



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **85** DEL **09 LUG. 2018**

OGGETTO: Rettifica di errori materiali e ripubblicazione dell'allegato A al decreto n. 54 del 9 aprile 2018 "Linee di indirizzo regionali per la gestione farmacologica dell'asma grave non controllato. Recepimento".

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si procede alla rettifica di errori materiali e alla ripubblicazione dell'allegato A al proprio decreto n. 54 del 9 aprile 2018 "Linee di indirizzo regionali per la gestione farmacologica dell'asma grave non controllato. Recepimento".

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

VISTO il proprio decreto n. 54 del 9 aprile 2018 "Linee di indirizzo regionali per la gestione farmacologica dell'asma grave non controllato. Recepimento", pubblicato nel B.U.R. n. 41 del 30 aprile 2018, il cui allegato A nella parte relativa alla bibliografia, presenta errori materiali dovuti ad una non corretta impaginazione.

DECRETA

1. di rettificare gli errori materiali di impaginazione dell'allegato A del proprio decreto n. 54 del 9 aprile 2018 "Linee di indirizzo regionali per la gestione farmacologica dell'asma grave non controllato. Recepimento", che si sostituisce pertanto integralmente con l'**allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di comunicare il presente provvedimento ad Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
4. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale



Allegato A al Decreto n. **85** del **09 LUG. 2018**

pag. 1/2

Linee di indirizzo regionali per la gestione farmacologica dell'asma grave non controllato
Documento redatto dal Gruppo di lavoro per la gestione farmacologica dell'asma grave, licenziato dalla
Commissione Tecnica Regionale Farmaci
nella seduta del 15.3.2018 ex DGR n. 952/2013

Data di redazione del documento: Marzo 2018

**Premessa**

L'asma è una malattia eterogenea, generalmente caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico delle vie aeree. Viene descritta dalla presenza di sintomi respiratori che possono variare nel tempo e nell'intensità quali: fiato corto, respiro affannoso, senso di oppressione toracica, tosse e limitazione del flusso aereo espiratorio. I sintomi e l'ostruzione delle vie aeree possono risolversi spontaneamente o in seguito a trattamento farmacologico; in alcuni casi possono sfociare in occasionali acutizzazioni di malattia (esacerbazioni) con conseguenze pericolose per la vita¹.

Gli obiettivi della gestione a lungo termine della patologia sono costituiti dalla prevenzione del rischio di esacerbazioni e di danni alle vie aeree. Le attuali linee guida¹ raccomandano un approccio alla malattia "a step", in cui a seconda del livello di gravità (lieve, moderato, grave o severo), si ha un progressivo incremento del livello della terapia (**figura 1**). Il passaggio da uno step terapeutico a quello successivo è strettamente subordinato all'accertamento che la mancata risposta alla terapia non sia correlata ad altre problematiche, quali tecnica inalatoria non corretta, inadeguata aderenza terapeutica, fattori di rischio modificabili, presenza di sintomi dovuti a comorbidità; solo una volta esclusi tali fattori si può procedere allo step-up terapeutico¹.

Figura 1. Step terapeutici previsti dalle Linee Guida GINA¹.

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
OPZIONE TERAPEUTICA RACCOMANDATA		Basse dosi di ICS	Basse dosi di ICS/LABA**	Medie/alte dosi di ICS/LABA	Invio allo specialista (possibile aggiunta di Tiotropio*†, anti-IgE, anti-IL5)
ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE	Basse dosi di ICS	LTRA Teofillina a lento rilascio*	Medie/alte dosi di ICS oppure Basse dosi di ICS + LTRA (o + Teofillina*)	Aggiunta di Tiotropio*† oppure Alte dosi di ICS + LTRA (o + Teofillina*)	Aggiunta di basse dosi di OCS
TERAPIA AL BISOGNO	SABA		SABA o basse dosi di ICS/formoterolo [#]		
<p>* Non indicato per bambini < 12 anni. ** Per i bambini di età tra i 6 e gli 11 anni, l'opzione terapeutica raccomandata è costituita da medie dosi di ICS. [#] Basse dosi di ICS/formoterolo rappresentano la terapia al bisogno per pazienti che ne fanno uso come terapia di mantenimento † Tiotropio è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti con esperienza di pregresse esacerbazioni; non è indicato per bambini < 12 anni</p>					

ICS: corticosteroidi per via inalatoria; **SABA:** B2-agonista a breve durata d'azione; **LTRA:** antileucotrienici; **LABA:** B2-agonista a lunga durata d'azione; **OCS:** corticosteroidi per via orale (*modificata da 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*)¹.

Diversamente, lo step-down può essere preso in considerazione quando il paziente dimostra di aver raggiunto un buon controllo della malattia per un periodo di almeno tre mesi con il trattamento in atto¹.

L'asma grave nei pazienti ≥ 6 anni viene definito da un asma che ha richiesto, nell'anno precedente, un trattamento con gli step terapeutici GINA 4-5 (che comprendono l'impiego di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più LABA o anticolinergici o antileucotrienici o teofilline), o un trattamento con corticosteroidi sistemico per $\geq 50\%$ nell'anno precedente per prevenire che diventi non-controllato o che rimane non-controllato nonostante questa terapia². L'asma grave comprende anche l'asma controllato che peggiora abbassando le alte dosi di corticosteroidi inalatorio o sistemico o di terapia biologica aggiuntiva.

L'asma non controllato viene definito dalle linee guida dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri²:



1. scarso controllo della sintomatologia (*Asthma Control Questionnaire* >1,5 o *Asthma Control Test* <20);
2. frequenti episodi di esacerbazione severa (≥ 2 trattamenti con corticosteroidi sistemici per un periodo > 3 giorni nell'anno precedente);
3. esacerbazione grave (almeno una ospedalizzazione o ricovero in terapia intensiva o necessità di respirazione meccanica nel precedente anno);
4. broncocostrizione: mantenimento di un FEV1 inferiore all'80% del predetto dopo appropriata terapia broncodilatante (in presenza di ridotto FEV1/FVC definito come inferiore al LLN – limite inferiore di normalità).

Nel caso in cui la patologia peggiori nonostante la somministrazione del trattamento più appropriato previsto dalle attuali linee guida per lo step 4, può essere considerata l'aggiunta alla terapia di tiotropio o di un anticorpo monoclonale. Sono attualmente disponibili attraverso il Servizio Sanitario Nazionale i seguenti due medicinali:

- Omalizumab (Xolair[®]): anticorpo monoclonale anti-IgE;
- Mepolizumab (Nucala[®]): anticorpo monoclonale anti-IL5.

Epidemiologia

Il *Global Initiative for Asthma*³ del 2014 riporta che circa 300 milioni di individui siano affetti da asma, con una diversa prevalenza tra le nazioni; in Italia si stima una prevalenza media del 6,6%⁴ (dato ricavato nel periodo 2007-2010), con un incremento rispetto al decennio precedente del 2% (periodo 1998-2000). L'ISTAT indica un tasso di asma ogni 100 abitanti pari a 4,2 per l'Italia e 3,9 per il Veneto. L'incidenza è stimata in 2,59/1.000 persone/anno⁵.

Dati di letteratura indicano che l'asma grave persistente interessa dal 5 al 10% sul totale degli individui asmatici⁶; tale condizione è associata ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità rispetto alla popolazione generale e costituisce una consistente spesa per il Servizio Sanitario.

Secondo il più recente report WHO⁷, l'asma è stato responsabile di 383.000 decessi nel 2015 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/> accesso del 16/05/2017). L'Italia si posiziona al secondo posto nel mondo per minore mortalità per asma, con un tasso pari a 3,8/milione di abitanti (dato ricavato nel periodo 2001-2010, **figura 2.a**)³. Nel biennio 2013-2015 nella sola Regione Veneto si sono registrate 17 morti da asma: i principali fattori di rischio correlati sono stati la presenza nell'ambiente di un particolare allergene (*Alternaria*), gli elevati livelli di ozono nell'aria e l'inadeguato trattamento farmacologico⁸.

