

Efficacia e sicurezza del dupilumab nella terapia dell'asma moderato-severo nei bambini di età 6-11 anni: una nuova arma terapeutica e la necessità emergente di una caratterizzazione sempre più accurata dell'infiammazione nel paziente asmatico

Giorgio Colletti¹, Antonella Frassanito²

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria – Facoltà di Farmacia e Medicina, Università La Sapienza, Roma

² Dipartimento Materno Infantile e Scienze urologiche, Università La Sapienza, Roma

Corrispondenza: Antonella Frassanito **e-mail:** antonellafras@libero.it

INTRODUZIONE

I bambini con asma moderato-severo, così come gli adulti e gli adolescenti, spesso continuano ad avere uno scarso controllo della malattia anche ricevendo una terapia allineata agli standard di cura (1).

Nonostante l'ingresso dei farmaci biologici nelle alternative terapeutiche per i pazienti con asma non controllato, la gestione dell'asma severo rappresenta ancora oggi una sfida: le attuali evidenze suggeriscono che biomarker come il numero di eosinofili nell'espettorato e nel sangue e la frazione di ossido nitrico esalato dovrebbero essere valutati in tutti i pazienti con asma severo per il loro valore prognostico e predittivo dell'efficacia delle terapie biologiche (1). Indipendentemente dai biomarker, l'asma severo dipendente dall'uso di corticosteroidi orali è un fenotipo utilizzabile per guidare la scelta del farmaco biologico: anti-IL5/5Ra o anti IL4/13 sono farmaci raccomandati per questi pazienti che spesso hanno un fenotipo eosinofilo (1). Appare sempre più evidente che la canonica divisione in fenotipi dell'asma allergico e non allergico non è più in grado di delineare adeguatamente le varie sfumature dell'infiammazione nella malattia asmatica, né i fenotipi basati sui livelli di granulociti nell'espettorato sono in grado di definire in maniera efficace il tipo di infiammazione se T2 o non-T2 (2).

La stessa dicotomia tra infiammazione T2 e non-T2 necessita di essere superata: la sovrapposizione fenotipica è estremamente comune nei pazienti asmatici e i fenotipi associati ad un'infiammazione mista T2/non-T2 potrebbero non rispondere adeguatamente alle terapie a causa dell'aumento dell'infiammazione non-T2 (3).

Diverse proteine legate agli sfingolipidi, al complemento e alla coagulazione, alle vie metaboliche, alla fibrosi delle vie aeree sono state associate alla gravità dell'asma e il loro ruolo come biomarker della malattia dovrebbe essere ulteriormente indagato (4).

È necessario pertanto indagare sempre più approfonditamente le nuance dei pathway implicati nello sviluppo dell'infiammazione nell'asma.

DUPILUMAB: ATTUALI INDICAZIONI

Un'importante novità nell'armamentario della gestione dell'asma moderato-severo non controllato nei bambini di età tra i sei e gli undici anni che sfrutta l'importanza dell'individuazione dei biomarker al fine di prevedere l'efficacia della terapia è il dupilumab (5).

Il Dupilumab, un anticorpo monoclonale interamente umano diretto contro il recettore alfa dell'interleuchina (IL)-4 che inibisce la trasmissione del segnale di IL-4/IL-13, è attualmente approvato per l'uso negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma severo con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da un aumento degli eosinofili ematici e/o della frazione di ossido nitrico esalato

non adeguatamente controllati con corticosteroidi inalatori (ICS) a dosaggio alto e un altro prodotto medicinale per il trattamento di mantenimento.

La sicurezza e l'efficacia nella popolazione al di sotto dei sei anni non era stata ancora indagata.

Lo studio clinico

Obiettivi:

Nella fase 3 del trial VOYAGE, un trial internazionale, randomizzato, a doppio cieco, sono stati coinvolti 408 bambini dai 6 agli 11 anni con asma moderato-severo non controllato al fine di valutarne l'efficacia

Metodi:

271 bambini hanno ricevuto ogni due settimane un'iniezione sottocutanea di dupilumab in aggiunta alla loro terapia di fondo, 134 bambini hanno ricevuto il placebo.

Risultati:

L'outcome primario valutato è stato la riduzione del tasso di esacerbazioni severe esaminato in due popolazioni:

- Bambini con un fenotipo asmatico di tipo due: tasso di esacerbazioni severe nel gruppo di intervento pari a 0.31 [IC95% 0.22-0.42] e nel gruppo di controllo pari a 0.75 [IC95% 0.54-1.03] con una riduzione del rischio relativo nel gruppo di intervento pari al 59.3%; [IC 39.5-72.6; P<0.001]
- Bambini con eosinofili >300 mm³: tasso di esacerbazioni severe nel gruppo di intervento pari a 0.24 [IC95% 0.16-0.35] e nel gruppo di controllo pari a 0.67 [IC 95% 0.47-0.95] con riduzione del rischio relativo del 64.7% [IC95%, 43.8-77.8; P<0.001].

In entrambe le popolazioni il tasso di esacerbazioni è stato inferiore nei pazienti trattati con dupilumab.

L'outcome secondario valutato è stato il miglioramento del FEV1 basale predetto dopo dodici settimane di terapia: in entrambe le popolazioni studiate il miglioramento del FEV1 è stato superiore nei pazienti trattati con dupilumab: dalla baseline a dodici settimane l'incremento è stato del 10.5±1.01% nel gruppo di trattamento e 5.3±1.4% nel gruppo di controllo con una differenza media di 5.2 punti percentuali [IC95% 2.1-8.3; P<0.001].

L'incidenza di eventi avversi è stata simile nei due gruppi.

Conclusioni: in pazienti dai 6 agli 11 anni l'utilizzo di dupilumab in aggiunta alle terapie di fondo determina un ridotto tasso di esacerbazioni senza aumentare il rischio di effetti avversi.

Take home message

Una comprensione sempre più crescente dei pathway infiammatori e l'individuazione di biomarker con alto valore prognostico e predittivo dell'efficacia delle terapie sarà la chiave di volta nell'individuazione delle terapie personalizzate per la gestione dei pazienti asmatici complessi che non rispondono alle terapie standard, come nel caso dei pazienti con elevata frazione di ossido nitrico esalato che rispondono adeguatamente ad anti IL-4/IL-13.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Buhl R., et al. *Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022; 10(2), 422-432.
- (2) Seys SF. & Long MB., *The quest for biomarkers in asthma: challenging the T2 versus non-T2 paradigm*. Eur Respir J. 2022; 59(2), 2102669.

- (3) Han Y., et al. *Multidimensional Assessment of Asthma Identifies Clinically Relevant Phenotype Overlap: A Cross-Sectional Study*. *Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(1), 349-362.e18.
- (4) Sparreman Mikus M., et al. *Plasma proteins elevated in severe asthma despite oral steroid use and unrelated to Type-2 inflammation*. *Eur Respir J.* 2022; 59(2), 2100142.
- (5) Bacharier LB., et al. *Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma*. *N Engl J Med.* 2021; 385(24), 2230-2240.