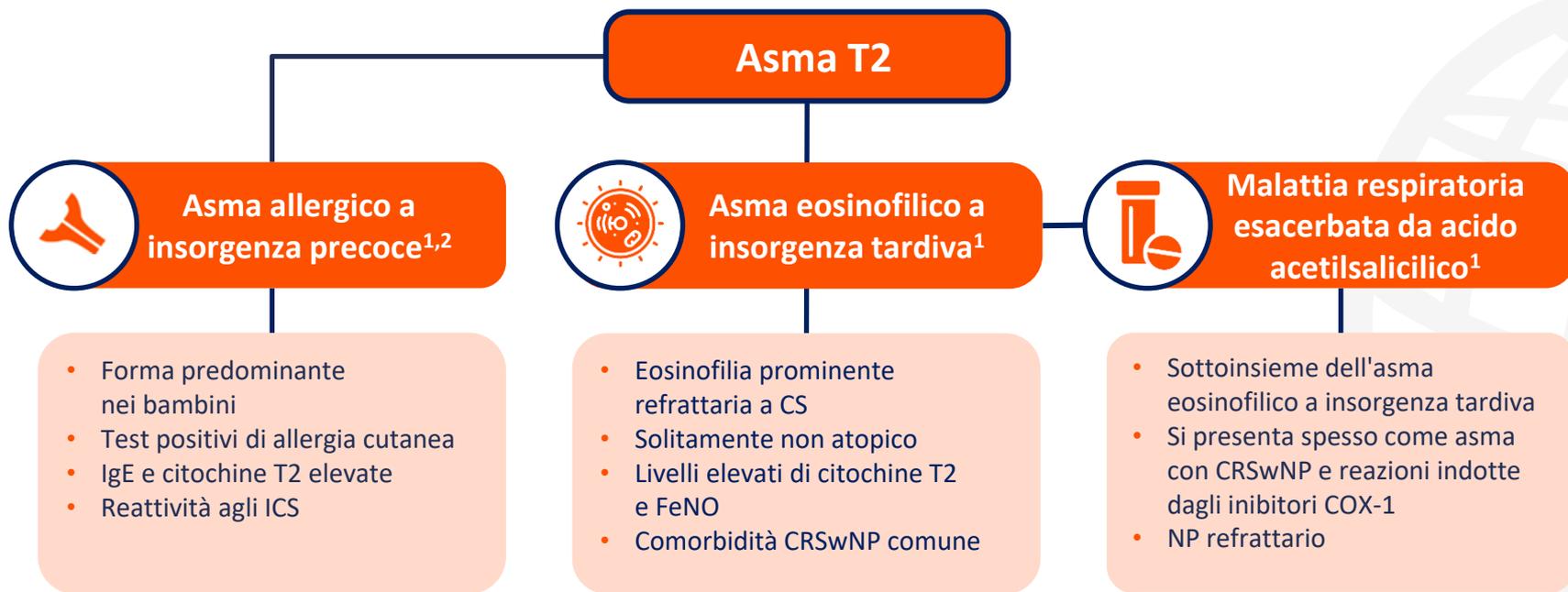
In che modo l'endotipizzazione e i biomarcatori definiscono la scelta del trattamento nell'asma grave di tipo 2?

Dott.ssa Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, California, Stati Uniti



Fenotipi all'interno dell'endotipo dell'asma T2



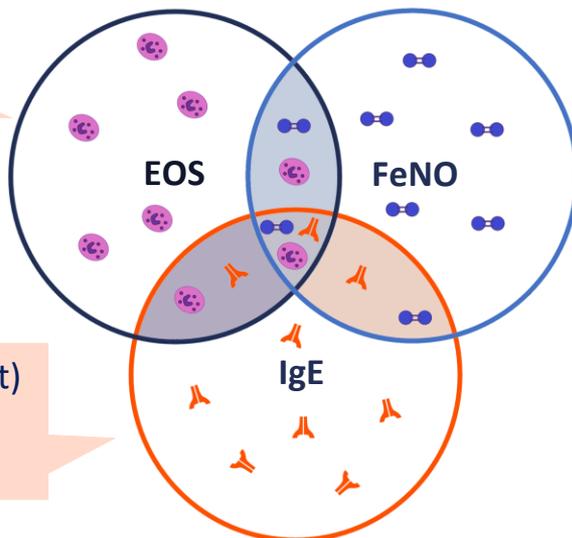
COX-1, cicloossigenasi-1; CRSwNP, rinosinusite cronica con polipi nasali; CS, corticosteroidi; FeNO, frazione di ossido nitrico esalato; ICS, corticosteroidi inalati; IgE, immunoglobulina E; NP, polipi nasali; T2, tipo 2.