Per identificare i pazienti affetti da asma grave non controllato che necessitano di una rivalutazione clinica da parte di un centro specialistico e per definire il corretto approccio terapeutico, è stata fatta un'analisi a partire dai flussi amministrativi della Regione Veneto sull'anno 2016 (**Figura 2.b**); la spirometria è stata impiegata come criterio per l'identificazione dei pazienti candidabili al trattamento, in quanto è stato ritenuto essere un presupposto fondamentale per l'appropriata presa in carico del paziente asmatico. I pazienti con codice di esenzione per asma (007) e con età uguale o superiore ai 6 anni sono risultati essere 103.138, pari al 2,2% degli assistibili della fascia di età considerata. Di questi, i pazienti sottoposti a spirometria nei 12 mesi precedenti l'anno di osservazione sono stati 28.611 (pari al 27,7%); su questa coorte sono stati individuati i pazienti in trattamento con corticosteroidi inalatori più un secondo farmaco di controllo che sono risultati pari a 13.432 (il 46,9%) di cui 5.782 erano in trattamento con corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio, con una percentuale di aderenti del 57,2% (pari a 3.307 pazienti). Nonostante il percorso diagnostico terapeutico seguito risulti essere appropriato secondo le Linee Guida, 1.163 pazienti hanno manifestato almeno 2 esacerbazioni di malattia nel corso dell'anno. Su questi pazienti risulta necessaria da parte di un Centro specialistico per l'asma grave, una conferma della diagnosi ed un'eventuale rivalutazione della terapia (secondo quanto riportato al quesito 3).

A questo numero di pazienti se ne devono aggiungere altri 409 che, pur non essendo in possesso di un'esenzione per asma, seguono un percorso diagnostico terapeutico secondo Linee Guida ma, nonostante questo, la malattia non è sotto controllo.



Figura 2.a Tassi di mortalità per asma per milione di abitanti standardizzati per età (2001-2010)³.

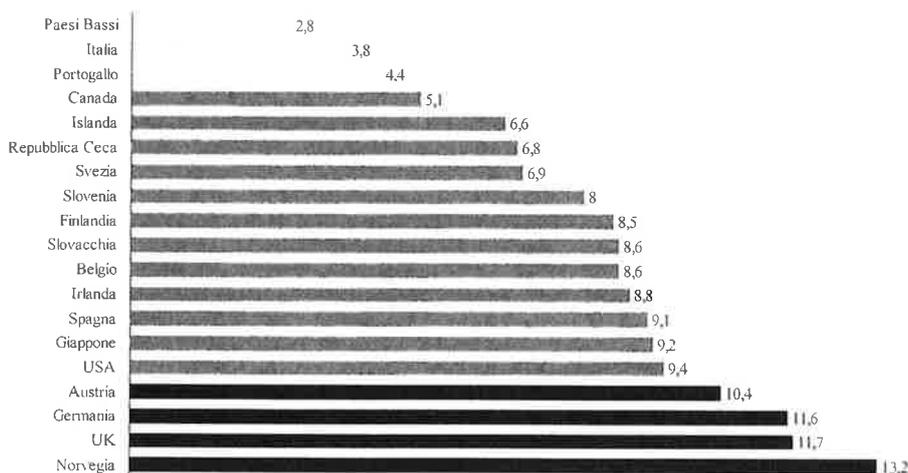
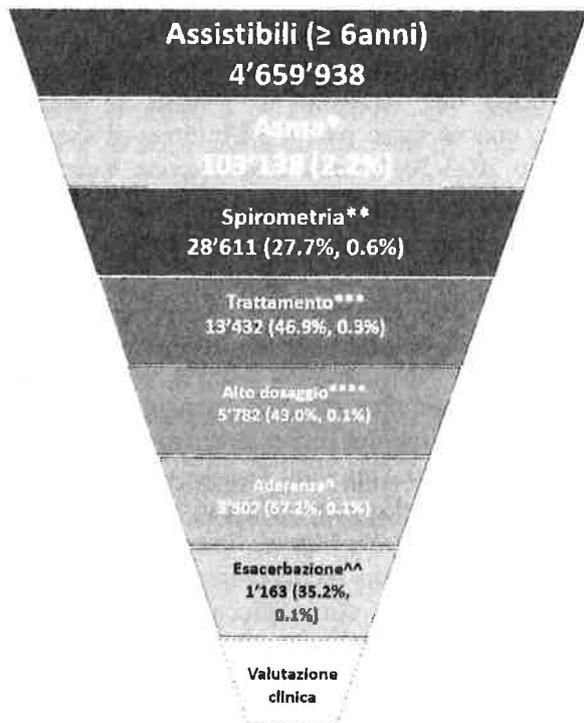


Figura 2.b Analisi dei pazienti con codice di esenzione per asma (007) affetti da asma grave non controllato che necessitano di una valutazione da parte di un centro specialistico - Regione Veneto anno 2016[§].



* Pazienti selezionati con codice di esenzione 007 (asma);

** Codice di prestazione riferito alla spirometria: 89.37, 89.38;

*** Terapia in un periodo pregresso di 12 mesi con: corticosteroide inalatorio (ATC R03BA, R03AK) + LABA (ATC R03AC12, R03AC13, R03AC14, R03AC18, R03AK06, R03AK07, R03CC12, R03CC13, R03CC90) e/o teofilline (ATC R03DA04) e/o antileucotrieni (ATC R03DC);

****L'alto dosaggio di ICS (ATC R03BA, R03AK) è stato identificato considerando, per tipologia di forma farmaceutica e per singolo minsan (ad es. polvere per inalazione o sospensione pressurizzata), il dosaggio massimo erogabile per singola somministrazione;

^ Aderenza: copertura terapeutica ≥ 80% del periodo di osservazione;

^^ ≥ 2 esacerbazioni nei 12 mesi precedenti definite da: ricovero per asma (ICD9 493) o trattamento con corticosteroide sistemico per più di 3 giorni (ATC H02).

§ Questa sezione è stata curata da CliCon S.r.l. che ha provveduto alla progettazione delle analisi ed all'elaborazione dei dati

Dai flussi di consumo farmaceutici, risulta che in Regione Veneto circa 417 pazienti (di cui 18 pediatrici), sono stati trattati nel 2017 con omalizumab e mepolizumab con una spesa che si aggira attorno ai 3 milioni di €. Si precisa che omalizumab è prescrivibile sia per l'asma severo che per l'orticaria cronica spontanea e che



dal dato di consumo non è possibile eliminare in toto le dispensazioni effettuate per questa seconda indicazione (sono state escluse solo le erogazioni effettuate dalle dermatologie).

Obiettivo del documento

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire raccomandazioni sulla corretta gestione farmacologica dell'asma grave:

- definendo il place in therapy degli anticorpi monoclonali;
- definendo i criteri di scelta di tali farmaci;
- analizzando le evidenze cliniche disponibili;
- verificando quando è indicato sospendere la terapia;
- identificando degli indicatori di monitoraggio per l'appropriatezza prescrittiva.

Qualora la risposta al quesito preveda delle raccomandazioni, esse saranno qualificate con un livello della prova (con un punteggio espresso in numeri romani da I a VI), e una forza della raccomandazione (espressa con una lettera da A ad E), secondo il sistema di grading adottato dal Piano Nazionale Linee Guida⁹ (tabella 1).

Tabella 1. Livelli della prova e forza delle raccomandazioni⁹.

LIVELLI DI PROVA	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

In **appendice 1** si riporta la strategia di ricerca. Il documento è da intendersi come strumento suscettibile di possibili revisioni periodiche.

**Quesito 1. Per quali fenotipi di asma grave sono indicate le terapie biologiche ad oggi disponibili?****Raccomandazioni**

La terapia anti-IgE è raccomandata per la gestione nell'asma allergico grave e persistente IgE-mediato a partire dai 6 anni di età.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

La terapia anti-IL5 è raccomandata per la gestione dell'asma grave refrattario di tipo eosinofilo nella sola età adulta.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

In pazienti adulti con asma grave e fenotipo allergico a componente eosinofila, dopo fallimento della terapia anti-IgE, può essere impiegata una terapia anti-IL5.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

Commento

L'asma può manifestarsi con una eterogeneità di sintomi clinici e di meccanismi patologici tali da rendere possibile l'identificazione di specifici fenotipi, definiti da caratteristiche demografiche, cliniche e/o fisiopatologiche comuni: tra questi, l'asma allergico, l'asma non allergico, l'asma ad esordio tardivo, l'asma con ostruzione fissa al flusso espiratorio e l'asma con obesità¹. Nei pazienti affetti da asma grave, la caratterizzazione del fenotipo può indirizzare verso la scelta terapeutica più appropriata: le terapie biologiche sistemiche ad oggi disponibili sono indicate per due diversi fenotipi della patologia asmatica, l'asma allergico IgE mediato e l'asma eosinofilo (di natura allergica o non)¹.

Non vi è un dato chiaro in letteratura sulla percentuale di pazienti che presentano asma allergico IgE mediato e/o infiammazione eosinofila: si ritiene che circa il 50% dei casi di asma severo siano mediati da meccanismi IgE¹⁰ e che in un'altra metà dei casi vi sia presenza di infiammazione eosinofila, con possibile sovrapposizione tra le due popolazioni¹¹. Diversi studi hanno inoltre evidenziato che i fenotipi di asma non sono permanenti nel tempo ma possono variare nei loro elementi caratterizzanti, sia fisiologici che infiammatori^{12,13}.

