

Scheda di valutazione del farmaco



Mepolizumab

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 304

*Novembre 2017
Recepito con determina n. 20720 del 21 dicembre 2017*

Mepolizumab

Indicazioni registrate	terapia aggiuntiva per l'asma grave eosinofilo refrattario in pazienti adulti
Posologia	Dose raccomandata: 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane. Il farmaco deve essere somministrato solo tramite iniezione s.c. da parte di un operatore sanitario. L'iniezione può essere fatta nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome.
ATC	R03DX09
Classe rimborsabilità e regime fornitura	A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti – pneumologo, allergologo, immunologo), Piano terapeutico AIFA (cartaceo), PHT
Procedura registrazione	Centralizzata
Confezioni disponibili e prezzo*	1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile 100 mg (uso s.c.) 1.194,69 €

* exFactory al netto degli sconti di legge + IVA

Decisione della Commissione

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento di mepolizumab in PTR per la "terapia aggiuntiva dell'asma grave eosinofilo refrattario in pazienti adulti".

La prescrizione di mepolizumab va ricondotta alle strutture di pneumologia, anche con competenza allergologica, delle Aziende sanitarie, che hanno esperienza nell'uso degli anticorpi monoclonali nel trattamento add on dell'asma grave. La erogazione di mepolizumab, in analogia con quanto già avviene per omalizumab, è riservata alla Distribuzione Diretta.

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

L'asma è una patologia infiammatoria cronica dei bronchi, il cui decorso clinico è variabile, poco prevedibile e condizionato da diversi fattori (es. genetici, ambientali) e dalle scelte terapeutiche.

Tali fattori e un inadeguato controllo terapeutico possono favorire la comparsa di danni irreversibili.

I sintomi dell'asma ed il progressivo peggioramento della funzione ventilatoria sono legati all'infiammazione dell'albero bronchiale che determina edema della mucosa, ipersecrezione e contrazione dei muscoli peribronchiali.

Clinicamente è presente una broncostruzione reversibile.

Il trattamento mira all'individuazione della terapia di fondo necessaria al miglior controllo dei sintomi. La terapia va modulata, con uno stretto monitoraggio clinico, attraverso la riduzione (stepdown) o l'aumento (step-up) dei trattamenti

in relazione al miglioramento o all'aggravamento dei sintomi, della funzionalità respiratoria e della valutazione dei rischi futuri (riacutizzazioni, effetti collaterali, ecc.) [Pacchetto asma CeVEAS]

Il trattamento di mantenimento dell'asma

Le principali Linee Guida internazionali, recentemente aggiornate [GINA 2017, SIGN/BTS 2016], raccomandano di:

1. individuare per il paziente che arriva alla prima visita ambulatoriale il livello terapeutico corrispondente al quadro clinico (frequenza ed intensità dei sintomi, frequenza dei risvegli notturni per i sintomi dell'asma, frequenza di utilizzo di broncodilatatori short acting come terapia al bisogno);
2. nelle visite successive definire la necessità di salire (step-up) o di scendere di livello (step down), in base al controllo terapeutico raggiunto dei sintomi/segni clinici.

Per quanto riguarda la descrizione dei singoli step si rimanda alle LG. Ai fini del presente documento, si ricorda che la terapia inalatoria massimale prevede la somministrazione concomitante di un corticosteroide a dosi medio/alte + un altro controller, in genere un LABA (step 4). Nella quota di pazienti seppur minoritaria (<5% secondo alcune stime) in cui non si ottiene un controllo adeguato nonostante tale strategia, le LG raccomandano (step 5) la somministrazione di un ciclo breve di corticosteroidi orali o, in pazienti selezionati che presentano caratteristiche di asma allergico o eosinofilo, l'aggiunta di un anti IgE (omalizumab) o un anti IL-5 (es. mepolizumab) come terapia di mantenimento. Dal punto di vista fenotipico, vi è una sovrapposizione parziale tra le popolazioni di pazienti che presentano asma IgE-mediato o ipereosinofilia: applicando i criteri di eleggibilità al trattamento con omalizumab previsti dalla relativa scheda tecnica alla popolazione con asma eosinofilo grave, la sovrapposizione con la popolazione target di mepolizumab è pari al 30% circa. [EPAR EMA]

Meccanismo d'azione

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG (IgG1 kappa). Si lega con alta specificità ed affinità alla IL-5 umana, impedendone il legame con il complesso recettoriale espresso sulla superficie cellulare degli eosinofili, inibendo di conseguenza la via del segnale mediata dalla IL-5.

