

SICUREZZA A LUNGO TERMINE DEL MEPOLIZUMAB PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA GRAVE EOSINOFILO

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

INTRODUZIONE

L'asma è una patologia respiratoria cronica, caratterizzata da infiammazione delle vie aeree e definita in base ad una storia clinica di sintomatologia respiratoria (dispnea, senso di oppressione toracica, tosse, riduzione del flusso aereo respiratorio) il cui decorso clinico è variabile, poco prevedibile e condizionato da diversi fattori (es. genetici, ambientali) e dalle scelte terapeutiche (1). È possibile distinguere diversi tipi di patologia asmatica, tra questi, l'asma allergico, a sua volta distinguibile in due subfenotipi: quello neutrofilo e quello eosinofilo (2). L'aggiunta di farmaci biologici alla terapia standard ha introdotto un approccio terapeutico più personalizzato. I farmaci biologici sono in grado di agire selettivamente su alcune vie molecolari specifiche, bloccandole e intervenendo in modo specifico su determinati meccanismi patogenetici alla base del processo patologico.

MEPOLIZUMAB

Mepolizumab (MEPO) è un anticorpo monoclonale umanizzato della sottoclasse IgG1 in grado di legare IL-5 (anti-IL-5 mAb) e impedirne l'interazione con IL-5Ra (3). IL-5 rappresenta una citochina di fondamentale importanza per la maturazione, attivazione, proliferazione e sopravvivenza degli eosinofili. In letteratura numerosi lavori dimostrano la sicurezza e l'efficacia di MEPO, in termini di marcata riduzione del numero di riacutizzazioni, di riduzione fino all'interruzione dell'uso dello steroide sistemico con modesti miglioramenti nella funzionalità polmonare e nel controllo dei sintomi dell'asma. In particolare l'efficacia di MEPO in pazienti con asma grave eosinofilo è stata dimostrata da 4 studi clinici di fase III multicentrici, in cui il farmaco in aggiunta alla terapia controller massimale (corticosteroide inalatorio + altro controller) è stato confrontato con placebo.

STUDI CLINICI

DREAM (*Dose Ranging Efficacy and Safety with Mepolizumab*) è stato il primo studio multicentrico controllato con placebo condotto su un campione di 621 pazienti con storia di asma grave e con evidenza di infiammazione di tipo eosinofila (5). MEPO è stato somministrato per via endovenosa alle dosi di 75 mg, 250 mg, 750 mg ogni 4 settimane. Il trattamento con MEPO ha determinato un miglioramento della qualità di vita e una riduzione della frequenza delle riacutizzazioni.

Lo studio **MENSA** (*Mepolizumab as adjunctive therapy in Patients with Severe Asthma*) ha incluso 576 pazienti con asma eosinofilo grave non controllato dalla terapia con un corticosteroide inalatorio ad alte dosi + un controller aggiuntivo (6). Nel presente studio, MEPO è stato somministrato alle dosi di 75 mg per via endovenosa o di 100 mg sottocute ogni 4 settimane. Al termine delle 32 settimane di trattamento MEPO è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre il tasso annualizzato di riacutizzazioni (esito primario dello studio): le riacutizzazioni hanno avuto una frequenza di 1.74 per anno con placebo e 0.83 con MEPO sottocute, (RR 0.53, 95% CI da 0.36 a 0.65).

L'obiettivo dello studio **SIRIUS** (*Steroid Reduction with mepolizumab Study*) è stato quello di valutare l'efficacia di MEPO vs placebo in termini di riduzione dell'uso del corticosteroide orale. Per questo studio sono stati arruolati 135 pazienti con asma eosinofilo grave refrattario alla terapia inalatoria massimale, trattati continuativamente con un corticosteroide orale. MEPO è stato somministrato sottocute alla dose di 100 mg ogni 4 settimane (7). Al termine delle 24 settimane, il trattamento con MEPO è risultato efficace nel ridurre l'uso dei corticosteroidi orali mantenendo il controllo della patologia (p=0.008).

Il trial **MUSCA** (*Mepolizumab adjunctive therapy in subjects with Severe eosinophilic Asthma*) in un campione di 551 pazienti trattati con MEPO 100 mg in iniezione sottocute, a cadenza mensile, per 24 settimane, ha valutato l'effetto del farmaco biologico sulla qualità della vita legata allo stato di salute in pazienti con asma severo e fenotipo eosinofilo (8). A tal fine, lo studio ha previsto l'uso della scala *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), che si compone di una serie di domande relative a come la sintomatologia asmatica del paziente impatti su alcune attività quotidiane (camminare, fare i lavori domestici, andare a fare la spesa...) e se la condizione asmatica severa è motivo di ostacolo alla loro esecuzione.