Asma allergico

L'asma allergico si sviluppa generalmente durante l'infanzia o la prima adolescenza ed è associato nella maggioranza dei casi a sindrome atopica ovvero una predisposizione genetica a produrre una risposta immunitaria eccessiva mediata da immunoglobuline E (IgE) a seguito di esposizione a comuni allergeni ambientali quali, ad esempio, polvere, pollini e acari. I pazienti affetti da asma allergico subiscono inizialmente una sensibilizzazione ad allergeni e, una volta ri-esposti ai medesimi, sviluppano la sintomatologia della malattia. La continua esposizione può essere causa di infiammazione cronica caratterizzata da persistenza della sintomatologia, iperreattività bronchiale e broncospasmo¹⁴. Spesso l'analisi dello sputo indotto effettuato prima dell'inizio del trattamento può evidenziare anche la presenza di infiammazione eosinofila nelle vie aeree¹.

Omalizumab è un anticorpo monoclonale (IgG1, kappa), che si lega selettivamente alle immunoglobuline E umane¹⁵, interferendo con l'attivazione cellulare e il rilascio di mediatori che sono alla base della cascata allergica; nei pazienti atopici riduce il numero di recettori ad alta affinità per le IgE (FcεRI) presenti sui basofili. La sua efficacia sulla popolazione con asma allergico IgE-mediato è stata dimostrata in numerosi studi controllati verso placebo (vedasi referenze inserite nel quesito 2).

**Asma non allergico**

L'asma non allergico descrive un fenotipo di asma che coinvolge prevalentemente l'età adulta. L'analisi dello sputo indotto di questi pazienti può rilevare la presenza di infiammazione eosinofila o neutrofila o pauci-granulocitica¹.

Gli eosinofili costituiscono degli importanti mediatori della risposta infiammatoria, contribuiscono all'iperreattività bronchiale e al rimodellamento delle vie aeree.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale (IgG1, kappa), diretto contro l'interleuchina-5¹⁶ umana responsabile della crescita, differenziazione, reclutamento, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili. Inibendo il segnale dell'interleuchina-5, si riduce la produzione e la sopravvivenza di tali cellule. La sua efficacia nella popolazione di pazienti affetti da asma eosinofilo grave refrattario è stata dimostrata in tre RCT di fase III (vedasi referenze inserite nel quesito 2).

Di seguito si riporta la **tabella 2** di confronto tra i due medicinali.

L'identificazione del fenotipo di malattia può aiutare nella scelta della terapia più appropriata; tuttavia, alcuni pazienti possono essere affetti da asma allergica IgE mediata ma con presenza di infiammazione eosinofila rendendoli candidabili a entrambe le tipologie di medicinali.

Tabella 2. Confronto tra omalizumab e mepolizumab^{15,16}.

	Omalizumab (Xolair[®])	Mepolizumab (Nucala[®])
Indicazione terapeutica	Indicato come terapia aggiuntiva per migliorare il controllo dell'asma allergico grave persistente di accertata natura IgE. <ul style="list-style-type: none"> Adulti e adolescenti (età ≥12 anni): pazienti con asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività in vitro sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV1 <80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria. Bambini (da 6 a <12 anni): pazienti con asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività in vitro sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria. 	Indicato come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo in pazienti adulti.
Popolazione	<ul style="list-style-type: none"> Adulto e adolescente di età ≥ 12 anni (2005) Bambino di età compresa tra 6 e 11 anni (2009) 	<ul style="list-style-type: none"> Adulto di età ≥ 18 anni (2015).
Via di somministrazione	Somministrazione sottocutanea	Somministrazione sottocutanea
Posologia	Dosaggio e frequenza di somministrazione determinati sulla base del livello di IgE basali e del peso corporeo. Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari per ciascuna somministrazione da 75 a 600 mg di Xolair in 1-4 iniezioni. La dose massima raccomandata è di 600 mg di omalizumab ogni due settimane. Si reinvia all'RCP del prodotto per il dettaglio completo sui dosaggi.	100 mg una volta ogni 4 settimane.
Classe di rimborsabilità	A, PT cartaceo-PHT (GU n.8 del 11/01/2014)	A, PT cartaceo-PHT (GU n.34 del 10/02/2017)
Classificazione ai fini della fornitura	RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: pneumologo, allergologo, immunologo.	RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: pneumologo, allergologo, immunologo.
PT su template AIFA	Si	Si

**Quesito 2. Quali sono le evidenze di efficacia e sicurezza degli anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma grave?**

Principio attivo	Riduzione del numero di esacerbazioni clinicamente significative	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Omalizumab - adulto	I	A
Omalizumab - bambino	I	A
Mepolizumab	I	A

Principio attivo	Riduzione della dose giornaliera di corticosteroide inalatorio	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Omalizumab - adulto	I	A
Omalizumab - bambino	I	A
Mepolizumab	II	A

Commento

L'obiettivo principale della terapia per l'asma è quello di raggiungere e mantenere un controllo dei sintomi e un livello di normale funzionalità respiratoria che possano minimizzare il rischio di future esacerbazioni¹.

Omalizumab

L'efficacia di omalizumab nei pazienti con asma allergico moderato-severo è stata dimostrata in numerosi trial randomizzati e controllati di fase III tutti verso placebo. Una recente metanalisi ha incluso 25 RCT di cui 21 hanno testato la via subcutanea in adulti e bambini¹⁷. La durata degli studi rientrava in un range da 8 a 60 settimane. I criteri di inclusione prevedevano in numerosi studi una diagnosi di asma moderato-severo, un prick test positivo a un allergene comune e un numero totale di IgE nel siero tra 30-700UI/ml.

I risultati hanno evidenziato che nei pazienti con patologia moderata-severa il trattamento con omalizumab in add-on a una terapia di fondo con corticosteroidi per via inalatoria comporta una minore probabilità di incorrere in un'esacerbazione rispetto al placebo (OR 0,55, IC95%: 0,42-0,60, p<0,0001, 3.261 pazienti, 10 studi), con una riduzione del numero di pazienti che presentavano un'esacerbazione (16% vs 26%). La diminuzione delle esacerbazioni è stata dimostrata anche nei pazienti che diminuivano la dose di corticosteroidi (OR 0,46, IC95%: 0,36-0,59, p<0,0001, 1.631 pazienti, 4 studi). Omalizumab ha dimostrato di diminuire il rischio di ospedalizzazione rispetto al placebo (OR 0,16, IC95%: 0,06-0,42, p<0,00017, 1.824 pazienti); l'efficacia appare mantenersi nel tempo^{18,19,20,21}.

Omalizumab ha dimostrato di essere efficace anche in termini di endpoint secondari, sia per quanto riguarda il miglioramento della qualità di vita (durante la fase di co-somministrazione con il corticosteroide orale e nella fase di diminuzione dello stesso), che in termini di aumento del FEV1 soprattutto per i pazienti affetti da patologia severa¹⁷.

Le analisi riferite a due studi^{22,23} che hanno arruolato esclusivamente la popolazione con asma grave dimostrano una riduzione del tasso di incidenza di esacerbazioni clinicamente rilevanti rispetto al placebo (0,66 vs 0,88, p=0,006, RR 0,75, IC95%: 0,61-0,92), con un effetto che pare essere più marcato nei pazienti in trattamento con ICS/LABA (Incidence Rate Ratio 0,66, IC95% 0,44-0,97), rispetto a quelli che aggiungono anche il mantenimento con corticosteroidi orali (Incidence Rate Ratio 0,95 IC95% 0,93-1,43).

In termini di sicurezza, non sono state constatate differenze significative rispetto al placebo nel numero di eventi (OR 0,92, IC95%: 0,81-1,06, p=ns, 5.167 pazienti), ma una significatività a sfavore di omalizumab è stata osservata nel numero di eventi avversi seri (OR 0,72, IC95%: 0,57-0,91, p=0,0064, 5.713 pazienti).

Gli studi condotti su bambini e adolescenti sono tre^{24,25,26}, due hanno arruolato pazienti dai 6 ai 12 anni mentre uno dai 6 ai 20. I criteri di inclusione prevedevano una diagnosi di asma moderato-severo da almeno un anno, un prick test positivo a un allergene perenne e un numero totale di IgE nel siero tra 30-1.300 UI/ml. Omalizumab è stato somministrato in aggiunta al corticosteroide orale o inalatorio in un totale di 854 pazienti rispetto a 527 trattati in add-on con placebo.