IL-5 è la principale citochina responsabile della regolazione degli eosinofili circolanti e tissutali (crescita, differenziazione, reclutamento, attivazione e sopravvivenza). L'eccessiva produzione di IL-5 a livello delle vie aeree è stata specificamente riportata nei pazienti con asma eosinofilo.

Il trattamento con mepolizumab riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili ma non induce una eosinopenia per la ridondanza del segnale di attivazione della proliferazione di queste cellule (via mediata da IL-3 e GM-CSF). [EPAR EMA]

Il farmaco va somministrato per via sottocutanea da un operatore sanitario, ad una dose fissa (100 mg) ogni 4 settimane. [RCP Nucala®]

Prove di efficacia

La registrazione di mepolizumab si è basata principalmente sui risultati di 3 RCT di fase III multicentrici, in cui il farmaco in aggiunta alla terapia controller massimale (corticosteroide inalatorio + altro controller) è stato confrontato con placebo:

- DREAM (N = 621 pazienti), in cui mepolizumab (MEPO) è stato somministrato per via ev alle dosi di 75 mg, 250 mg, 750 mg ogni 4 settimane, via di somministrazione e posologia non registrate [Pavord I et al. 2012];
- MENSA (N = 576 pazienti), in cui MEPO è stato somministrato alle dosi di 75 mg per via ev o di 100 mg sc ogni 4 settimane, la posologia e via di somministrazione poi registrate [Ortega HG et al 2014];
- SIRIUS (N = 135 pazienti), in cui è stata valutata la sola dose di MEPO da 100 mg sc ogni 4 settimane [Bel EH et al. 2014]

Obiettivo primario degli studi DREAM e MENSA era di dimostrare la superiorità di MEPO rispetto al placebo nel ridurre il tasso di riacutizzazioni clinicamente rilevanti, definite come un peggioramento dell'asma tale da richiedere a giudizio del clinico la somministrazione di corticosteroidi orali per almeno 3 giorni, l'accesso al Pronto Soccorso (PS) o il ricovero.

Nello studio SIRIUS l'obiettivo era quello di dimostrare la superiorità in termini di riduzione della dose di corticosteroide orale (OCS) in una popolazione di pazienti con asma eosinofilo, in terapia stabile con OCS per un tempo prolungato (il 48% circa dei pazienti era in terapia con corticosteroidi da almeno 5 anni).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio di estensione COSMOS in cui sono confluiti su base volontaria i pazienti che avevano completato gli studi MENSA e SIRIUS ed il cui obiettivo primario era di valutare la sicurezza del trattamento con MEPO a lungo termine - lo studio è durato un anno. [Lugogo N et al. 2016]

Di seguito sono riportati i principali risultati degli studi che hanno valutato la dose registrata di MEPO; per maggiori dettagli vedi le tabelle delle evidenze in allegato.

Risultati

Studio MENSA

Esito primario

Tasso annualizzato di riacutizzazioni clinicamente rilevanti: il tasso medio è stato di 0,83 riacutizzazioni/anno con MEPO 100 mg sc e 1,74 riacutizzazioni/anno con placebo. MEPO è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle riacutizzazioni vs baseline: RR 0,53, 95% CI 0,36-0,65.

Nella analisi per sottogruppi prepianificata la conta eosinofila allo screening è risultata l'unica covariata tra quelle considerate (sesso, età, sovrappeso, area di provenienza, conta eosinofila) ad avere una influenza sul tasso di riacutizzazioni.

