

I farmaci biologici nella gestione dell'asma pediatrico: a che punto siamo?

Maria De Filippo
Gian Luigi Marseglia
Amelia Licari

In età pediatrica, l'asma grave rappresenta una condizione clinica molto eterogenea, il cui impatto socioeconomico assume proporzioni sempre più rilevanti. La prevalenza dei pazienti con asma grave è inferiore al 2% nei bambini affetti da asma bronchiale e allo 0,5% se consideriamo la popolazione pediatrica generale. Dati recenti mostrano che l'età media attuale è tra gli 11-12 anni con una lieve prevalenza del sesso maschile.

Per una migliore gestione del paziente con sospetto asma grave, è opportuno conoscere i diversi fenotipi clinici ed endotipi dell'asma, ovvero i meccanismi patogenetici che sottendono l'infiammazione bronchiale con l'obiettivo di ottenere nuove strategie per una terapia personalizzata.

Grazie alle più recenti acquisizioni sul-

Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia
a.licari@smatteo.pv.it

la patogenesi dell'asma grave è possibile selezionare pazienti per l'utilizzo di terapie biologiche innovative, rappresentate a oggi dall'anticorpo monoclonale anti-IgE, dall'anticorpo anti-IL-5 e anti-IL-4/13 per il trattamento dell'asma grave (Figura 1).

I farmaci biologici approvati in età pediatrica sono l'anticorpo monoclonale anti-IgE (omalizumab) approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in bambini di età superiore ai 6 anni, l'anticorpo monoclonale anti-IL-5 (mepolizumab), utilizzato nei pazienti con asma eosinofilo grave e l'anticorpo monoclonale anti-IL-4/13 (dupilumab), approvati dall'European Medicines Agency (EMA) a partire rispettivamente dai 6 e 12 anni di vita (Tabella 1).

Anticorpo anti-IgE

Omalizumab è un'immunoglobulina della sottoclasse IgG1, che si lega alle IgE libere circolanti e attraverso un meccanismo *down-regulation* impedisce il legame

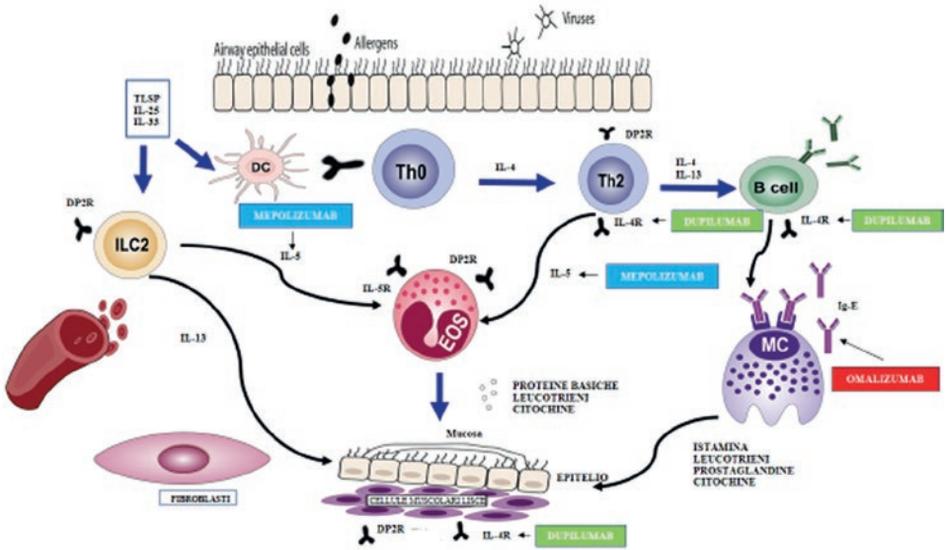


Figura 1. DP2R: recettore delle prostaglandine2; TSLP: linfopoiatina timica stromale.

con i recettori presenti sulla superficie cellulare di mastociti, basofili, cellule dendritiche e altre cellule del sistema immunitario, determinando un effetto antinfiammatorio globale. Clinicamente, questo effetto antinfiammatorio si traduce nella riduzione del numero di esacerbazioni asmatiche e delle relative ospedalizzazioni, ma anche nella riduzione dell'utilizzo di corticosteroidi in fase acuta, tutti effetti che determinano un miglioramento nel controllo globale della malattia, con ripercussioni positive sulla qualità di vita sia dei pazienti asmatici sia dei *caregiver*. Sembra inoltre ridurre il numero di riacutizzazioni stagionali, scatenate da virus respiratori.

Omalizumab è prescritto in pazienti con asma grave allergico non controllati da alte dosi di ICS/LABA, con un livello di IgE sieriche totali compreso tra 30 e 1500 kU/l e positività ad un allergene perenne. Esiste in commercio in siringhe preformate di 75 e 150 mg e viene somministrato per via sottocutanea, con una dose e una

frequenza di somministrazione basate su un nomogramma i cui parametri fondamentali sono rappresentati dal livello di IgE sieriche totali e dal peso corporeo del singolo paziente. Il farmaco ha un ottimo profilo di sicurezza, le reazioni avverse più comunemente osservate negli studi registrati sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione (edema, arrossamento, dolore e prurito), con un rischio di reazione anafilattica dello 0,14%; inoltre, omalizumab non sembra aumentare l'incidenza di patologie maligne, quali neoplasie solide o leucemie, negli studi a lungo termine.

Studi disponibili in letteratura, identificano come pazienti pediatrici *responder* all'omalizumab quelli con comorbilità (dermatite atopica e/o allergia alimentare), con eosinofili sierici maggiori di 260/ μ L e livelli di FeNO >20 ppb.