In una recente metanalisi che ha incluso questi tre studi¹⁷, l'efficacia di omalizumab è stata dimostrata vs placebo nella diminuzione del numero di pazienti con almeno un'esacerbazione (26,7% vs 40,6%, RR 0,69 IC95% 0,59-0,80, $p < 0,00001$), del numero di pazienti con almeno un'esacerbazione che richiede ospedalizzazione (2,0% vs 4,7%, RR 0,35 IC95% 0,20-0,64, $p = 0,0006$) e del numero medio di esacerbazioni per paziente (808 vs 504, differenza media -0,35 IC95% -0,59, -0,12 $p < 0,003$).

La patologia risulta controllata anche in termini di riduzione dello steroide inalatorio; i risultati riportati nella metanalisi ha evidenziato che durante la fase di riduzione dello steroide, l'efficacia vs placebo in termini di riduzione del numero di pazienti con almeno un'esacerbazione viene mantenuta (RR 0,48, IC95% 0,38-0,61, $p = 0,0001$), così come la riduzione del numero medio di esacerbazioni per paziente (differenza media -0,44 IC95% -0,72, -0,17)²⁷.

Nel sottogruppo di pazienti affetti da asma grave allergico persistente^{25,28} (n=235) non adeguatamente controllato con terapia ad alte dosi di ICS e un β_2 -agonista, omalizumab ha mostrato di ridurre significativamente il tasso di esacerbazioni clinicamente significative del 34% rispetto al placebo dopo 24 settimane (RR 0,662 IC95% 0,441-0,995, $p = 0,047$) e del 63% dopo 52 settimane (RR 0,504 IC95% 0,350-0,725, $p < 0,001$). Tali risultati non sono dipendenti dal valore di FEV1 al baseline.

Nei bambini l'unico evento avverso riferito ad omalizumab ed emerso da questa sottoanalisi rispetto al placebo è la comparsa di piressia (18,7% vs 8,8%, $p = ns$). L'incidenza di eventi avversi seri è risultata più elevata nel gruppo placebo rispetto ad omalizumab (10,0% vs 3,6%). Il suo uso si è dimostrato ben tollerato anche a un anno di trattamento sia negli adulti che nei bambini²⁹.

Mepolizumab

L'efficacia clinica di mepolizumab è stata testata in tre RCT principali condotti verso placebo (DREAM³⁰, MENSA³¹, SIRIUS³²), che hanno reclutato in totale di 1.327 pazienti affetti da asma eosinofilo refrattario severo. La registrazione del farmaco ha tenuto conto anche dei dati di sicurezza e di efficacia relativi alla somministrazione endovenosa di 75 mg a seguito della verifica del medesimo profilo di farmacocinetica e farmacodinamica della somministrazione sottocutanea da 100 mg ogni 4 settimane (studio MENSA).

Negli studi clinici, la gravità e refrattarietà di malattia nonché la componente eosinofila, sono state determinate in accordo con le attuali linee guida^{1,2}, per cui sono stati reclutati pazienti la cui malattia risultava essere scarsamente controllata o con frequenti esacerbazioni nonostante il trattamento con alte dosi di glucocorticoidi inalatori in associazione ad un secondo farmaco controller, con l'aggiunta o meno di glucocorticoidi per via sistemica per mantenerne il controllo (step GINA 4-5); in presenza di infiammazione eosinofila verificata da una conta cellulare plasmatica ≥ 150 cellule/ μ L o di ≥ 300 cellule/ μ L nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio. In due trial (DREAM³⁰, MENSA³¹) vi era inoltre l'esperienza di almeno due esacerbazioni di malattia clinicamente significative nei 12 mesi precedenti l'arruolamento (intese come riacutizzazioni tali da richiedere trattamento con glucocorticoidi per via sistemica per un periodo > 3 giorni o accessi in pronto soccorso o ospedalizzazione).

Negli studi DREAM e MENSA si è investigata l'efficacia in termini di riduzione del numero di esacerbazioni di malattia. I principali endpoint di efficacia secondaria hanno valutato gli effetti sull'attività polmonare in termini di FEV1 e qualità di vita. Al basale i pazienti avevano un'età media di circa 50 anni con diagnosi di asma da oltre 15 anni (50%). Per la maggior parte erano femmine (60%) e il 55% dei pazienti aveva avuto più di 3 esacerbazioni di malattia nell'ultimo anno.

Lo studio SIRIUS³² ha invece valutato l'attività del farmaco in termini di riduzione della dose di corticosteroidi in pazienti che necessitavano di una dose giornaliera di almeno 5 mg.

In termini di efficacia, il farmaco ha dimostrato di ridurre significativamente il tasso di esacerbazioni clinicamente rilevanti rispetto al placebo^{30,31} e ha permesso inoltre di ridurre la dose di corticosteroidi somministrati per via orale consentendo di mantenere un buon controllo della patologia asmatica³². Rispetto al placebo, si evidenzia un abbassamento di oltre l'80% del numero di eosinofili nel sangue a partire dalla 4ª settimana di trattamento³¹.

Per gli endpoint secondari di efficacia, si è osservato un aumento significativo della funzionalità polmonare (FEV1) e di controllo della patologia (ACQ)³¹. L'effetto sulla qualità di vita valutata attraverso il questionario di S. George Hospital sui disturbi respiratori è stato oggetto di uno studio RCT di fase III



(MUSCA³³) il quale ha evidenziato una differenza di -7,7 punti vs la terapia standard (IC75%, -10,5, -4,9, p<0,0001).

In termini di sicurezza, mepolizumab è risultato ben tollerato, con un'incidenza di effetti avversi paragonabile al placebo^{34,35}. Gli eventi avversi maggiormente riportati per i pazienti di entrambi i bracci sono: nasofaringite (30%), infezioni delle vie respiratorie superiori (16%), asma (intesa come esacerbazione di malattia) (14%), emicrania (14%), bronchite (12%) e sinusite (10%), reazioni al sito di iniezione (4%). L'immunogenicità di mepolizumab è risultata essere pari al 5%.

Quesito 3. Che caratteristiche dovrebbero avere i pazienti che possono beneficiare degli anticorpi monoclonali?

I pazienti che possono beneficiare delle terapie biologiche sistemiche devono possedere:

1. *una diagnosi confermata di asma grave secondo le attuali linee guida con particolare attenzione a:*

- a. conferma dell'adeguatezza del trattamento anti-asmatico somministrato, step GINA 4-5;
- b. verifica dell'aderenza terapeutica e della tecnica inalatoria con cui vengono assunti i farmaci prescritti;
- c. rimozione di potenziali fattori di rischio (quali, ad es. fumo, esposizione ad allergeni);
- d. valutazione e gestione delle comorbidità;

2. *una valutazione del fenotipo di asma grave (allergico IgE mediato o eosinofilo);*

3. *una valutazione e conferma della presenza dei criteri di eleggibilità per singolo farmaco (in base al fenotipo).*

Commento

Le linee guida ERS/ATS 2014 sull'asma grave precisano che gli specialisti devono porre la massima attenzione nella formulazione della diagnosi di asma grave, analizzando con accuratezza se la storia del paziente e la valutazione clinica sono realmente riferibili a tale patologia². Le stesse linee guida indicano che:

- il 30-50% dei pazienti con diagnosi di asma grave rivisti da centri specializzati sono successivamente riclassificati in asma difficile da controllare;
- circa il 50% dei bambini con diagnosi di asma grave presentano sintomi persistenti e scarso controllo a causa di una gestione inadeguata della terapia;
- il 32-56% dei pazienti non è aderente alla terapia.

Sia negli adulti che nei bambini, prima di procedere con l'aggiunta di un anticorpo monoclonale alla terapia, lo specialista deve quindi sempre confermare la diagnosi di asma grave non controllato (figura 3), valutando l'eventuale presenza di comorbidità o condizioni che potrebbero simulare o essere associate all'asma grave (tabella 3), o rendere difficoltoso il controllo della patologia (tabella 4).

Definizione e conferma di asma grave (o severo) non controllato

Le linee guida ERS/ATS 2014 specificano che l'asma grave nei pazienti ≥ 6 anni viene definito da un asma che ha richiesto, nell'anno precedente, un trattamento con gli step terapeutici GINA 4-5 (che comprendono l'impiego di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più LABA o anticolinergici o antileucotrieni o teofilline), o un trattamento con corticosteroide sistemico per $\geq 50\%$ nell'anno precedente per prevenire che diventi non-controllato, o che rimane non-controllato nonostante questa terapia^{1,2}. Comprende l'asma controllato che peggiora abbassando le alte dosi di corticosteroide inalatorio o sistemico o di terapia biologica aggiuntiva.