Pur essendo risultata statisticamente significativa in tutti gli intervalli considerati (< 150 cellule / mcl, da 150 a < 300 cellule / mcl, da 300 a < 500 cellule / mcl e ≥ 500 cellule / mcl), la riduzione relativa del rischio di riacutizzazioni con MEPO vs placebo è risultata più elevata nei pazienti che avevano ≥ 500 cellule / mcl (RR 0,27 rispetto a, rispettivamente, 0,67 con una conta < 150 cellule / mcl, 0,72 con una conta da 150 a < 300 cellule / mcl, 0,62 con una conta da 300 a < 500 cellule / mcl).

Esiti secondari

Variatione media del FEV₁ alla settimana 32 rispetto al baseline:

(pre-broncodilatatore) il FEV₁ medio è aumentato di 183 ml nel braccio MEPO sc e di 86 ml nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci statisticamente significativa a favore del trattamento attivo [differenza: 98 ml, 95% CI da 11 ml a 184 ml].

(post-broncodilatatore) il FEV₁ medio è aumentato di 167 ml nel braccio MEPO sc e di 30 ml nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci statisticamente significativa a favore del trattamento attivo [differenza: 138 ml, 95% CI da 43 ml a 232 ml].

Variatione del punteggio ACQ-5 (controllo dell'asma percepito dal paziente) alla settimana 32: Il punteggio si è ridotto in media di 0,94 punti con MEPO e di 0,5 punti con placebo; la differenza seppur statisticamente significativa (-0,44 punti, 95% CI da -0,63 a -0,25 punti) non è clinicamente rilevante (minima differenza clinicamente rilevante: 0,5 punti).

Variatione del punteggio SGRQ (qualità di vita percepita dal paziente) alla settimana 32:

Il punteggio si è ridotto in media di 16 punti con MEPO e di 9 punti con placebo; la differenza è risultata statisticamente significativa (-7,0 punti, 95% CI da -10,2 a -3,8 punti) e clinicamente rilevante (minima differenza clinicamente rilevante: 4 punti).

Studio SIRIUS

Esito primario

Riduzione percentuale della dose del corticosteroide orale nelle settimane 20-24 rispetto alla dose ottimale: MEPO è risultato significativamente più efficace del placebo: OR per la riduzione della dose 2,39, 95% CI da 1,25 a 4,56.

Sono inoltre state valutate in modo descrittivo fasce predefinite di riduzione della dose del corticosteroide, in particolare:

- hanno ridotto la dose del corticosteroide orale:
 - del 90-100%, il 23% dei pazienti con MEPO vs l'11% con placebo;
 - dal 75% fino a < 90%, il 17% dei pazienti con MEPO vs l'8% con placebo;
 - dal 50% a < 75%, il 13% dei pazienti con MEPO vs il 15% con placebo;
 - da > 0% a < 50%, il 10% dei pazienti con MEPO vs l'11% con placebo
- il 36% dei pazienti con MEPO vs il 56% con placebo non ha effettuato alcuna riduzione della dose, o ha avuto una perdita di controllo dell'asma o ha interrotto il trattamento.

Erano predefinite analisi per sottogruppi in base alla durata di utilizzo del corticosteroide orale, alla dose utilizzata ed alla regione di appartenenza dei pazienti ed era, inoltre, prevista la valutazione della percentuale di riduzione della dose in funzione della conta degli eosinofili.

I risultati non vengono riportati in quanto data la scarsa numerosità campionaria, necessitano di conferma in studi di più ampie dimensioni.

Esiti secondari

Percentuale di pazienti che riduce la dose dell'OCS di almeno il 50%: MEPO è risultato significativamente più efficace del placebo: OR per la riduzione della dose 2,26, 95% CI da 1,10 a 4,65.

