

Terapie biologiche per l’infiammazione di tipo 2 nell’asma grave e nelle comorbidity di tipo 2

CARLO LOMBARDI

*Unità Dipartimentale di Allergologia,
Immunologia Clinica & Malattie
dell’Apparato Respiratorio*

Istituto Ospedaliero Fondazione Poliambulanza, Brescia

È noto e dimostrato che, per la stragrande maggioranza dei pazienti affetti da asma bronchiale, è possibile un adeguato controllo dei sintomi e un buon livello di qualità della vita identificando ed evitando i fattori scatenanti e assumendo un farmaco quotidiano per via inalatoria (solitamente un’associazione prefissata di LABA o ultra-LABA e steroide). Per una minoranza di pazienti questo approccio farmacologico può però non essere sufficiente a controllare adeguatamente l’asma.

La prevalenza dell’asma grave non adeguatamente controllata tra gli adulti asmatici è stata riportata tra il 3 e il 10%. La caratteristica peculiare dell’asma grave è di essere invariabilmente correlato a un aumento della morbilità, della mortalità e a elevati costi socio-sanitari.

Recentemente, l’asma grave è stato classificato in diversi fenotipi clinici che differiscono per gravità e risposta alla terapia. L’asma grave non può quindi essere oggi definito come “singola malattia”, ma piuttosto come una serie di diverse e complesse malattie (fenotipi), con ampie aree di overlap, ognuna definita da una particolare interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali.

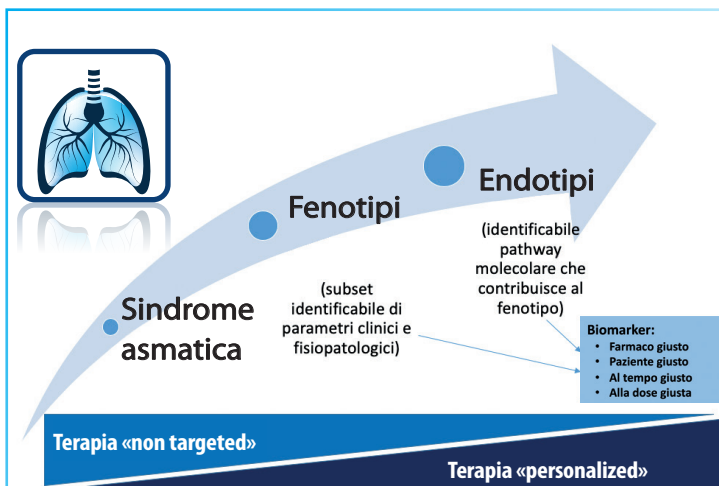
L’evoluzione dello studio dell’asma grave, con l’individuazione di specifici fenotipi caratterizzati da un ben definito meccanismo patogenetico (“endotipi”) è però un cammino ancora molto lungo e complesso; le tappe *in itinere* necessarie per questo processo devono prevedere:

*L’asma grave
viene oggi
definito come un
insieme di diverse
malattie che si
sovrappongono
nello stesso
paziente*

Terapie biologiche per l'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave e nelle comorbidità di tipo 2

- l'individuazione dei fenotipi clinici/molecolari
- la definizione degli endotipi
- la definizione dei rispettivi specifici biomarker (Fig. 1).

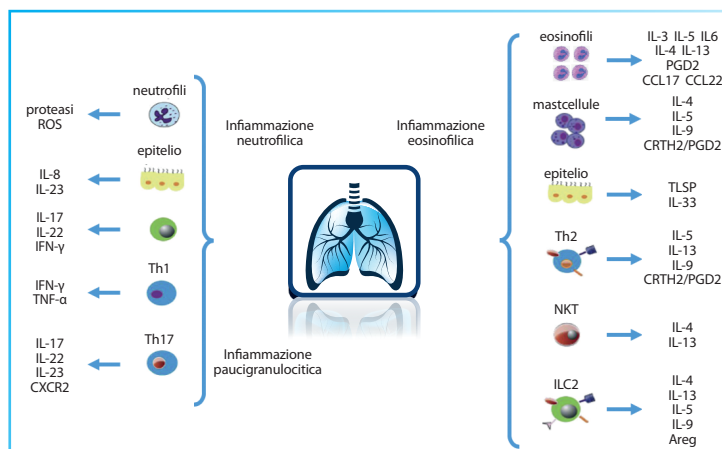
Figura 1. Dalla sindrome asmatica agli endotipi, attraverso specifici biomarker, per una terapia non generalizzata, ma personalizzata



Asma grave T2-high

Nell'asma sono stati identificati almeno tre determinanti principali: allergia (asma allergico vs non allergico), età di insorgenza ("early onset" vs "late onset") e tipo prevalente di infiammazione delle vie aeree (asma T2-high vs T2-low, neutrofilico/paucigranulocitico/"mixed") (Fig. 2).