L'asma non controllato è definito dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri²:

1. scarso controllo della sintomatologia (Asthma Control Questionnaire $>1,5$ o Asthma Control Test <20);
2. frequenti episodi di esacerbazione severa (≥ 2 trattamenti con corticosteroidi sistemici per un periodo > 3 giorni nell'anno precedente);
3. esacerbazione grave (almeno una ospedalizzazione, o ricovero in terapia intensiva o necessità di respirazione meccanica nel precedente anno);



4. broncocostrizione: mantenimento di un FEV1 inferiore all'80% del predetto dopo appropriata terapia broncodilatante (in presenza di ridotto FEV1/FVC definito come inferiore al LLN – limite inferiore di normalità).

Alla conferma della diagnosi di asma grave risulta fondamentale escludere per tutti i pazienti altri fattori che potrebbero essere causa dello scarso controllo della patologia, quali¹:

- scarsa aderenza al trattamento farmacologico;
- tecnica inalatoria sbagliata;
- presenza di comorbidità che possono peggiorare il controllo dell'asma o contribuire ai sintomi;
- esposizione continua a fattori di rischio, quali fumo di sigaretta o allergeni.

Valutazione del fenotipo di asma grave

Come precisato al quesito 1 (figura 4).

Valutazione e conferma della presenza dei criteri di eleggibilità per singolo farmaco (in base al fenotipo)

Sulla base di quanto stabilito dai Piani Terapeutici (PT) previsti da AIFA, il gruppo di lavoro ha ritenuto opportuno inserire delle note interpretative a supporto della prescrizione in appropriatezza (tabelle 5 e 6).

Figura 3. Algoritmo per la conferma della diagnosi di asma grave non-controllato/refrattario.

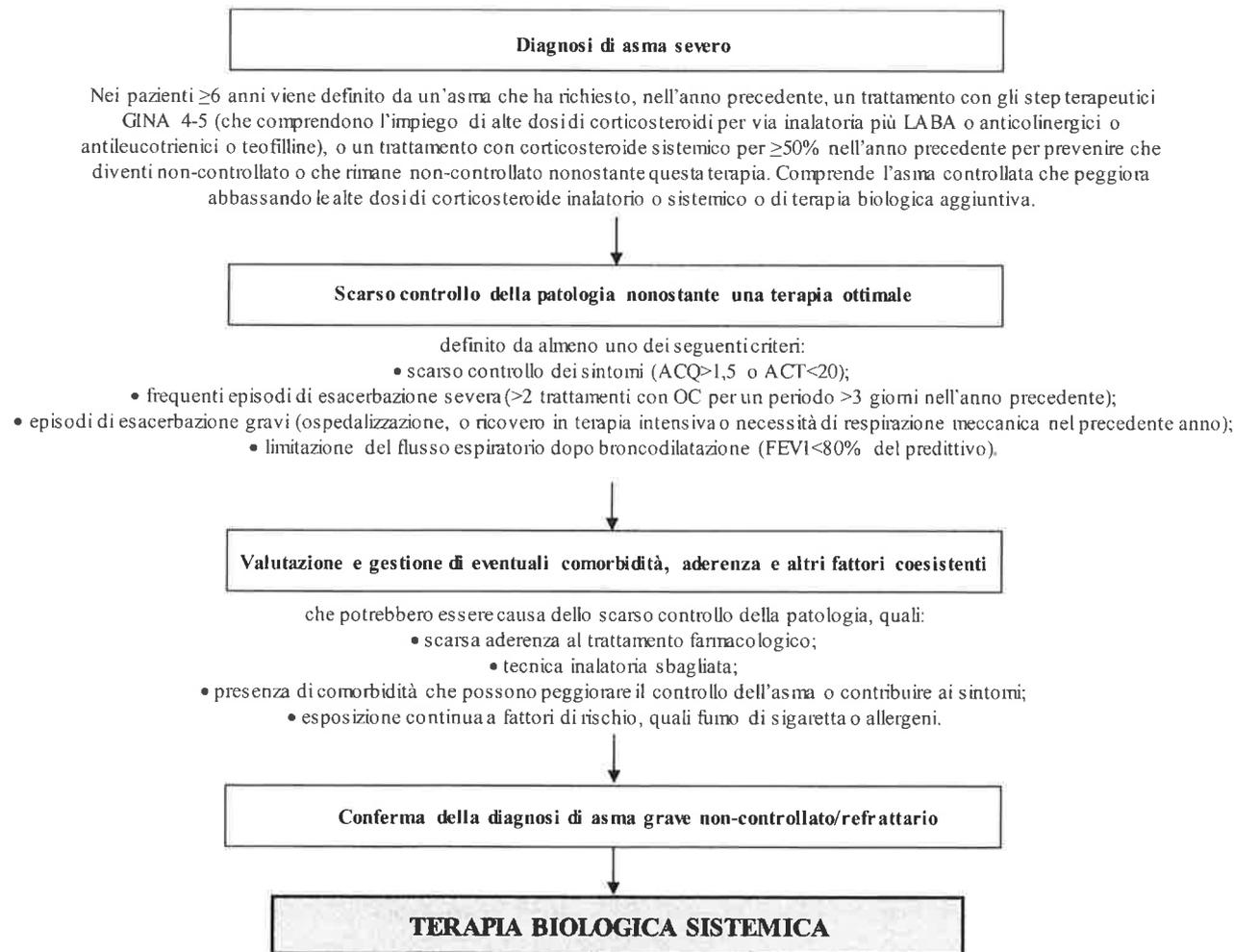




Tabella 3. Patologie/condizioni da valutare alla diagnosi e che possono simulare o essere associate all'asma.

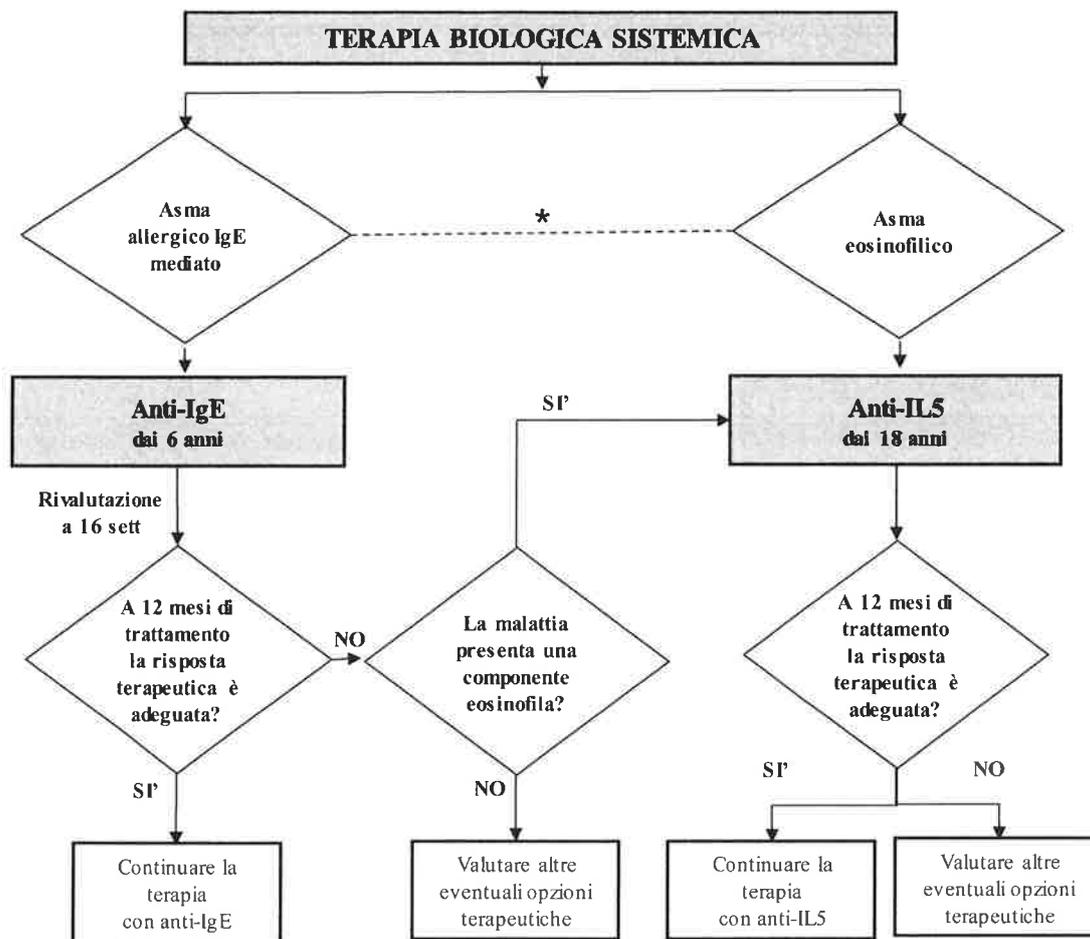
Bambino	Adulto
<ul style="list-style-type: none"> • Respiro disfunzionale/Disfunzione delle corde vocali • Bronchiolite • Microaspirazione ricorrente, reflusso, disfunzione della deglutizione • Prematurità e patologie polmonari correlate • Fibrosi cistica • Sindrome da immunodeficienza (congenita o acquisita) • Discinesia ciliare primitiva • Ostruzione/compressione delle vie aeree centrali • Corpi estranei • Malformazioni congenite inclusi anelli vascolari • Tracheobroncomalacia • Carcinoide o altri tumori • Massa mediastinica/linfonodi ingrossati • Sindrome cardiaca congenita • Malattia interstiziale polmonare • Patologie del tessuto connettivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Respiro disfunzionale/Disfunzione delle corde vocali • Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (COPD) • Iperventilazione con attacchi di panico • Bronchiolite obliterante • Insufficienza cardiaca congestizia • Reazioni avverse ai farmaci (ad esempio ACE-inibitori) • Bronchiectasia/ Fibrosi cistica • Polmonite da ipersensibilità • Sindrome ipereosinofila • Embolia polmonare • Tracheobronchite erpetica • Lesione endobronchiale/corpo estraneo • Aspergillosi broncopolmonare allergica • Tracheobroncomalacia acquisita • Sindrome di Churg-Strauss