Percentuale di pazienti che riduce la dose del corticosteroide orale ad un massimo di 5 mg/die di prednisone (o equivalente): al termine della fase iniziale di ottimizzazione della dose del corticosteroide orale, la dose mediana giornaliera era di 10 mg nel braccio MEPO e 12,5 mg nel braccio placebo. Alla settimana 20-24, il 54% dei pazienti nel braccio MEPO ed il 32% nel braccio placebo aveva ridotto la dose ad un massimo di 5 mg/die di prednisone, OR 2,45, 95% CI 1,12– 5,37.

Percentuale di pazienti che riduce la dose del corticosteroide orale del 100%: alla settimana 20-24, il 14% dei pazienti nel braccio MEPO ed l'8% nel braccio placebo aveva ridotto la dose del 100%, la differenza non è risultata statisticamente significativa.

Riduzione mediana della dose/die di corticosteroide orale: è stata pari al 50% (range: dal 20% al 75%) nel braccio MEPO e allo 0% (range: -20% a +33%) nel braccio placebo.

Studio COSMOS (di estensione)

Il 91% dei pazienti inizialmente arruolati in MENSA ed il 93% dei pazienti arruolati in SIRIUS ha proseguito il trattamento in COSMOS, per un totale di 651 pazienti; di questi il 64% aveva già ricevuto MEPO nello studio di provenienza ed il restante 36% aveva ricevuto placebo.

Tutti i pazienti in COSMOS sono stati trattati con MEPO 100 mg s.c. ogni 4 settimane.

Variazione media del FEV₁ alla settimana 52:

Gli effetti osservati negli studi in doppio cieco si sono mantenuti durante l'estensione.

FEV₁ pre-broncodilatatore: la variazione media rispetto al termine della fase in doppio cieco è stata pari a -13 ml nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con MEPO e di +100 ml nei pazienti provenienti dal placebo.

Riacutizzazioni: il 48% dei pazienti durante COSMOS ha avuto almeno una riacutizzazione, di cui il 9% tale da richiedere il ricovero o l'accesso al PS.

Il rischio di manifestare almeno una riacutizzazione è aumentato durante il periodo delle 52 settimane passando dal 24,2% (95%CI da 21,0% a 27,7%) alla settimana 16 al 49,1%

(95%CI da 45,2% a 53,1%) alla settimana 52.

Il tasso annualizzato di riacutizzazioni è risultato pari a 0,93 complessivamente, senza differenza tra i pazienti che sono stati trattati per la prima volta con MEPO in COSMOS (0,99, 95% CI da 0,83 a 1,18) e quelli che proseguivano il trattamento (0,90, 95% CI da 0,78 a 1,04).

Dati complessivi di sicurezza

Negli studi che hanno valutato MEPO nell'asma grave la frequenza complessiva degli eventi avversi è risultata simile tra il trattamento attivo (79% dei pazienti con il sottocute) ed il placebo (82%).

Gli eventi avversi segnalati con maggior frequenza sono stati: cefalea (20% dei pazienti con MEPO sc e 18% con placebo), nasofaringite (16% e 19%, rispettivamente), asma (6% e 15%, rispettivamente), infezioni delle vie respiratorie superiori (10% e 11%, rispettivamente), sinusite (10% con MEPO e placebo).

Le reazioni al sito di iniezione hanno avuto una frequenza del 8% con MEPO e del 3% con placebo. Nella maggior parte dei casi si è trattato di reazioni considerate di intensità lieve/moderata.

Al termine dello studio di estensione COSMOS, la mediana di esposizione cumulativa al farmaco era di 17,6 mesi (range: 1–22 mesi); l'86% dei pazienti aveva segnalato la comparsa di eventi avversi (EA), considerati correlati al trattamento nel 19% dei casi. Gli EA più frequentemente segnalati durante il trattamento con MEPO in COSMOS sono stati: nasofaringite (30% dei pazienti), infezioni delle vie aeree superiori (16% dei pazienti) e peggioramento dell'asma o riacutizzazione (14%).

Il 16% dei pazienti ha manifestato un EA grave; gli EA gravi prevalentemente segnalati sono stati: riacutizzazione dell'asma (6%), polmonite (3 pazienti, < 1%), fibrillazione atriale (3 pazienti, < 1%), reazioni da ipersensibilità di tipo IV (3 pazienti, < 1%, di cui 1 caso in un paziente proveniente da placebo e 2 in pazienti che proseguivano la terapia con MEPO). Non sono stati riportati casi di anafilassi né comparsa di anticorpi anti-MEPO.