Figura 2. **Infiammazione T2-high e T2-low: cellule e citochine coinvolte**
(mod. da Tabatabaian et al Immunol Allergy Clin N Am 2017;37:329-43)



L'asma grave di tipo 2 è caratterizzato da infiammazione Th2 e dall'attivazione delle *innate lymphoid cells-2* (ILC-2).¹ L'identificazione dei pazienti T2-high è facilitata dall'uso di diversi biomarcatori non invasivi. La conta degli eosinofili del sangue periferico e il dosaggio delle IgE sono comunemente usati nella pratica clinica per la facile e ripetibile effettuazione.^{2,3}

La misurazione degli eosinofili nell'espettorato indotto è stata ampiamente studiata e validata come biomarker, ma è indaginosa, non alla portata di tutti i Centri e infrastrutture ed è più costosa. È però importante ricordare che la conta degli eosinofili ematici è soggetta ad ampia variabilità nel tempo e può non sempre rappresentare o riflettere con precisione il pattern cellulare delle vie aeree negli asmatici.⁴

L'ossido nitrico esalato (FeNo) è anch'esso un biomarker dell'infiammazione delle vie aeree nell'asma; i soggetti asmatici producono elevate quantità di ossido nitrico (NO) nell'aria espirata e la produzione di NO è correlata con il grado di infiammazione T2-high delle vie aeree in quanto riflette l'attivazione delle cellule epiteliali da parte di IL-5 e IL-13.⁵ Il fenotipo atopico dell'asma infantile è legato all'infiammazione allergica T2-high e all'attivazione dei rispettivi biomarcatori associati.

La patobiologia dell'infiammazione del T2-high early-onset correlata all'atopia è stata ben delineata da studi sugli animali e sull'uomo. In pazienti predisposti a una risposta immunitaria allergica in base alla loro genetica e agli stimoli ambientali, l'inalazione di un aeroallergene innesca le cellule epiteliali a rilasciare citochine (IL-25, IL-33, linfopoietina stromale timica) e ad avviare una serie di eventi *downstream* che differenziano le cellule T naïve in linfociti Th2 maturi in grado di produrre le classiche citochine Th2: IL-4, IL-5 e IL-13. Il release della citochina Th2 IL-4 stimola lo switch isotipico B cellulare portando alla sintesi di IgE, un segno distintivo di infiammazione allergica.⁶

In caso di riesposizione agli allergeni a cui il paziente è sensibilizzato, le IgE adese ai mastociti e ai basofili determinano il rilascio dei mediatori dell'infiammazione (istamine, prostaglandine e leucotrieni) (Fig. 3).

Attraverso i loro effetti sulla muscolatura liscia delle vie aeree, questi mediatori sono responsabili della sindrome asmatica clinica che caratterizza la risposta in fase iniziale all'esposizione agli allergeni. Inoltre, attraverso i loro effetti sistemici sugli altri organi e apparati,

La disponibilità di biomarcatori non invasivi consente di identificare i soggetti con asma T2-high

L'insorgenza di comorbidità si correla a mediatori dell'infiammazione quali istamine, prostaglandine e leucotrieni

asmatiche ricorrenti anche se trattati con alte dosi di corticosteroidi inalati (ICS) e broncodilatatori a lunga durata d'azione, antagonisti del recettore dei leucotrieni e corticosteroidi orali (OCS). Inoltre, i pazienti con asma grave e un elevato numero di eosinofili nel sangue periferico hanno uno scarso controllo dell'asma, ed è stata dimostrata una relazione tra elevati livelli di eosinofili ematici e adjusted RR per esacerbazioni asmatiche di grave entità.