Tabella 4. Comorbidità e possibili fattori aggravanti.

<ul style="list-style-type: none"> • Rinosinusite/polipi nasali (adulto) • Fattori psicologici: tratti della personalità, percezione dei sintomi, ansia, depressione • Disfunzione delle corde vocali (VCD) • Obesità/aumento di peso • Diabete glucosio intolleranza • Fumo:patologie correlate al fumo • Sindrome da iperventilazione • Apnea notturna ostruttiva • Fattori ormonali: periodo premenstruale, menarca, menopausa, disfunzioni tiroidee • Reflusso gastroesofageo 	<ul style="list-style-type: none"> • Ritardo della crescita (nei bambini) • Osteoporosi/osteopenia • Cataratta/glaucoma • Assottigliamento cutaneo/ecchimosi • Ipertensione • Miopia • Osteonecrosi • Polmonite • Infezioni fungine • Farmaci: aspirina, FANS, beta-bloccanti, ACE-inibitori
---	--



Figura 4. Algoritmo per la scelta terapeutica in base al fenotipo di asma grave.



* La presenza di IgE sieriche specifiche o la positività allo Skin Test non conferma in maniera assoluta che la causa dei sintomi di malattia sia un allergene; la correlazione esposizione-sintomi deve essere sempre confermata dall'anamnesi del paziente¹

**Tabella 5. Criteri di eleggibilità previsti dal PT AIFA di omalizumab³⁶ e strumenti interpretativi del gruppo di lavoro regionale.****OMALIZUMAB**

CRITERI PREVISTI DAL PT AIFA	STRUMENTI INTERPRETATIVI DEL GDL
<p>Omalizumab è indicato come terapia aggiuntiva per migliorare il controllo dell'asma allergico grave persistente negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni. Il trattamento con omalizumab deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE mediata. Si rinvia alle indicazioni terapeutiche come da RCP.</p> <p>Criteri di eleggibilità (devono essere tutti SI):</p>	
<p>1. Presenza di asma allergico grave persistente da oltre 12 mesi non controllato dalle massime dosi tollerate di corticosteroidi per via inalatoria e da β2-agonisti a lunga durata d'azione;</p>	<p>Secondo le linee guida ERS/ATS del 2014², l'asma severo nei pazienti >6 anni viene definito da "un asma che ha richiesto un trattamento con gli step terapeutici GINA 4-5 (che comprendono l'impiego di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più LABA o anticolinergici o antileucotrieni o teofilline) nell'anno precedente, con l'eventuale aggiunta di un trattamento con corticosteroide sistemico per >50% nell'anno precedente per prevenire che diventi non-controllato o che rimane non-controllato nonostante questa terapia." Comprende l'asma controllata che peggiora abbassando le alte dosi di corticosteroide inalatorio o sistemico o di terapia biologica aggiuntiva.</p>
<p>2. Evidenza di positività per un allergene perenne alla malattia;</p>	
<p>3. Test utilizzato: PRIST o Skin Test;</p>	<p>3. Test utilizzato: PRIST e dosaggio IgE specifiche o Skin Test;</p>
<p>4. IgE totali (PRIST) sieriche (≥ 76 UI/mL in adolescenti e adulti di età ≥ 12 anni, ≥ 200 UI/mL nei bambini tra 6 e 12 anni) e positività a RAST test oppure Skin Test ad un allergene perenne;</p>	<p>4. IgE totali (PRIST) sieriche (≥ 76 UI/mL in adolescenti e adulti di età ≥ 12 anni, ≥ 200 UI/mL nei bambini tra 6 e 12 anni) e positività a dosaggio IgE specifiche oppure Skin Test ad un allergene perenne;</p>
<p>5. Funzionalità respiratoria: (FEV1<80%) all'inizio del trattamento;</p>	<p>5. Sulla base dell'indicazione terapeutica autorizzata, la valutazione della funzionalità respiratoria (FEV1<80%) non è necessaria tra i 6 e i 12 anni</p>
<p>6. Scarso controllo della malattia asmatica;</p>	<p>6. Secondo le linee guida ERS/ATS del 2014², lo scarso controllo di malattia è definito dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - scarso controllo dei sintomi (Asthma Control Questionnaire >1,5 o Asthma Control Test <20); - frequenti episodi di esacerbazione severa (che hanno richiesto almeno 2 trattamenti con corticosteroidi sistemici per un periodo > 3 giorni nell'anno precedente); - episodi di esacerbazione gravi (almeno una ospedalizzazione, un ricovero in terapia intensiva o necessità di respirazione meccanica nel precedente anno); - limitazione del flusso espiratorio dopo broncodilatazione (FEV1<80% del predittivo).
<p>7. Terapia anti-asmatica in atto al momento della prescrizione.</p>	

Tabella 6. Criteri di eleggibilità previsti dal PT AIFA di mepolizumab³⁷ e strumenti interpretativi del gruppo di lavoro regionale.

MEPOLIZUMAB

CRITERI PREVISTI DAL PT AIFA (devono essere soddisfatte le condizioni ai punti 1 e 2 ed almeno una delle condizioni ai punti 3 e 4)	STRUMENTI INTERPRETATIVI DEL GDL
L'uso di mepolizumab è limitato ai pazienti adulti con asma grave eosinofila refrattaria che presentano le seguenti caratteristiche	Secondo le linee guida ERS/ATS del 2014 ² , l'asma severo viene definito da "un asma che ha richiesto un trattamento con gli step terapeutici GINA 4-5 (che comprendono l'impiego di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più LABA o anticolinergici o antileucotrieni o teofilline) nell'anno precedente, con l'eventuale aggiunta di un trattamento con corticosteroidi sistemico per >50% nell'anno precedente per prevenire che diventi non-controllato o che rimane non-controllato nonostante questa terapia". Comprende l'asma controllata che peggiora abbassando le alte dosi di corticosteroidi inalatorio o sistemico o di terapia biologica aggiuntiva.
1. Il paziente ha avuto, nei 12 mesi precedenti, almeno un valore di eosinofili > 300 cellule/mmc;	
2. Ha attualmente un valore di eosinofili > 150 cellule/mmc in assenza di trattamento steroideo sistemico;	
3. Ha avuto almeno 2 esacerbazioni di asma nonostante la massima terapia inalatoria* (trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero) nei 12 mesi precedenti;	
4. Ha ricevuto terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla terapia inalatoria massimale*, per almeno 6 mesi nell'ultimo anno. * Step 4-5 documento GINA 2016	Per terapia inalatoria massimale secondo gli step 4-5 del documento GINA 2016 si intende l'impiego di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più LABA o anticolinergici o antileucotrieni o teofilline

Quesito 4. In quali casi è indicato interrompere la terapia?

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali in oggetto e i PT AIFA non indicano dei criteri oggettivi e misurabili che possano essere indici di adeguata risposta terapeutica. La valutazione è demandata al clinico sulla base di un'osservazione e controllo complessivo della patologia.

A completamento si riporta quanto esplicitato nell'RCP e nel PT di ciascun medicinale.