Linee Guida e Technology Assessment

CADTH [CADTH 2016]: ha raccomandato la rimborsabilità da parte del sistema assicurativo pubblico canadese di MEPO come terapia add on per l'asma eosinofilo grave dell'adulto non adeguatamente controllato da ICS ad alte dosi + almeno un controller aggiuntivo (es. un LABA) e con una conta degli eosinofili ≥ 150 cellule/mcL all'inizio del trattamento con MEPO o ≥ 300 cellule/mcL nei 12 mesi precedenti su prescrizione specialistica, definendo i seguenti criteri clinici di eleggibilità al trattamento:

- almeno 2 riacutizzazioni clinicamente rilevanti nei precedenti 12 mesi e reversibilità della broncostruzione (almeno 12% e 200 ml) ai test di funzionalità polmonare (es. spirometria);
- trattamento in corso con corticosteroidi orali.

HAS [HAS 2016]: ha raccomandato la rimborsabilità da parte del sistema assicurativo pubblico francese su prescrizione specialistica con rivalutazione annuale per i pazienti adulti con asma eosinofilo grave refrattario, definito da una conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/mcL nei 12 mesi precedenti, che presentano almeno uno dei seguenti criteri:

- almeno 2 episodi di riacutizzazione dell'asma che hanno richiesto il trattamento con OCS (almeno 3 giorni ciascuno) nei 12 mesi precedenti nonostante la terapia di fondo con un ICS ad alte dosi + un LABA (step 4/5 delle LG GINA);
- il trattamento con un OCS per almeno 6 mesi negli ultimi 12 mesi.

NICE [NICE 2017]: il NICE ha definito i seguenti **criteri clinici di eleggibilità** al trattamento con MEPO in add on alla terapia standard ottimizzata nell'asma eosinofilo grave refrattario:

- conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/mcL nei 12 mesi precedenti e
- il paziente è stato aderente alla terapia ottimizzata e:
 - ha avuto almeno 4 riacutizzazioni che hanno richiesto l'uso di OCS nei 12 mesi precedenti o

- è stato trattato in modo continuativo con OCS ad una dose equivalente ad almeno 5 mg/die di prednisolone 5 mg nei 6 mesi precedenti

Ha inoltre definito i seguenti **criteri per la interruzione o prosecuzione del trattamento** alla rivalutazione dei 12 mesi:

- interruzione se l'asma non ha risposto adeguatamente alla terapia
- prosecuzione in caso contrario, con rivalutazione annuale della risposta

Viene definita risposta adeguata:

- una riduzione di almeno il 50% delle riacutizzazioni di asma che richiedono l'uso di OCS nei pazienti che hanno presentato almeno 4 riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti o
- una riduzione clinicamente rilevante dell'uso continuativo degli OCS a fronte di un mantenimento o di un miglioramento del controllo dell'asma.

Le valutazioni di AIFA

AIFA ha legato la prescrizione di MEPO nella terapia add on dell'asma eosinofilo grave refrattario ad un Piano terapeutico che definisce i seguenti criteri di eleggibilità:

- conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/mcL nei 12 mesi precedenti;
- conta attuale degli eosinofili nel sangue ≥ 150 cellule/mcL, in assenza di trattamento steroideo sistemico

ed

- almeno 2 riacutizzazioni di asma nonostante la massima terapia inalatoria (trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero) nei 12 mesi precedenti e/o
- terapia continuativa con steroidi per os in aggiunta alla terapia inalatoria massimale per almeno 6 mesi nell'ultimo anno.

E' previsto il rinnovo semestrale del piano terapeutico, sulla base dei risultati clinici ottenuti.

Costo della terapia

Il costo di un anno di terapia, calcolato sulla base del prezzo di cessione all'SSN è di circa 12.000 euro (IVA inclusa).