Non solo, un'elevata percentuale di pazienti con asma difficile da controllare ha anche altre comorbidità, come la poliposi nasale (20-25%)¹¹ e la dermatite atopica (DA) (38%).¹² La concomitanza di comorbidità nell'asma grave (poliposi nasale e DA) comporta anche un più marcato, ripetuto e protratto utilizzo degli steroidi sistemici e, di conseguenza, i pazienti sono più soggetti a una varietà di effetti avversi a breve e lungo termine, che possono aumentare ulteriormente il carico clinico di questa patologia e determinare un ulteriore deterioramento della qualità della vita.¹³⁻¹⁵

Non vi è inoltre dubbio che vi sia tuttora una sottostima dell'importanza e della necessità di identificare le comorbidità presenti nei pazienti con asma grave. Dato che asma, poliposi nasale e DA condividono un'analogia fisiopatologia e sono fortemente associati tra loro, sarebbe quindi auspicabile un approccio terapeutico che agisca "globalmente", permettendo di trarre il massimo beneficio dalla modulazione di pathway immunologici comuni.

Diversi nuovi farmaci, conosciuti nel loro insieme come "agenti biologici", sono stati approvati per il trattamento dell'asma da moderata a grave in questi ultimi anni. Gli agenti biologici si discostano nettamente dai classici farmaci (Tab. 1) perché possiedono caratteristiche intrinseche e meccanismo d'azione peculiari in quanto mirano a modulare gli effetti di substrati molto selettivi, come un anticorpo (per esempio, IgE) o una citochina (per esempio, IL-4, IL-13 o IL-5) (Fig. 3). Per questo motivo, la loro introduzione va collegata e identificata con la cosiddetta medicina "di precisione" o, meglio ancora, "personalizzata".^{1,16}

È auspicabile un approccio terapeutico che agisca su pathway immunologici comuni di asma, poliposi nasale e DA

Terapie biologiche per l'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave e nelle comorbidità di tipo 2

Farmaci tradizionali	Agenti biologici
Piccole molecole (MW < 1 kDa) Meccanismo d'azione farmacologico	Macromolecole (MW >> 1 kDa) Meccanismo d'azione biologico
Sintetizzati chimicamente (xenobiotici)	Strutturalmente simili a proteine autologhe e prodotti con tecniche di genetica molecolare e purificate da cellule «engineered»
Solitamente stabili	Sensibili al calore
Metabolizzati in prodotti attivi o inattivi	Digeriti e processati, non metabolizzati; catabolizzati in aminoacidi endogeni
Coinvolgimento del citocromo P450	Citocromo P450 indipendenti
Interazioni farmacologiche possibili con altri farmaci	Assenti interazioni farmacologiche
Somministrazione orale possibile	Somministrazione orale non possibile
Dose-risposta lineare	Dose-risposta non lineare

Tabella 1.
Comparazione tra
farmaci tradizionali e
agenti biologici

Tra i principali benefici conseguiti con i biologici ci sono una diminuzione delle riacutizzazioni e un minor ricorso a steroidi orali

Agenti biologici

In base alle recenti raccomandazioni GINA sull'approccio terapeutico all'asma, gli agenti biologici devono attualmente trovare indicazione per i pazienti che continuano ad avere sintomi nonostante l'uso di farmaci standard di controllo giornaliero inseribili nello step 5 di gravità.¹⁷ Prima di prescrivere un agente biologico, il medico dovrebbe assicurarsi che la diagnosi di asma sia confermata; il paziente sia assumendo regolarmente la terapia antiastmatica assegnata in precedenza (compresa la verifica dell'adeguata erogazione senza errori dal device) e stia evitando, ove possibile e applicabile, qualsiasi potenziale trigger scatenante. Sarà inoltre mandatorio identificare e trattare qualsiasi altra comorbidità associata che potrebbe contribuire allo scarso controllo dell'asma.¹⁸

Dai numerosi studi clinici, sia *randomized controlled trials* (RCTs) sia quelli effettuati in "real life" è stato appurato che i benefici principali determinati dagli agenti biologici sono: una diminuzione della frequenza delle esacerbazioni asmatiche, delle visite al pronto soccorso e dei

ricoveri ospedalieri, nonché la necessità di utilizzo degli steroidi per via orale. Altri benefici includono la riduzione dei sintomi dell'asma, il miglioramento dei parametri di funzionalità respiratoria, la riduzione del dosaggio di altri farmaci utilizzati, come i controller e i reliever, e il loro favorevole impatto sull'assenteismo scolastico e lavorativo. Infine, dato molto rilevante nell'ottica della medicina "patient-centred", i farmaci biologici hanno dimostrato di migliorare la qualità della vita dei pazienti con asma grave.¹⁹