A oggi non esistono indicazioni precise in letteratura sulla durata ottimale della terapia, gli esperti francesi propongono una terapia continuativa di almeno 2 anni,

dopo la quale è possibile la sospensione se il paziente ha una malattia “non attiva” con bassi livelli di eosinofili periferici, riduzione dei livelli di FeNO, asma controllato e nessun attacco acuto grave da almeno un anno.

Anticorpo anti-IL-5

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-5 completamente umanizzato, che si lega selettivamente all'IL-5 circolante, impedendone l'interazione con la catena α del suo recettore (IL-5R α). L'IL-5 è la principale interleuchina responsabile della maturazione, attivazione e aumento della sopravvivenza degli eosinofili.

Mepolizumab è indicato come trattamento aggiuntivo per l'asma eosinofilo

grave (> 150 cellule/mcl) in pazienti con età superiore ai 6 anni. La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg ogni quattro settimane nei bambini di età pari o superiore a 12 anni e 40 mg ogni quattro settimane nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, somministrato per via sottocutanea. In Italia attualmente il farmaco è rimborsabile al dosaggio di 100 mg in pazienti con età superiore ai 18 anni.

Studi recenti hanno dimostrato un profilo di farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza di mepolizumab nei bambini sovrapponibile a quello dei pazienti adulti. Gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni locali al sito d'inoculo (dolore, arrossamento, edema) e infezioni delle alte vie respiratorie.

Nome	Bersaglio d'azione	Criteri prescrittivi	Effetti avversi	Indicazioni per il trattamento anche di altre patologie
Omalizumab	IgE circolanti	Sensibilizzazione ad allergeni perenni IgE sieriche: 30-1500 UI/ml	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Edema, iperemia e prurito al sito di iniezione ▷ Cefalea ▷ Anafilassi 0,14% 	Orticaria cronica spontanea
Mepolizumab	IL-5 circolante	Eosinofili ematici: > 150 cell/mcl	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Edema, iperemia e prurito al sito di iniezione ▷ Astenia, cefalea ▷ Infezioni vie respiratorie (rinosinusiti, ecc.) 	
Dupilumab	Recettore cellulare di IL-4/13 (IL-4R α)	Eosinofili ematici: \geq 150 cell/mcl e/o FeNO \geq 25 ppb	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Edema, iperemia e prurito al sito di iniezione ▷ Congiuntivite, blefarite, prurito agli occhi ▷ Herpes orale 	Rinosinusite cronica grave con poliposi nasale (CRSwNP) Dermatite atopica moderata-grave

Tabella 1. Peculiarità terapeutiche dei farmaci biologici approvati in età pediatrica per l'asma grave.



Anticorpo anti-IL-4Ralfa

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per l'IL-4 (IL-4Ralfa), capace di bloccare, con il suo meccanismo d'azione, la trasduzione sia del segnale mediato dall'IL-4 sia di quello mediato dall'IL-13, le quali giocano un ruolo chiave nell'infiammazione di tipo 2. Dupilumab è stato approvato per il trattamento di pazienti di età superiore ai 12 anni affetti da asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da eosinofili circolanti e/o FeNO elevati. Studi recenti mostrano un buon profilo di efficacia di dupilumab nel ridurre gli attacchi acuti, migliorare la funzionalità polmonare, migliorare il controllo dell'asma e le comorbidità associate, quali rinite allergica e dermatite atopica.

Il farmaco è disponibile in siringhe preformate contenenti 200 o 300 mg di principio attivo e deve essere somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane.

Il trattamento è in genere ben tollerato dai pazienti e tra gli effetti collaterali più comuni vi sono reazioni infiammatorie nel sito di iniezione, congiuntivite, blefarite, prurito oculare e herpes orale.

Conclusioni

L'effettiva mancanza di *trial* clinici estesi, che vadano a delineare il profilo di efficacia e sicurezza per l'utilizzo dei nuovi biologici nella popolazione pediatrica, rappresenta, un problema di cruciale importanza. Inoltre, per la popolazione pediatrica, a oggi, non esistono algoritmi pratici condivisi personalizzati per la scelta del farmaco biologico nel paziente con asma grave. Per tale motivo, sono attualmente in corso studi che valutano in modo comparativo l'efficacia di mepolizumab e omalizumab nella popolazione pediatrica.

Nel prossimo futuro una più approfondita conoscenza dei meccanismi immunofisiopatologici dell'asma grave porterà allo sviluppo di percorsi di cura personalizzati con terapie mirate che sono l'arma più innovativa a nostra disposizione.

Bibliografia di riferimento

- CASTAGNOLI R, DE FILIPPO M, VOTTO M, ET AL. *An update on biological therapies for pediatric allergic diseases*. Minerva Pediatr 2020. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.05993-9.
- GUPTA A, IKEDA M, GENG B, ET AL. *Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype*. J Allergy Clin Immunol 2019; 144:1336-1342.e7.
- LICARI A, BRAMBILLA I, MARSEGLIA A, ET AL. *Difficult vs. severe asthma: definition and limits of asthma control in the pediatric population*. Front Pediatr 2018;6:170.
- LICARI A, CASTAGNOLI R, MARSEGLIA A, ET AL. *Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents*. Paediatr Drugs 2020;22:295-310.
- LICARI A, MANTI S, MARSEGLIA A, ET AL. *Biologics in children with allergic diseases*. Curr Pediatr Rev 2020;16:140-7.