Sintesi delle prove di efficacia

Mepolizumab (MEPO) è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega all'IL-5, bloccando una delle vie di regolazione degli eosinofili circolanti e tissutali. Una eccessiva produzione di IL-5 a livello delle vie aeree è stata specificamente riportata nei pazienti con asma eosinofilico.

Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea, ad una posologia fissa (100 mg ogni 4 settimane).

La registrazione si è basata principalmente sui risultati di 3 RCT di fase III (DREAM, MENSA e SIRIUS), dei quali due (MENSA e SIRIUS) hanno valutato la via di somministrazione sottocutanea ed il terzo (DREAM) la via ev, poi non registrata.

Lo studio MENSA ha incluso 576 pazienti con asma eosinofilico grave non controllato dalla terapia con un ICS ad alte dosi + un controller aggiuntivo. 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 sc, RR 0,53, 95% CI da 0,36 a 0,65].

Lo studio SIRIUS ha valutato l'efficacia di MEPO vs placebo in termini di "risparmio" del corticosteroide orale in 135 pazienti con asma eosinofilico grave refrattario alla terapia inalatoria massimale, trattati continuativamente con OCS. Al termine delle 24 settimane di riduzione della dose dello steroide orale, si è osservata una modesta riduzione della dose dell'OCS con MEPO: il 64% dei pazienti ha ridotto la dose del vs il 44% nel braccio placebo. Nel 54% dei pazienti con MEPO vs il 33% con placebo la riduzione è stata pari ad almeno il 50% e nel 54% vs il 32%, rispettivamente, la dose dell'OCS è stata ridotta a 5 mg/die o meno di prednisone, mentre la differenza tra i bracci nella percentuale di pazienti che hanno sospeso l'OCS non è risultata statisticamente significativa.

In base ai dati disponibili per un periodo di esposizione massimo di circa 17 mesi, il trattamento continuativo con MEPO sembra essere complessivamente ben tollerato.

Sono comunque stati segnalati, in analogia con quanto già osservato con omalizumab, casi rari di reazioni di ipersensibilità di tipo IV ritardate anche dopo somministrazioni ripetute del farmaco.

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento di mepolizumab in PTR per la "terapia aggiuntiva dell'asma grave eosinofilo refrattario in pazienti adulti".

La Commissione tenuto conto dei seguenti elementi:

- in PTR è presente un anticorpo monoclonale, omalizumab, per il trattamento dell'asma allergico grave refrattario;
- esiste una sovrapposizione parziale tra le popolazioni di pazienti che presentano asma IgE-mediato e ipereosinofilia, sovrapposizione osservabile anche negli studi in cui 1/3 dei pazienti trattati con mepolizumab erano stati trattati in precedenza con omalizumab;
- nell'ambito dell'approccio a gradini del trattamento dell'asma, le principali LG internazionali (es. GINA, aggiornamento 2017) collocano entrambe gli anticorpi monoclonali attualmente disponibili (omalizumab e mepolizumab) allo Step 5, in add on alla terapia ottimizzata con ICS ad alte dosi + almeno un altro controller (es. un LABA), prevedendone la prescrizione da parte dello specialista in base all'anamnesi del paziente di asma IgE-mediato o asma eosinofilo, rispettivamente;
- i due farmaci, pur avendo meccanismi d'azione diversi, condividono il rischio di reazioni sistemiche acute e ritardate, tra cui reazioni di ipersensibilità che impongono una somministrazione controllata e il monitoraggio dei pazienti trattati;
- per omalizumab era stato definito un Piano terapeutico regionale che individuava i pazienti eleggibili al trattamento e i criteri per la prosecuzione dello stesso, a partire dal Piano AIFA cartaceo [Doc. PTR n.218] e ne è stata prevista l'erogazione esclusiva tramite la distribuzione diretta, ai fini del monitoraggio della prescrizione (vedi Determina di aggiornamento del PTR n° 6469 del 15.05.2014);
- mepolizumab presenta un Piano terapeutico AIFA cartaceo per la prescrizione che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento e ne prevede la rivalutazione semestrale ai fini della prosecuzione.

