

*Scheda di valutazione del farmaco*



**Mepolizumab**

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

**Doc PTR n. 304**

*Aggiornamento Aprile 2021  
Novembre 2017*

## Mepolizumab

<b>Indicazioni registrate</b>	terapia aggiuntiva per l'asma grave eosinofilo refrattario in pazienti adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni.
<b>Posologia</b>	<u>Adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni:</u> 100 mg sc una volta ogni 4 settimane. <u>Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni:</u> 40 mg sc ogni 4 settimane.  La posologia in bambini e adolescenti tra 6 e 17 anni con asma eosinofilo refrattario severo è stata determinata sulla base di limitati studi di efficacia, PK e PD e supportata da dati estrapolati da modelli e simulazioni.  La necessità di continuare la terapia deve essere presa in considerazione, almeno con cadenza annuale, sulla base di quanto stabilito dal medico nella valutazione della gravità della malattia e in base al livello di controllo delle riacutizzazioni.
<b>ATC</b>	R03DX09
<b>Classe rimborsabilità e regime fornitura</b>	A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti - pneumologo, allergologo, immunologo, pediatra), Piano terapeutico AIFA (cartaceo), PHT
<b>Procedura registrazione</b>	Centralizzata
<b>Confezioni disponibili e prezzo*</b>	1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile 100 mg (uso sc) 1.194,70 € 1 penna o siringa preriempita da 100 mg (uso sc) 1.194,70 €

\* exFactory al netto degli sconti di legge + IVA

### Decisione della Commissione

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di mepolizumab per la "terapia aggiuntiva dell'asma grave eosinofilo refrattario in pazienti:

- adulti (novembre 2017)
- adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni (ottobre 2020)

La prescrizione di mepolizumab, come di omalizumab e benralizumab, è riservata agli specialisti identificati dalle Aziende sanitarie con documentata esperienza nell'uso degli anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma grave:

- pneumologo o allergologo operanti in U.O. di pneumologia, allergologia o medicina interna;
- pediatri operanti nelle strutture ospedaliere per quanto riguarda l'uso pediatrico ed in età adolescenziale (mepolizumab ed omalizumab)

L'erogazione deve avvenire attraverso la 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 contra-

zione 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 2020, SIGN/BTS 2019], 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% degli adulti e <1% dei bambini ed adolescenti con asma grave, 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, benralizumab) come terapia di mantenimento. L'individuazione della strategia più opportuna è in capo allo specialista.

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 ad una dose fissa (100 mg) ogni 4 settimane negli adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età; nei bambini tra 6 ed 11 anni la posologia è di 40 mg sc ogni 4 settimane. Il farmaco può essere somministrato a domicilio dopo adeguata formazione del paziente o del caregiver da parte di un operatore sanitario+. [RCP Nucale®]

### Prove di efficacia

#### Adulti

La registrazione di mepolizumab per il trattamento dell'asma grave eosinofilo refrattario 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:

- a. 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];
- b. 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];
- c. 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 o il ricovero. Nello studio SIRIUS l'obiettivo era quello di dimostrare la superiorità in termini di riduzione della dose di corticosteroidi 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).

Nello studio di estensione COSMOS sono confluiti su base volontaria i pazienti che avevano completato gli studi MENSA e SIRIUS. L'obiettivo primario di questo studio 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 nell'adulto; 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 0,67 nei pazienti 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 FEV<sub>1</sub> alla settimana 32 rispetto al baseline:**

(pre-broncodilatatore) il FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 corticosteroidi 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 corticosteroidi, in particolare:

- hanno ridotto la dose del corticosteroidi 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 riducono la dose del corticosteroide orale ad un massimo di 5 mg/die di prednisona (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. Alle settimane 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 prednisona, OR 2,45, 95% CI 1,12– 5,37.

**Percentuale di pazienti che riduce la dose del corticosteroide orale del 100%:** alle settimane 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 corticosteroidi 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.

#### Variatione media del FEV<sub>1</sub> alla settimana 52:

Gli effetti osservati negli studi in doppio cieco si so-

no mantenuti durante l'estensione.

