

Hanno collaborato: Francesco Angerilli<sup>(1)</sup>, Simona Barbaglia<sup>(2)</sup>  
Francesco Blasi<sup>(3)</sup>, Giorgio Walter Canonica<sup>(4)</sup>, Isabella Cecchini<sup>(5)</sup>  
Claudio Jommi<sup>(6)</sup>, Stefano Nardini<sup>(7)</sup>, Ilaria Toffanello<sup>(8)</sup>

---

## 6. Come cambia la presa in carico alla luce delle nuove terapie a bersaglio molecolare (farmaci biologici)

Gli studi scientifici eseguiti negli ultimi decenni sui meccanismi molecolari coinvolti nello sviluppo dell'asma hanno permesso di identificare diversi bersagli terapeutici. Oltre a omalizumab, anticorpo anti-IgE in commercio da più di 10 anni, e mepolizumab, anticorpo anti-IL-5, in commercio da febbraio 2017, altre terapie *target* sono in fase di sviluppo e presto saranno a disposizione dei medici per essere usate nel trattamento personalizzato dell'asma: anticorpi anti-IL-17; anti-IL-4R; anti-IL-13, altri anti-IL-5 e altri anti-IgE. In presenza di una tal varietà di scelta, la questione che si pone è quale farmaco utilizzare. La corretta fenotipizzazione dei pazienti asmatici gravi è un passo cruciale per la scelta del farmaco e per farla in modo ottimale servono buoni biomarcatori.

Un biomarcatore deve essere attendibile, non invasivo, facile da raccogliere e da misurare - un buon esempio è la glicemia - e permettere di identificare un fenotipo.<sup>21</sup> Data la complessità di fenotipi asmatici, è im-

---

<sup>1)</sup> Medico di Medicina Generale (MMG), Macerata

<sup>2)</sup> Rappresentante Associazioni di Pazienti

<sup>3)</sup> Presidente Società Italiana di Pneumologia

<sup>4)</sup> Past President e General Executive Director SIAAIC, Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica

<sup>5)</sup> Direttore Dipartimento Ricerche sulla Salute - Gfk Eurisko

<sup>6)</sup> Presidente dell'Associazione Italiana di Economia Sanitaria

<sup>7)</sup> Presidente Centro Studi della Società Italiana di Pneumologia

<sup>8)</sup> Società Italiana Farmacia Ospedaliera (SIFO)

probabile che un solo biomarcatore riesca ad identificare tutte le tipologie di pazienti e presumibilmente sarà necessario sviluppare un pannello di marcatori per caratterizzare i pazienti.

Come precedentemente descritto, a seconda degli intermediari molecolari coinvolti nell'asma, la patologia può avere alla base un'inflammatione di tipo eosinofilo o non, e all'interno di queste categorie esistono diversi fenotipi molecolari. Il clinico, oggi, non è in grado di indicare quale sia il miglior farmaco per trattare questi pazienti<sup>17</sup>. Ad esempio, IL-5 è la citochina principale responsabile dell'inflammatione eosinofila. Da febbraio 2017 è disponibile in Italia mepolizumab, anticorpo monoclonale anti- IL-5. In un prossimo futuro saranno disponibili altri 2 farmaci anti- IL-5: reslizumab (come mepolizumab impedisce il legame tra IL-5 e il proprio recettore), e benralizumab (si lega alla catena  $\alpha$  del recettore IL-5). Attualmente, nella pratica clinica per stratificare i pazienti abbiamo a disposizione anamnesi, spirometria e esalato. Con questi parametri, il clinico non è in grado di fare una corretta prescrizione. Necessitiamo di specialisti che conoscano le terapie a disposizione ma che abbiano anche le risorse diagnostiche (biomarcatori) per prendere le decisioni più appropriate. Si può paragonare il medico specialista al pilota d'aereo in *cockpit* deve guardare tutte le differenti variabili (i biomarcatori<sup>22</sup>). Per l'asma grave la situazione sarà estremamente complessa: avremo marcatori del sangue, delle urine, dell'esalato, profilazione genetica e altri parametri.