La prescrizione di mepolizumab va ricondotta alle strutture di pneumologia, anche con competenza allergologica, delle Aziende sanitarie, che hanno esperienza nell'uso degli anticorpi monoclonali nel trattamento add on dell'asma grave. La erogazione di mepolizumab, in analogia con quanto già avviene per omalizumab, è riservata alla Distribuzione Diretta.

Bibliografia di riferimento

- [Bel EH et al. 2014] Bel EH et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *NEJM* 2014; 371:1189-97.
- [CADTH 2016] MEPOLIZUMAB. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION, June 16, 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0461_complete_Nucala_June-20-16_e.pdf [accesso: luglio 2017]
- [EPAR EMA] Nucala. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003860/0000. EMA/CHMP/672504/2015 rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf [accesso: luglio 2017]
- [GINA 2017] Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [accesso: luglio 2017]
- [HAS 2016] NUCALA (mepolizumab), anti-IL5 monoclonal antibody. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. HAS, June 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/nucala_summary_ct14895.pdf [accesso: luglio 2017]
- [Lugogo N et al. 2016] Lugogo N et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 2016; 38:2058-70.
- [NICE 2017] Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance, Published: 25 January 2017 nice.org.uk/guidance/ta431 [accesso: luglio 2017]

- [Ortega HG et al 2014] Ortega HG et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. NEJM 2014;371:1198-207.
- [Pacchetto asma CeVEAS] Rovatti E*, Capelli O, Riccomi S, Giroladini R, Lavezzini E, Maestri E, Formoso G, Magrini N, Marata AM. Efficacia delle terapie inalatorie nell'asma. Pacchetti Informativi sui Farmaci 2011;6:1-4.
- [Pavord I et al. 2012] Pavor ID et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380: 651–59.
- [RCP Nucala®] Nucala®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: luglio 2017]
- [SIGN/BTS 2016] SIGN 153 • British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline, September 2016. <http://www.sign.ac.uk/assets/sign153.pdf> [accesso: luglio 2017]