1. Kuruville ME, et al. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:219–33; 2. Trivedi M, et al. *Front Pediatr.* 2019;7:256.

Biomarcatori per l'asma T2¹⁻³

L'infiammazione T2 può essere rilevata da singoli biomarcatori o da una combinazione di questi

- EOS nel sangue $\geq 150/\mu\text{L}$
- EOS nell'espettorato $\geq 2\%$



- FeNO ≥ 20 ppb

- Test cutanei (prick test)
- IgE specifica per gli allergeni rilevanti



I biomarcatori possono dover essere valutati fino a 3 volte, sulla dose di OCS più bassa possibile

EOS, eosinofili; FeNO, frazione di acido nitrico esalato; GINA, Global Initiative for Asthma; IgE, immunoglobulina E; OCS, corticosteroidi orali; ppb, parti per miliardo; T2, tipo 2.

1. GINA. 2021. Disponibile su: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf (ultima consultazione: 27 ottobre 2021);

2. Ray A, et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308:L130-40; 3. Brusselle GG, et al. *Nat Med*. 2013;19:977-9.



Il caso



- Una donna di 40 anni con asma grave
- Attualmente assume ICS a dosaggio elevato
- Con acutizzazioni ricorrenti e sintomi persistenti
- Ad oggi, nessuna analisi dei biomarcatori/endotipizzazione

Quali sono i test dei biomarcatori da effettuare per questa paziente e in che modo i risultati definirebbero la scelta terapeutica?

In che modo i dati recenti e le linee guida cliniche forniscono indicazioni per la gestione a lungo termine dei pazienti affetti da asma grave di tipo 2?

Dott.ssa Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, California, Stati Uniti



Approccio sistematico alla gestione dell'asma T2 grave

- **Linee guida internazionali ERS/ATS** – raccomandazioni per la gestione dell'asma grave¹
- **GINA 2021 Pocket Guide for Difficult-to-Treat & Severe Asthma** – Sintesi per la pratica clinica²
- **Linee guida EAACI** – raccomandazioni sull'uso dei farmaci biologici³

Le raccomandazioni includono:

- **Importanza della valutazione** dei fenotipi dell'asma grave²
- **Possibilità di un trattamento biologico mirato** per i pazienti affetti da asma grave³
- **Un albero decisionale** per la valutazione e il trattamento dell'asma grave²

GINA 2021 Pocket Guide: fasi generali per la gestione dell'asma grave²

1

Investigare e gestire
adulti e adolescenti con asma
difficile da trattare



2

Valutare e trattare
i fenotipi gravi

*Prendere in considerazione trattamenti
aggiuntivi non biologici e biologici
aggiuntivi mirati al T2*