Omalizumab

In base a quanto previsto dall'RCP di omalizumab e dal Piano Terapeutico di AIFA, il grado di **risposta alla terapia deve essere rivalutata a partire dalla sedicesima settimana di trattamento**, decidendo la continuazione o meno sulla base dell'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma, che includa:

- controllo della malattia;
- qualità della vita;
- controllo delle esacerbazioni;
- mancato ricorso a interventi medici non programmati;
- spirometria e misura del picco di flusso espiratorio;
- valutazione globale dell'efficacia del trattamento.

In caso di risposta scarsa, definita quale nessuna apprezzabile modificazione dell'asma, o in caso di



peggioramento della malattia, viene indicata l'interruzione del trattamento³⁸.

Ad oggi non è stata ancora definita la durata ottimale della terapia e nemmeno i reali effetti della sua sospensione. Dai dati di letteratura risulta che l'interruzione del trattamento dopo 28 settimane abbia comportato il ritorno delle IgE ai livelli precedenti la terapia, evento correlato con un peggioramento della sintomatologia, della funzionalità polmonare e ad un aumento della terapia farmacologica necessaria per mantenere il controllo dell'asma³⁹. Un totale di 18 pazienti adulti (età media 50 anni), con asma severo trattati per 6 anni con omalizumab sono stati seguiti per 3 anni dopo la sospensione del trattamento: 4 pazienti su 18 hanno riportato un aumento nell'impiego di trattamenti anti-asmatici (nessuno con corticosteroidi orali) mentre 8 pazienti su 18 hanno giudicato la loro patologia severa tanto quanto durante il trattamento con omalizumab⁴⁰. I risultati ottenuti da uno studio osservazionale, retrospettivo e multicentrico che ha incluso 61 pazienti affetti da asma allergico persistente severo trattati con omalizumab per un periodo medio di circa 2 anni hanno evidenziato il riacutizzarsi della malattia nel 55,7% dei pazienti dopo una media di 13 mesi dall'interruzione del trattamento; alla reintroduzione del trattamento in 20 pazienti si è riscontrata una percentuale di soggetti non-responder del 20%⁴¹.

Mepolizumab

Per mepolizumab, l'RCP riporta che "la necessità di continuare la **terapia deve essere valutata dal medico prescrittore annualmente**, in base alla gravità della malattia del paziente e al livello di controllo delle riacutizzazioni". Non vengono però definiti dei criteri che aiutino a discriminare quando è indicato interrompere il trattamento, anche se il rinnovo del PT viene subordinato alla verifica di accertato miglioramento clinico a giudizio dello specialista prescrittore.

Gli effetti della sospensione del trattamento con mepolizumab sono stati indagati in un solo studio prospettico, osservazionale e in aperto, che ha reclutato complessivamente 56 pazienti, 27 dei quali erano stati sottoposti a 12 mesi di trattamento con l'anticorpo monoclonale. Dopo sospensione del farmaco, si è registrato, rispetto al trattamento con placebo, un significativo incremento della frequenza di esacerbazioni severe dopo 6 mesi [RR 2.11, (95% CI 1.76-2.54)], che è arrivata ad eguagliare quella del gruppo placebo dopo 12 mesi. A questo si è associato un aumento della conta degli eosinofili nel sangue ($p=0,004$)⁴².

Quesito 5. Quali caratteristiche dovrebbero possedere i centri prescrittori?

Dall'analisi dei Centri regionali attualmente autorizzati alla prescrizione degli anticorpi monoclonali per l'asma grave non controllato, il gruppo di lavoro concorda nel proporre una strutturazione della rete dei centri per l'asma grave suddivisa in:

a) Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci biologici

Per l'adulto, deve essere individuato dal Direttore generale dell'AULSS/AO un unico centro tra le UOC di Pneumologia o Fisiopatologia respiratoria o UOC/UOSD di Allergologia, sulla base dell'attività svolta, delle competenze e dei modelli organizzativi.

Per la pediatria, devono essere individuati i Centri che garantiscono:

1. un'attività ambulatoriale regolare dedicata di pertinenza pneumologica e/o allergologica;
2. la presenza di un Laboratorio di Fisiopatologia respiratoria dedicato alla pediatria;
3. una documentata esperienza clinica nell'ambito della terapia con farmaco biologico per l'asma grave in pediatria acquisita anche attraverso il coinvolgimento in trial clinici;
4. un'adeguata casistica identificata in almeno 5 pazienti/anno con asma grave confermato.

I compiti definiti per i Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci biologici sono:

- definire un percorso diagnostico terapeutico dedicato e validato dall'Azienda Sanitaria condiviso con i Centri delegati e con la medicina generale riferito ai pazienti con asma grave;
- coordinare e monitorare i Centri delegati che afferiscono territorialmente;



- delegare i Centri delegati alla presa in carico del paziente con asma grave non controllato e, per singolo caso, all'eventuale prescrizione e somministrazione di medicinali biologici sulla base della documentazione condivisa;
- organizzare incontri di formazione con i Centri delegati e tutto il personale sanitario coinvolto nella gestione del paziente, compresa la medicina generale;
- organizzare incontri almeno semestrali con i Centri delegati per la revisione di casi clinici particolarmente complessi e per condividere informazioni inerenti l'insorgere di eventuali eventi avversi;
- analizzare i dati di prescrizione dei Centri dell'area di competenza valutando eventuali disomogeneità di accesso ai farmaci biologici;
- aderire ad un network con i Centri regionali autorizzati alla prescrizione di farmaci biologici allo scopo di condividere esperienze e dati clinici sull'asma grave.

b) Centri delegati alla prescrizione di farmaci biologici

Potranno essere individuati all'interno di ciascuna AULSS/AO dei Centri definiti presso le UOC/UOS di Pneumologia e/o Allergologia che, su autorizzazione del Centro autorizzato e all'interno di un percorso diagnostico terapeutico dedicato e validato dall'Azienda Sanitaria, sono delegati alla presa in carico del paziente con asma grave non controllato e, per singolo caso, alla prescrizione e somministrazione di medicinali biologici.

I compiti definiti per i Centri delegati sono:

- condividere con i Centri autorizzati e la medicina generale il PDTA riferito ai pazienti con asma grave;
- prescrivere e somministrare per singolo caso i farmaci biologici su delega del Centro autorizzato ed effettuare il follow-up;
- partecipare ad incontri di formazione ed audit organizzati dai Centri autorizzati;
- fornire periodicamente, e quando richiesti, ai Centri autorizzati la casistica dei pazienti trattati e i trattamenti effettuati;
- fornire eventuali approfondimenti richiesti dal Centro autorizzato per specifici casi.

Note per la prescrizione: il codice riferito al Nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali da imputare per la somministrazione di medicinali biologici per l'asma grave è il codice 99.12 – Immunizzazione per allergia. Desensibilizzazione. Una singola ricetta può contenere fino a un massimo di 8 prestazioni.

Quesito 6. Quali indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva?**Indicatore 1**

Percentuale di pazienti con asma avviati al trattamento con farmaci biologici che non hanno effettuato il percorso diagnostico e terapeutico raccomandato o che non hanno esacerbazioni

1. a Percentuale di pazienti con asma ≥ 18 anni avviati al trattamento con mepolizumab che non hanno effettuato il percorso diagnostico e terapeutico raccomandato o che non hanno esacerbazioni

1. b Percentuale di pazienti con asma ≥ 6 anni avviati al trattamento con omalizumab che non hanno effettuato il percorso diagnostico e terapeutico raccomandato o che non hanno esacerbazioni

Indicatore 2

Percentuale di pazienti con asma non avviati al trattamento con farmaci biologici nonostante abbiano effettuato il percorso diagnostico e terapeutico raccomandato e abbiano esacerbazioni

**Metodologia di calcolo e definizioni[§]****Indicatore 1**

Numeratore = pazienti con asma avviati al trattamento con farmaci biologici che non hanno effettuato il percorso diagnostico e terapeutico raccomandato o che non hanno esacerbazioni

Denominatore = pazienti con asma avviati al trattamento con farmaci biologici

1.a Numeratore = pazienti con asma ≥ 18 anni avviati al trattamento con mepolizumab che non hanno effettuato il percorso diagnostico e terapeutico raccomandato o che non hanno esacerbazioni

Denominatore = pazienti con asma ≥ 18 anni avviati al trattamento con mepolizumab

1.b Numeratore = pazienti con asma ≥ 6 anni avviati al trattamento con omalizumab che non hanno effettuato il percorso diagnostico e terapeutico raccomandato o che non hanno esacerbazioni

Denominatore = pazienti con asma ≥ 18 anni avviati al trattamento con omalizumab

Indicatore 2

Numeratore = pazienti con asma non avviati al trattamento con farmaci biologici nonostante abbiano effettuato il percorso diagnostico terapeutico raccomandato e abbiano esacerbazioni

Denominatore = pazienti con asma che hanno effettuato il percorso diagnostico terapeutico raccomandato e abbiano esacerbazioni

Definizioni**Popolazione con asma:**

- codice di esenzione 007.