Attualmente sono disponibili a livello internazionale cinque agenti biologici approvati per l'asma: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e dupilumab, con molti altri attualmente in fase di sviluppo. Eccetto reslizumab, che è somministrabile per via endovenosa e non è attualmente disponibile in Italia, tutti gli altri agenti biologici sono somministrabili per via sottocutanea. La frequenza di somministrazione è diversa e varia da due a otto settimane, secondo l'agente biologico utilizzato. La somministrazione avviene solitamente in clinica in Centri specialistici, come gli Asthma Centers, ma sono già stati prodotti vari studi che hanno dimostrato la fattibilità dell'autosomministrazione home setting, utilizzando le siringhe prefilled o l'auto-injector da parte dei pazienti.²⁰

Omalizumab. Omalizumab è stato il primo e, per lungo tempo, l'unico agente biologico utilizzabile nel trattamento dell'asma. In Italia, omalizumab è approvato per il trattamento dell'asma allergico grave non controllato negli adulti e nei bambini dai 6 anni in su. Viene somministrato per via sottocutanea in base al peso corporeo e al livello di IgE totali. Attualmente disponiamo di molti dati su omalizumab, in quanto è disponibile in commercio per la terapia dell'asma da quasi 20 anni.

Omalizumab interagisce selettivamente con l'immunoglobulina umana (Ig)E, formando complessi immunitari di piccole dimensioni che inibiscono il legame delle IgE ai recettori ad alta e bassa affinità, interferendo efficacemente con la risposta immunitaria nei pazienti asmatici atopici, migliorando significativamente il controllo dei sintomi e prevenendo con successo le esacerbazioni. Questi effetti positivi di omalizumab permettono di ridurre drasticamente sia gli accessi al pronto soccorso sia i ricoveri per le esacerbazioni asmatiche.

Queste importanti azioni terapeutiche di omalizumab sono state documentate da diversi studi clinici randomizzati e, soprattutto, da oltre 10 anni di esperienza nella pratica clinica quotidiana.

*Omalizumab
inibisce il legame
delle IgE ai
recettori ad alta e
bassa affinità*

Omalizumab è caratterizzato da profilo di sicurezza e tollerabilità elevati e certamente rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento biologico dell'asma allergica grave.²¹ Il recente perfezionamento della comprensione dei meccanismi immunologici dell'asma, in particolare del fenotipo eosinofilo, ha permesso di progredire nell'identificazione dei pazienti che dovrebbero rispondere al meglio a omalizumab.

In un'analisi *post hoc* dello studio EXTRA è stato documentato che i pazienti con eosinofilia >260 cellule/ μ l presentano un minor tasso di esacerbazioni rispetto a quelli con meno di 260 eos/ml.^{22,23} Studi clinici sia randomizzati controllati sia di tipo osservazionale hanno inoltre dimostrato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab nei pazienti affetti da rinite allergica.²⁴ I suddetti studi hanno incluso pazienti con storia di rinite allergica stagionale o perenne, così come quelli con rinite allergica stagionale e asma grave concomitanti. In questi studi, omalizumab ha determinato un significativo miglioramento dei sintomi, con riduzione dell'uso di farmaci sintomatici, nonché un miglioramento della qualità della vita e una riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

Omalizumab è stato testato anche per il trattamento della poliposi nasale. POLYP 1 e POLYP 2 sono due studi di fase III progettati per determinare l'efficacia e la sicurezza di omalizumab rispetto al placebo in pazienti adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale che avevano avuto una risposta inadeguata al trattamento standard. Entrambi gli studi sono randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e controllati con placebo. Il POLYP 1 ha coinvolto 138 pazienti, il POLYP 2 ne ha coinvolti 127; i dati ottenuti sono in corso di definitiva elaborazione.^{25,26} L'efficacia di omalizumab nel trattamento della DA, sebbene dimostrata in alcuni studi e case reports, necessita invece di ulteriori conferme da più ampi studi in doppio cieco, placebo-controllati (DBPC).²⁷