Purtroppo, oltre ai pochi biomarcatori esistenti, altri ostacoli bloccano la stratificazione ottimale dei pazienti. Dalla ricerca di mercato eseguita tra i medici coinvolti nel trattamento dell'asma grave, è emerso che gli specialisti presentano delle carenze a livello di informazione sui fenotipi dell'asma e sulle terapie a disposizione. Infatti, i fenotipi asmatici sono un aspetto oggi considerato poco per la diagnosi e per la scelta della terapia. L'eosinofilia è riconosciuta come uno degli elementi che hanno un ruolo nel processo infiammatorio, è monitorata abitualmente, ma solo perché inclusa nell'emocromo, e non perché considerata avere una rilevanza clinica/decisionale. Tuttavia sono poco note le informazioni circa il livello significativo di eosinofili (quale *cut-off* usare? per identificare il paziente eleggibile alla terapia o come predittore di risposta?). Per tutte queste ragioni sarebbe importante seguire e trattare questi pazienti in centri specializzati, dove i clinici hanno più esperienza.

Con l'arrivo di nuovi farmaci biologici lo scenario terapeutico diventa più complesso, anche se si amplia il ventaglio di opportunità terapeutiche per le diverse tipologie di pazienti con l'asma grave.

Il raggiungimento dell'appropriatezza di prescrizione nell'asma grave rimane un obiettivo primario, soprattutto alla vigilia della maggior disponibilità di terapie molecolari in commercio. Le nuove terapie biologiche possono migliorare significativamente la qualità di vita riducendo la frequenza delle riacutizzazioni dei pazienti che ad oggi lottano per raggiungere il controllo dell'asma grave. Sono trattamenti costosi e di complessità elevata e, dunque, devono essere gestiti in modo ottimale. Ciò è possibile solo se i pazienti che ne hanno bisogno sono identificati e seguiti in centri specializzati da clinici con l'esperienza e le risorse necessarie per individuarne i fenotipi.

Il *Network SANI (Severe Asthma Network Italy)* è stato disegnato per colmare la necessità di appropriatezza di prescrizione e intende identificare i pazienti eleggibili per i trattamenti biologici, valutando i biomarcatori e identificando i meccanismi molecolari alla base della malattia.<sup>23</sup> Tale appropriatezza è tesa ad evitare il non corretto uso dei farmaci succitati, con evidenti ricadute negative sul paziente trattato inutilmente: economiche (spreco di risorse per non efficacia di farmaci in pazienti non eleggibili) e di immagine sull'efficacia dei farmaci stessi. Allo stesso modo si vuole evitare il non corretto uso e l'abuso di corticosteroidi sistemici (la patologia è in aumento, *in primis* nel sesso femminile), con conseguente ottimizzazione della terapia con corticosteroidi sistemici, nella prospettiva di un migliorato rapporto costo/beneficio e dell'ottimizzazione delle risorse del SSN.

Si è creato un osservatorio dei pazienti con asma grave nei centri di riferimento in Italia (e si valuta un eventuale interfaccia con analoghe iniziative internazionali). I centri sono stati reclutati d'accordo con criteri internazionali (GA2LEN) e presentano una distribuzione valida per rappresentatività delle varie realtà territoriali. Si eseguirà il monitoraggio dell'aderenza alla terapia e saranno identificati pazienti TH2 *Low* e non responsivi a CS. L'obiettivo è anche quello di raccogliere dati documentati per l'interazione con le autorità regolatorie e i decisori, per valutazioni farmaco-economiche, nonché per ulteriore elaborazione e pubblicazioni scientifiche.

L'*optimum* per questa rete di centri specializzati sarebbe avere il supporto degli altri interlocutori nella gestione dell'asma sul territorio. In

primo luogo, il paziente che può beneficiare delle terapie biologiche deve essere identificato o dal MMG che lo ha in cura o dal clinico che lo ha curato in PS dopo una crisi. È fondamentale che dopo l'identificazione, il paziente non controllato sia indirizzato verso il centro specializzato di competenza. I MMG e i medici di PS devono sapere quali sono i centri dove possono inviare i pazienti e avere il modo di contattarli per prenotare la visita specialistica del suo paziente con il minor tempo di attesa possibile (*track* preferenziale).

Dopo la diagnosi nel centro specializzato e l'inizio della terapia con il farmaco biologico, il MMG dovrebbe aver accesso ai referti e indicazioni terapeutiche, possibilmente attraverso sistemi informatici condivisi. Il MMG, di concerto con lo specialista, dovrebbe condividere la funzione di valutare il livello di controllo dell'asma attraverso questionari e *test* funzionali.

---

#### **IN BREVE:**

- La terapia con farmaci biologici è complessa e deve essere fatta in centri specializzati con professionisti esperti e risorse adeguate;
  - Il Progetto SANI rappresenta un primo passo verso l'appropriatezza di prescrizione nell'asma con l'identificazione dei centri specializzati;
  - MMG e medici del PS devono essere in contatto con il centro specializzato del suo territorio dove inviare i pazienti sospetti di asma grave non controllato.
-