3

Monitorare/gestire
il trattamento

Dati recenti con farmaci biologici in pazienti con asma grave

Farmaco biologico	Indicazione ¹	Dettagli dello studio	Popolazione dello studio	Risultati
Benralizumab (anti-IL-5Rα)²	<ul style="list-style-type: none"> Asma eosinofilo grave, add-on 	<ul style="list-style-type: none"> Studio PONENTE in aperto, a braccio singolo (NCT03557307) Algoritmo di riduzione dello steroide dopo l'inizio di benralizumab 	Adulti con asma grave eosinofilo con OCS di mantenimento	<ul style="list-style-type: none"> Il 63% ha eliminato l'OCS; l'82% ha eliminato l'OCS o ha raggiunto il dosaggio ≤ 5 mg Il 75% non ha avuto acutizzazioni durante la riduzione dell'OCS
Dupilumab (anti-IL-4Rα)³	<ul style="list-style-type: none"> Asma eosinofilo/T2 grave/dipendente da OCS, add-on CRSWNP 	<ul style="list-style-type: none"> OLE TRAVERSE di fase III (NCT02134028)⁴ Sicurezza/efficacia di lungo termine 	Pazienti da studi originari affetti da asma da moderato a grave o grave dipendente da OCS	<ul style="list-style-type: none"> Sicurezza/efficacia simili agli studi originari Risultati del sottogruppo di infiammazione T2 su 148 settimane: <ul style="list-style-type: none"> AER diminuito progressivamente Miglioramenti sul lungo termine della funzionalità polmonare
Mepolizumab (anti-IL-5)⁵	<ul style="list-style-type: none"> Asma eosinofilo grave add-on EGPA 	<ul style="list-style-type: none"> REALITI-A, uno studio di coorte osservazionale Efficacia/sicurezza 	Pazienti con asma grave	<p>Al follow-up di 1 anno:</p> <ul style="list-style-type: none"> Riduzione del 69% delle acutizzazioni clinicamente significative Riduzione del 77% dei ricoveri o delle visite in ED
Itepekimab (anti-IL-33)⁶	<ul style="list-style-type: none"> In corso di sperimentazione 	<ul style="list-style-type: none"> Studio di fase II (NCT03387852) Itepekimab vs itepekimab + dupilumab vs dupilumab vs PBO 	Adulti affetti da asma da moderata a grave sottoposti a ICS + LABA	<ul style="list-style-type: none"> Itepekimab ha migliorato il controllo dell'asma vs PBO Monoterapia a base di itepekimab: 22% non riusciva a controllare l'asma Itepekimab + dupilumab: 27% non riusciva a controllare l'asma
Tezepelumab (anti-TSLP)⁷	<ul style="list-style-type: none"> In corso di sperimentazione 	<ul style="list-style-type: none"> Studio NAVIGATOR di fase III (NCT03347279) Efficacia/sicurezza 	Adulti affetti da asma grave e non controllata	<ul style="list-style-type: none"> Miglioramento significativo AER vs PBO oltre a SoC* a 1 anno (p<0,001)

*SoC definito come corticosteroidi inalati a medio o alto dosaggio più almeno un farmaco di controllo aggiuntivo con o senza OCS. AER, tasso di acutizzazione annualizzato; CRSwNP, rinosinusite cronica con polipi nasali; ED, pronto soccorso; EGPA, granulomatosi eosinofila con poliangioite; ICS, corticosteroidi inalati; IL, interleuchina; LABA, beta2 agonisti a lunga durata di azione; OCS, corticosteroidi orali; OLE, estensione in aperto; PBO, placebo; Ra, subunità alfa del recettore; SoC, standard di cura; T2, tipo 2; TSLP, linfopoietina timica stromale.

1. GINA. 2021. Disponibile all'indirizzo: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf (ultima consultazione 11 novembre 2021).

2. Menzies-Gow A, et al. *Lancet Respir Med.* 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0; 3. Wechsler ME, et al. *Lancet Respir Med.* 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2;

4. NCT02134028. Disponibile all'indirizzo: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134028 (ultima consultazione 9 novembre 2021); 5. Harrison T, et al. *Eur Respir J.* 2020;56:2000151;

6. Wechsler ME, et al. *N Engl J Med.* 2021;385:1656-68; 7. Menzies-Gow A, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:1800-9.

Il caso



- Paziente maschio di 52 anni
- Attualmente gestito con una terapia biologica dopo un trattamento prolungato con terapia convenzionale
- La terapia convenzionale ha portato a un'esposizione cumulativa agli ICS, che non hanno controllato i sintomi aggiungendo un peso sulla QoL del paziente
- Biomarcatori: eosinofili nel sangue 200 cellule/ μ L e FeNO 25 ppb

Quali sono gli effetti previsti delle terapie emergenti sulla QoL e sulla gestione a lungo termine di questo paziente affetto da asma T2?