Allegato

Tabella 1. Tabella PICOT degli RCT MENSA e SIRIUS

	MENSA N=576 (mITT)	SIRIUS N= 135
	RCT doppio cieco, multicentrico, vs placebo. Randomizzazione: 1:1:1	RCT doppio cieco, multicentrico, vs placebo Randomizzazione: 1:1
	Criteri di inclusione: età 12-82 aa., diagnosi clinica di asma, FEV1<80% se adulto o <90% o FEV1/FVC<0,8 se adolescente, positività a uno o più dei seguenti test: reversibilità FEV1 >12%, positività al test del mannitolo o della metacolina alle visite 1 o 2 o nell'anno precedente; variabilità del FEV1 ≥20% tra 2 visite nei 12 mesi precedenti; ≥2 riacutizz. nell'anno precedente in corso di terapia con fluticasone propionato inal. 880 mcg/die (o equiv.) trattate con CS sistemici, ≥3 mesi di terapia con un farmaco aggiuntivo per il controllo dell'asma, conta degli eosinofili ≥150 cellule/mcl allo screening o ≥300 cellule/mcl ad un controllo eseguito nell'anno precedente.	Criteri di inclusione (principali): ≥6 mesi di terapia di mantenimento con CS orali (5-35 mg/die di prednisone o equiv.), conta degli eosinofili ≥150 cellule/mcl durante la fase di mantenimento o ≥300 cellule/mcl ad un controllo eseguito nell'anno precedente, terapia con alte dosi di ICS + un altro farmaco per il controllo dell'asma.
P	Caratteristiche della popolazione al baseline: Età (media) 50 aa. F 57% pz BMI 28 kg/mq Prec. fumatore 27,7% Durata (media) asma 19,8 aa. Uso CS orali - mantenimento: 25% pz; Dose media/die: 15mg placebo 12mg MEPO ev 12.6mg MEPO sc Rinite allergica 50% pz FEV1 prebroncodil. 61% % reversibilità 26,9% FEV1/FVC 0.64 Riacutizz. gravi/anno prec.: 3,6/pz - che hanno richiesto l'ospedalizz. 19% pz - storia di intubaz. per asma: 3pz placebo 10 pz MEPO ev 8 pz MEPO sc	Caratteristiche della popolazione al baseline: Età (media) 50 aa. F 45% placebo e 64% MEPO BMI 28,7 kg/mq preced. fumatore 39,5% pz Durata (media) asma 19 aa. Uso CS orali ≥5 aa. 48% pz Dose media CS orale: screening:14 mg/die ottimizz.:11 mg/die FEV1 prebroncodil. 58,6% FEV1/FVC 0.62 % reversibilità FEV1 26% Conta eosinofili 240cell/mcl Riacutizz. gravi/anno prec.: 2.9±2.8/pz placebo 3.3±3.4/pz MEPO ▪ che hanno richiesto l'ospedalizz.:14% pz placebo 20% pz MEPO ▪ Storia di intubazioni per asma 3 pz placebo 2 pz MEPO 1/3 circa dei pz ha una storia di uso di OMA
I	MEPO 75 mg ev q4wks (n=191) MEPO 100 mg sc q4wks (n=194)	MEPO 100 mg sc q4wks (n=69)
C	Placebo (n=191)	Placebo (n=66)
O	1rio: tasso annualizz. riacutizz. clinicamente rilevanti 2ri: FEV1, qualità di vita (SGRQ), controllo dell'asma (ACQ-5 score), questionario sulla risposta alla terapia valutata dal pz, conta eosinofili.	1rio: riduz. (%) della dose/die di CS orale nelle settimane 20-24 vs la fase di ottimizzazione. 2ri: % pz con riduzione ≥50% della dose di CS orale; % pz con riduz. della dose di CS orale a ≤ 5 mg/die; % pz che interrompono il CS orale; riduz. mediana della dose/die di CS orale.
T	Run in: 1-6 settimane, trattamento: 32 settimane, follow up: 8 settimane	Ottimizz. trattam. con CS orali: 3-8 settimane; induzione: 4 settimane; riduz. dose CS orale: 16 settimane; mantenimento: 4 settimane; follow up: 8 settimane

Tabella 2. Studio MENSA. Principali risultati

Esito 1° (mITT) (sett. 32°)	Ortega et al, 2014 (N=576)		
	MEPO 100 mg sc N=194	MEPO 75 mg ev N=191	Placebo N=191
tasso annualizz. riacutizz. clinicamente rilevanti*	0,83	0,93	1,74
RR MEPO vs P [95%]	0,53 [0,36 a 0,65]	0,47 [0,28 a 0,60]	---
tasso annualizz. riacutizz. con accesso al PS o ricovero	0,08	0,14	0,20
RR MEPO vs P [95%]	0,61 [0,17 a 0,82]	0,32 NS	---
tasso annualizz. riacutizz. con ricovero	0,03	0,06	0,10
RR MEPO vs P [95%]	0,69 [0,09 a 0,89]	0,39 NS	---

* Esito 1°: tasso annualizz. di riacutizzazioni clinicam. rilevanti a 32 wks (=peggioremento dell'asma tale da richiedere a giudizio del clinico la somministrazione di corticosteroidi orali per ≥3 gg., l'accesso al PS o il ricovero)

Tabella 3. Studio SIRIUS. Principali risultati

Esito 1° (mITT) (sett. 24°)	Bel et al, 2014 (N=135)	
	MEPO 100 mg sc n = 69	Placebo n = 66
Riduzione dose OCS alle settimane 20-24, OR [95% CI]	2,39 [1,25 a 4,56]	
dal 90% al 100% (% pz)	23%	11%
dal 75% a < 90%	17%	8%
dal 50% a < 75%	13%	15%
> 0% a < 50%	10%	11%
Nessuna riduzione, perdita del controllo dell'asma o interruzione	36%	56%