Diagnosi:

- spirometria (89.37, 89.38) nei 12 mesi precedenti la prescrizione.

Terapia:

- farmaci considerati: corticosteroidi inalatorio-ICS (ATC R03BA, R03AK), LABA (ATC R03AC12, R03AC13, R03AC14, R03AC18, R03AK06, R03AK07, R03CC12, R03CC13, R03CC90), teofilline (ATC R03DA04), antileucotrieni (ATC R03DC), anticolinergici (ATC R03BB), omalizumab (ATC R03DX05), mepolizumab (ATC R03DX09), corticosteroidi sistemici (ATC H02);

- l'alto dosaggio di ICS (ATC R03BA, R03AK) è stato identificato considerando, per tipologia di forma farmaceutica e per singolo minsan (ad es. polvere per inalazione o sospensione pressurizzata), il dosaggio massimo erogabile per singola somministrazione;

- aderenza: copertura terapeutica $\geq 80\%$ del periodo di osservazione.

Esacerbazioni

(almeno 2 episodi) ricovero per asma (ICD9 493) o trattamento con corticosteroidi sistemici >3 giorni (ATC H02).

§ Questa sezione è stata curata da CliCon S.r.l. che ha provveduto alla progettazione delle analisi e degli indicatori ed all'elaborazione dei dati



Allegato A al Decreto n. **85** del **09 LUG. 2016**

pag. 19/21

Gruppo di Lavoro per la gestione farmacologica dell'asma grave

(Istituito con decreto del Direttore dell'Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici n. 135 del 16.2.2017)

Margherita Andretta – UOC HTA, Azienda Zero (Coordinatrice)

Annalisa Ferrarese – Farmacia, Azienda ULSS 5 Polesana

Michele Gangemi – PLS, Azienda ULSS 9 Scaligera

Bruno Franco Novelletto – MMG, Azienda ULSS 6 Euganea

Giorgio Piacentini – Pneumologia Pediatrica, AOUI Verona

Loris Roncon – Cardiologia SOC – Azienda ULSS 5 Polesana

Gianenrico Senna – Allergologia, AOUI Verona

Silvia Tognella – Pneumologia, Azienda ULSS 9 Scaligera

Andrea Vianello – Fisiopatologia Respiratoria, AO Padova

Luigi Xausa – MMG, Azienda ULSS 4 Veneto Orientale

Stefania Zanconato – Pneumologia Pediatrica, AO Padova

Segreteria del Gruppo di Lavoro

Anna Michela Menti – UOC HTA, Azienda Zero

Matteo Polini – UOC HTA, Azienda Zero

Giorgio Costa – UOC HTA, Azienda Zero

Ulteriori collaboratori

Chiara Mioni – Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova



Referenze

- ¹ 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (accesso del 02/03/2018), <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
- ² Chung KF et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
- ³ The Global Asthma Report 2014. Disponibile online all'indirizzo: www.globalasthmareport.org/index.php (accesso del 16/05/2017).
- ⁴ De Marco R et al, Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012; 39: 883-92.
- ⁵ De Marco R et al, Incidence and remission of asthma: A retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 228-35.
- ⁶ Lang DM, Severe asthma: Epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 418-24.
- ⁷ World Health Organization – Asthma Fact Sheet – Updated April 2017. Disponibile online all'indirizzo: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/ (accesso del 02/03/2018).
- ⁸ Vianello A et al. Fatal asthma; is it still an epidemic? *World Allergy Organ J* 2016; 9:42.
- ⁹ Piano nazionale linee guida. Disponibile online all'indirizzo: www.snlg-iss.it/PNLG/ (accesso del 16/05/2017).
- ¹⁰ D'Amato G et al. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review. *Multidiscip Respir Med* 2014; 9:23.
- ¹¹ Chiappori A et al. Biomarkers and severe asthma: a critical appraisal. *Clin Mol Allergy* 2015; 13:20.
- ¹² Kupczyk M et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy* 2014; 69: 1198-204.
- ¹³ Zaihra T et al. Phenotyping of difficult asthma using longitudinal physiological and biomarker measurements reveals significant differences in stability between clusters. *BMC Pulm Med.* 2016; 16:74.
- ¹⁴ National Clinical Guideline Centre. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-gwave0640/resources/asthma-diagnosis-and-monitoring-draft-guideline2> (accesso del 02/03/2017).
- ¹⁵ Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Omalizumab. Disponibile online all'indirizzo: www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf (accesso del 02/03/2017).
- ¹⁶ Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Mepolizumab. Disponibile online all'indirizzo: www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf (accesso del 02/03/2017).
- ¹⁷ Normansell R et al. Omalizumab for asthma in adults and children (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 13;(1): CD003559.
- ¹⁸ Ledford D et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 162-9.
- ¹⁹ Lanier BQ et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Immunol* 2003; 91: 154-9.
- ²⁰ Holgate ST et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
- ²¹ Busse WB et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
- ²² Humber M et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-316.
- ²³ Hanania NA et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled with Standard Therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 573-82.
- ²⁴ Milgrom H et al. Treatment of Childhood Asthma with Anti-Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108(2).
- ²⁵ Lanier B 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.
- ²⁶ Busse WW et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *N Engl J Med* 2011; 364: 1005-15.



- ²⁷ Rodrigo GJ and Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 551-6.
- ²⁸ Kulus M et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1285-93.
- ²⁹ Lanier BQ et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 154-9.
- ³⁰ Pavord ID et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
- ³¹ Ortega HG et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207.
- ³² Bel EH et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
- ³³ Chupp GL 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: 390-400.
- ³⁴ Lugogo N et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multicenter, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther* 2016; 38: 2058-70.
- ³⁵ EMEA/CHMP/672504/2015. Assessment report di Nucala®. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf (accesso del 02/03/2018).
- ³⁶ GU n. 8 del 11.02.2014.
- ³⁷ GU n. 49 del 28.02.2017.
- ³⁸ Bousquet J et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007; 101: 1483-92.
- ³⁹ Slavin RG et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 107-13.
- ⁴⁰ Nopp A et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65: 56-60.
- ⁴¹ Molimard M et al. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med*. 2014; 108: 571-6.
- ⁴² Haldar P et al. Outcomes after cessation of Mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 921-3.

**Appendice 1**

STRATEGIA DI RICERCA

1. Ricerca della letteratura disponibile in lingua inglese su MEDLINE e Cochrane Central Library of Controlled Trials fino a febbraio 2018 con le seguenti stringhe:

- MEDLINE:

- a. "Omalizumab"[All fields] OR "Xolair"[All fields] AND ("asthma"[MeSH Terms]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh])
- b. "Mepolizumab"[All fields] OR "nucala" [All fields] OR "SB-240563" [All fields] OR "SB240563" [All Fields] AND ("asthma"[MeSH Terms]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh])

Tipo di studi inclusi: RCT di fase III, metanalisi e revisioni sistematiche.

- COCHRANE CENTRAL LIBRARY:

- a. Omalizumab AND asthma
- b. Mepolizumab AND asthma

Selezione degli articoli di interesse sulla base del seguente PICO:

P	Popolazione	<ul style="list-style-type: none"> • pazienti adulti • solo per omalizumab: pazienti pediatriche • con asma severo non controllato
I	Intervento	<ul style="list-style-type: none"> • omalizumab o mepolizumab
C	Comparator	<ul style="list-style-type: none"> • placebo
O	Outcome	<p>primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • esacerbazione della patologia asmatica, definita come ricovero ospedaliero o ricorso a corticosteroidi orali <p>secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • funzionalità respiratoria: FEV1 • qualità della vita (misurata attraverso questionari validati) • eventi avversi

2. Selezione degli articoli di interesse:

MEDLINE

- a. Omalizumab: sono emersi 129 risultati di cui 3 non in inglese e 109 ritenuti fuori PICO. Dei 17 articoli selezionati, sono state scartate 5 metanalisi in quanto non includevano gli RCT più recenti. Per omalizumab sono stati inclusi nel commento: 1 metanalisi, 1 revisione sistematica e 10 RCT.
- b. Mepolizumab: sono emersi 31 risultati di cui 22 fuori PICO. Degli 8 selezionati, 3 RCT si riferivano a un dosaggio ev non autorizzato e 1 metanalisi non includeva gli RCT più recenti. Per mepolizumab sono stati inclusi nel commento: 5 RCT.

COCHRANE CENTRAL LIBRARY:

- a. omalizumab: 1 metanalisi inclusa nel commento (stessa referenza selezionata dalla ricerca su Medline).
- b. mepolizumab: 1 metanalisi non inclusa nel commento.