Mepolizumab. È un anticorpo monoclonale (IgG umanizzato, sottoclasse 1, catena leggera k) anti-IL-5 ed è somministrato per via sottocutanea a dosi di 100 mg ogni 4 settimane. Mepolizumab è un antagonista dell'IL-5 e ne inibisce il legame alla subunità alfa del recettore situato sulla superficie cellulare degli eosinofili. In questo modo l'attivazione degli eosinofili, la loro maturazione, il reclutamento e la sopravvivenza vengono effettivamente inibiti.²⁸ Dopo iniziali studi pio-

*Mepolizumab
inibisce gli
eosinofili
impedendo il loro
legame con l'IL-5*

nieristici, nei quali mepolizumab non aveva dimostrato significativi effetti a causa di una non adeguata selezione dei fenotipi con asma moderato-grave da trattare, successivi e più recenti studi (DREAM, MENSA, MUSCA, COSMOS, COLUMBA) effettuati su pazienti con asma grave con comprovato fenotipo eosinofilo ne hanno invece documentato l'efficacia.²⁹ In particolare, è stata dimostrata una significativa riduzione delle esacerbazioni, dell'uso degli OCS e un miglioramento dei punteggi dei parametri di controllo dell'asma.³⁰⁻³³

Un'ulteriore analisi *post hoc* dei dati degli studi DREAM e MENSA ha definito che un'eosinofilia ematica ≥ 150 cellule/ μ l all'inizio del trattamento, o ≥ 300 cellule/ μ l in qualsiasi momento dell'ultimo anno, potevano rappresentare un'adeguata soglia per prevedere una riduzione clinicamente rilevante delle esacerbazioni d'asma, con la riduzione del tasso di esacerbazione che appare tanto più marcata quanto più alto è il numero di eosinofili ematici.^{34,35}

La somministrazione di mepolizumab si è dimostrata generalmente sicura, con un tasso di eventi avversi gravi simili a quello di placebo anche per protratti periodi di osservazione, come dimostrato nello studio COLUMBA.³⁶

Considerata l'importanza fisiopatologica dell'infiammazione eosinofila nello sviluppo della poliposi nasale, mepolizumab è stato testato anche in tale patologia/comorbidità. In uno studio in doppio cieco, randomizzato contro placebo (DBRPC) Gevaert *et al* hanno trattato 30 pazienti con poliposi grave o recidivante con mepolizumab vs placebo andando a valutare lo score per poliposi nasale e la TAC paranasale fino al secondo mese: 12 pazienti in trattamento attivo hanno dimostrato un miglioramento, mentre nessuno dei pazienti del braccio placebo è migliorato.³⁷

Un più recente studio su oltre 100 pazienti con poliposi nasale recidivante ha invece dimostrato che i soggetti trattati con mepolizumab, oltre a ottenere un miglioramento significativo degli outcome clinici e della qualità della vita, necessitavano meno frequentemente e più tardivamente di terapia chirurgica.³⁸ Nei due studi sopra citati, il regime di dosaggio di mepolizumab era identico (750 mg EV ogni 4 settimane), ma i periodi di trattamento erano diversi (8 settimane e 25 settimane). Nello studio di Bachert *et al* del 2017 tutti i partecipanti sono anche stati trattati con fluticasone spray acquoso nasale per il periodo di svolgimento.

È attualmente in corso uno studio clinico di fase III denominato SYNAPSE (NCT03085797) sugli effetti di mepolizumab sulla poliposi bilaterale massiva, del quale si attendono i risultati. In un recente *real world retrospective case series based study* è stata peraltro osservata una "disconnessione" tra gli effetti favorevoli di mepolizumab sull'asma grave eosinofilo e l'effetto sulla concomitante rinosinusite con poliposi che tendeva a persistere o a peggiorare nonostante la terapia con questo agente biologico.³⁹ Limite dello studio è però l'esigua casistica (6 casi retrospettivi) che non consente di trarre sicure conclusioni generalizzabili.