Dai dati presentati, a seguito del trattamento con MEPO, in aggiunta al corticosteroide orale è emerso:

- un miglioramento del punteggio SGRQ (endpoint primario), 7.7 punti dal basale vs placebo ($p=0.001$) dopo 24 settimane;
- un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo della funzione polmonare (primo endpoint secondario) misurata dalla FEV1 pre-bronchodilatazione, aumentata di 120 mL ($p=0.001$) rispetto al placebo a 24 settimane.
- Entrambi i punteggi si sono mantenuti durante il corso dello studio.
- MEPO ha inoltre prodotto un miglioramento significativo vs placebo ($+0.40$; $p<0.001$) del controllo dell'asma, misurato dal punteggio ACQ-5 (the Asthma Control Questionnaire-5).

Gli studi finora citati pur dimostrando un profilo di sicurezza favorevole di MEPO non forniscono dati a lungo termine in pazienti con asma grave eosinofilo oltre 1.5 anni.

COLUMBA è uno studio di estensione a lungo termine in aperto eseguito su pazienti che hanno partecipato allo studio DREAM (10). Nello studio COLUMBA, 347 pazienti, che avevano terminato lo studio DREAM da almeno 12 mesi, hanno ricevuto 100 mg di MEPO per via sottocutanea ogni 4 settimane in aggiunta alle cure standard per una media di 3.5 anni (massimo 4.5 anni con il trattamento con MEPO). I pazienti trattati con MEPO hanno riferito un significativo miglioramento del tasso di riacutizzazioni, con una riduzione del 61% (da 1.74 eventi/anno all'arruolamento a 0.68 eventi/anno durante il periodo di trattamento, intervallo di confidenza al 95% 0.60, 0.78). Durante tutto il periodo dello studio i valori annui di riacutizzazione si sono pressoché mantenuti costanti: anno uno, 0.71, anno due, 0.82, anno tre, 0.71. È stato altresì osservato un miglioramento del controllo dell'asma (migliorato (ACQ5) di -0.47) dalla prima valutazione (settimana 12) e mantenuto per oltre quattro anni (fino alla settimana 228). Inoltre, i pazienti riceventi MEPO hanno presentato una significativa riduzione degli eosinofili nel sangue (riduzione del 78%) che è stata mantenuta dalla settimana 4 per tutta la durata dello studio. I profili di sicurezza e immunogenicità del trattamento a lungo termine con MEPO osservati nello studio COLUMBA erano simili a quelli osservati in precedenti studi sull'asma grave.

SICUREZZA

In base ai dati disponibili per il periodo di esposizione considerato, il trattamento continuativo con MEPO sembra essere complessivamente ben tollerato. Sono comunque stati segnalati, in analogia con quanto già osservato nei precedenti studi, alcuni casi di reazioni avverse dopo somministrazioni ripetute del farmaco. Complessivamente, 326 pazienti (94%) hanno sperimentato almeno un evento avverso in fase di trattamento. Gli eventi avversi segnalati più di frequente durante il trattamento erano: infezione del tratto respiratorio (n = 231 [67%]), cefalea (n = 99 [29%]), peggioramento dell'asma (n = 94 [27%]) e bronchite (n = 73 [21%]). 97 (28%) pazienti hanno riportato un evento avverso che è stato valutato dallo sperimentatore come correlato al trattamento. Gli unici eventi avversi correlati al farmaco segnalati con un'incidenza $\geq 3\%$ sono stati reazione al sito di iniezione (12%) e cefalea (4%). I risultati ottenuti da questo studio di estensione, hanno confermato il profilo di sicurezza a lungo termine di MEPO, la consistente riduzione delle riacutizzazioni e il miglioramento del controllo della patologia, in analogia con quanto già dimostrato nei precedenti trial. Supportandone pertanto, l'uso nel trattamento a lungo termine di pazienti con asma grave eosinofilo.

TAKE HOME MESSAGE

- *Diversi studi hanno valutato i benefici di mepolizumab nel trattamento dell'asma eosinofilo grave*
- *COLUMBA è stato il primo trial a lungo termine a valutare la tollerabilità e l'efficacia di mepolizumab*
- *I risultati dello studio di estensione COLUMBA, hanno confermato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del mepolizumab*

BIBLIOGRAFIA

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343- 73.
2. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650-8.
3. GINA Report 2017. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [http:// ginasthma.org/gina-reports/](http://ginasthma.org/gina-reports/).
4. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1509-18.
5. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
6. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-207.
7. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-97.
8. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(5):390-400.
9. GlaxoSmithKline. Clinical Study Register 2018 [Available from: https://gsk-clinicalstudyregister.com/study/115666?search=study&study_ids=115666#ps].