**FEV<sub>1</sub> 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).

#### Adolescenti e bambini dai 6 anni di età

In considerazione della bassa incidenza dell'asma grave eosinofilico refrattario nella popolazione pediatrica (<1%, secondo alcune stime) il CHMP di EMA ha concordato che non fosse possibile condurre studi clinici di efficacia in questo setting in tempi ragionevoli ed ha pertanto espresso un parere favorevole all'estensione delle indicazioni sulla base dei:

- dati di efficacia e sicurezza derivanti dagli studi MENSA e SIRIUS rispetto ai pazienti tra 12 e 17 anni compiuti arruolati in questi due studi, in tutto circa una trentina. In base ai risultati ottenuti seppur in assenza di una significatività statistica, per il piccolo numero di pazienti adolescenti arruolati, si è comunque osservato un risultato in termini di frequenza delle riacutizzazioni di asma coerente con quello ottenuto nell'adulto ed a favore della terapia add on con mepolizumab;
- risultati di uno studio di PK condotto specificamente in bambini tra 6 ed 11 anni che ha dimostrato che con le opportune correzioni per peso ed età la PK di mepolizumab e gli effetti sulla conta eosinofila sono paragonabili a quelli os-

servati nell'adulto.

Pertanto è stata concessa da EMA l'estrapolazione dell'indicazione alla popolazione pediatrica ed adolescenziale. Come ricordato sopra, tale procedura, concordata con EMA, è giustificata dal fatto che l'asma eosinofilo grave refrattario è una patologia rara in età pediatrica/adolescenziale e pertanto la conduzione di studi clinici in tempi adeguati non è fattibile in tale setting di pazienti [EPAR EMA estensione pediatrica]

### 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 dell'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

Le principali Linee Guida internazionali di riferimento per il trattamento dell'asma sono le GINA il cui update più recente risale a dicembre 2020.

Le LG collocano gli anticorpi monoclonali anti IgE o antiIL al 5° step in pazienti, sia adulti che pediatrici, che non hanno risposto alla terapia inalatoria massimale costituita da un corticosteroide + un altro controller e che presentano caratteristiche di asma allergico o eosinofilo. [GINA 2020]

### Le valutazioni di AIFA

AIFA ha legato la prescrizione di MEPO nella terapia add on dell'asma eosinofilo grave refrattario a partire dai 6 anni di età ad un Piano terapeutico cartaceo che definisce i seguenti criteri di eleggibilità, al momento della prima prescrizione:

1. almeno un valore degli eosinofili >300 cellule/mmc nei 12 mesi precedenti
2. attuale valore eosinofili >150 cell/mmc in assenza di trattamento corticosteroideo sistemico
3. almeno 2 esacerbazioni di asma nonostante la terapia massimale inalatoria\* (trattata con steroide sistemico o che ha richiesto ricovero) nei 12 mesi precedenti (a partire dai 12 anni) o nonostante la terapia inalatoria massimale tollerata (6-11 anni)

Oppure

4. terapia continuativa con steroidi per os in aggiunta alla terapia inalatoria massimale per ≥ 6 mesi nell'ultimo anno (solo per gli adulti)

Ai fini dell'eleggibilità devono essere soddisfatte le prime 2 condizioni e almeno 1 dei punti 3 e 4.

\*step 4-5 LG GINA

E' previsto il rinnovo una volta all'anno 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 10.800 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 eosinofilo.

MEPO viene somministrato per via sottocutanea, ad una posologia fissa di 100 mg ogni 4 settimane negli adolescenti a partire dai 12 anni e negli adulti, di 40 mg ogni 4 settimane nei bambini dai 6 agli 11 anni.

La registrazione nell'adulto 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 eosinofilo 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 eosinofilo 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 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.

Nel 2018 il farmaco ha ottenuto l'estensione delle indicazioni al trattamento add on dell'asma grave eosinofilo refrattario pediatrico. Tale indicazione si è basata principalmente sui risultati degli studi MENSA e SIRIUS relativamente ai pazienti adolescenti arruolati (in tutto circa una trentina) nei quali si è osservato un risultato in termini di riduzione della frequenza delle riacutizzazioni coerente con quello osservato nell'adulto seppur non statisticamente significativo (data la piccola casistica considerata) e di uno studio di farmacocinetica condotto nei pazienti tra 6 ed 11 anni che ha mostrato un profilo sostanzialmente sovrapponibile a quello dell'adulto. Sulla base di questi dati EMA ha consentito il processo di estrapolazione parziale delle indicazioni, in considerazione della bassa frequenza (<1%) della patologia nei pazienti pediatrici.

## Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di mepolizumab per la "terapia aggiuntiva dell'asma grave eosinofilo refrattario in pazienti:

- adulti (novembre 2017)
- adolescenti e bambini di età superiore a 6 anni (ottobre 2020)

La prescrizione di mepolizumab, come di omalizumab e benralizumab, è riservata agli specialisti identificati dalle Aziende sanitarie con documentata esperienza nell'uso degli anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma grave:

- pneumologo o allergologo operanti in U.O. di pneumologia, allergologia o medicina interna;
- pediatri operanti nelle strutture ospedaliere per quanto riguarda l'uso pediatrico ed in età adolescenziale (mepolizumab ed omalizumab).

Il Piano terapeutico AIFA cartaceo di mepolizumab definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

Il farmaco può essere autosomministrato dopo opportuno addestramento a partire dai 12 anni, essendo tale possibilità legata alla disponibilità della penna o della siringa pre-riempita da 100 mg.

Nei bambini dai 6 agli 11 anni per i quali è prevista una posologia di 40 mg ogni 4 settimane è necessario utilizzare il flaconcino di polvere da 100 mg e la somministrazione deve avvenire da parte di un operatore sanitario.

L'erogazione deve avvenire attraverso la 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.
- [EPAR EMA] Nucala. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003860/0000. EMA/CHMP/672504/2015 rev. 1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf) [accesso: marzo 2021]
- [EPAR EMA espensione pediatrica] Nucala. Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/003860/II/0013/G. EMA/CHMP/547698/2018, 26 July 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [accesso: marzo 2021]
- [GINA 2020] Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated December 2020. <https://ginasthma.org/> [accesso: marzo 2021]
- [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.
- [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 multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-59.
- [RCP Nucala®] Nucala®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: marzo 2021]
- [SIGN/BTS 2019] SIGN 158. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline, July 2019. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/> [accesso: marzo 2021]

## Allegato

Tabella 1. Tabella PICOT degli RCT MENSA e SIRIUS

	MENSA N=576 (mITT)	SIRIUS N= 135
	RCT doppio cieco, multicentrico, vs placebo. Randomizzazione: <b>1:1:1</b>	RCT doppio cieco, multicentrico, vs placebo Randomizzazione: <b>1:1</b>
	<b>Criteri di inclusione:</b> 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; <b>≥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.</b>	<b>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.</b>
<b>P</b>	<b>Caratteristiche della popolazione al baseline:</b> 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	<b>Caratteristiche della popolazione al baseline:</b> 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
<b>I</b>	MEPO 75 mg ev q4wks (n=191) MEPO 100 mg sc q4wks (n=194)	MEPO 100 mg sc q4wks (n=69)
<b>C</b>	Placebo (n=191)	Placebo (n=66)
<b>O</b>	<b>1rio:</b> tasso annualizz. riacutizz. clinicamente rilevanti <b>2ri:</b> FEV1, qualità di vita (SGRQ), controllo dell'asma (ACQ-5 score), questionario sulla risposta alla terapia valutata dal pz, conta eosinofili.	<b>1rio:</b> riduz. (%) della dose/die di CS orale nelle settimane 20-24 vs la fase di ottimizzazione. <b>2ri:</b> % 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.
<b>T</b>	Run in: 1-6 settimane, trattamento: 32 settimane, follow up: 8 settimane	<b>Ottimizz. trattam. con CS orali:</b> 3-8 settimane; <b>induzione:</b> 4 settimane; <b>riduz. dose CS orale:</b> 16 settimane; <b>mantenimento:</b> 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% CI]	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% CI]	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% CI]	0,69 [0,09 a 0,89]	0,39 NS	---

\* Esito 1°: tasso annualizz. di riacutizzazioni clinicam. rilevanti a 32 wks (=peggioramento dell'asma tale da richiedere a giudizio del clinico la somministrazione di corticosteroidi orali per  $\geq 3$  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 del trattamento	36%	56%