Esistono dati limitati sull'uso di mepolizumab nella DA moderata-severa. In uno studio condotto da Oldhoff *et al* con mepolizumab (750 mg EV, in 2 somministrazioni a distanza di una settimana l'una dall'altra, 18 pazienti) vs placebo (22 pazienti) non si sono osservati significativi miglioramenti nonostante la riduzione della quota degli eosinofili ematici.⁴⁰

Dati un po' più incoraggianti, sia per l'efficacia sia la sicurezza, provengono invece da un recente studio multicentrico randomizzato vs placebo condotto su adulti con DA moderata-severa trattati per un periodo di 16 settimane con mepolizumab (100 mg SC ogni 4 settimane).⁴¹

Benralizumab. Benralizumab è un anticorpo monoclonale afucosilato umanizzato (IgG1, kappa) che si lega alla subunità alfa del recettore umano per l'interleuchina 5 (IL-5Ra) con alta affinità e specificità. Il recettore IL-5 è espresso specificamente sulla superficie di eosinofili e basofili. L'assenza di fucosio nel dominio Fc di benralizumab determina alta affinità per recettori FcγRIII su cellule effettrici immunitarie, fra cui le cellule natural killer (NK). Questo effetto provoca l'apoptosi di eosinofili e basofili mediante una citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) potenziata, che riduce l'infiammazione eosinofila.

È somministrato come iniezione SC da 30 mg ogni 4 settimane per le prime 3 dosi; le successive iniezioni di mantenimento possono essere distanziate a intervalli di 8 settimane. Benralizumab è stato recentemente approvato per l'autosomministrazione a domicilio dopo adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea e dopo adeguato training preliminare da parte del personale sanitario.

Benralizumab ha un'alta affinità per la subunità recettoriale specifica IL-5Ra

Il programma WINDWARD è costituito principalmente in 6 studi di fase III (SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA, BISE e GREGALE) che sono stati progettati per valutare l'efficacia e la sicurezza di benralizumab in ampie popolazioni di asmatici gravi. Oltre ai sopra citati studi del programma WINDWARD, altri studi di fase III sono tuttora in corso e includono SOLANA, ANDHI e MIRACLE.⁴² In particolare, in due studi randomizzati di fase III è stata documentata l'efficacia di benralizumab nel ridurre la frequenza delle esacerbazioni e nel migliorare i parametri di funzionalità polmonare nei pazienti con asma eosinofilo non adeguatamente controllato.^{43,44} Nel più recente studio ZONDA, benralizumab ha dimostrato di avere un significativo effetto sulla riduzione dell'uso di steroidi orali e sulla frequenza delle esacerbazioni.⁴⁵

Gli effetti di benralizumab risultano tanto più favorevoli quanto più elevati sono i livelli basali degli eosinofili ematici e la frequenza delle esacerbazioni pre-trattamento.⁴⁶ In particolare, una conta di eosinofili ematici >300 cellule/ μ l si è correlata a una riduzione favorevole dei tassi di esacerbazione annuale. Va infine sottolineato che nei soggetti con livelli di eosinofili >300 cellule/ μ l si poteva ottenere una risposta favorevole a benralizumab quando i pazienti facevano uso di OCS, avevano polipi nasali e una capacità vitale forzata pre-broncodilatatore $<65\%$ del predetto.⁴⁷

Per quanto riguarda l'uso di benralizumab per il trattamento della rinosinusi cronica con poliposi, al momento non ci sono studi RDBPC pubblicati. Ci sono infatti ancora pochi dati disponibili; sono attualmente in corso 2 studi DBPC (NCT03450083 e NCT03401229) per la valutazione di benralizumab per il trattamento di questa patologia. Anche per la DA non si dispone di studi su ampie casistiche attualmente pubblicati. Sono comunque in corso DBPC trial per valutare l'efficacia di benralizumab in questa patologia (NCT03563066, ESR-16-12430).

Reslizumab. Reslizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-5 umanizzato che si lega all'IL-5 circolante con alta affinità e impedisce che l'IL-5 si leghi al suo recettore. Reslizumab ha ricevuto l'approvazione della FDA per il trattamento di asma grave nel 2017, e viene somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane a un dosaggio di 3,0 mg/kg. In uno studio randomizzato di fase III del 2016, reslizumab ha dimostrato di migliorare la funzione polmonare, i sintomi e il controllo dell'asma e la qualità della vita in asmatici (range d'età: 12-75 anni)

*Reslizumab
impedisce il
legame di IL-5
con il suo recettore*

non adeguatamente controllati e con conta degli eosinofili nel sangue periferico >400 cellule/ μ l.⁴⁸ I pazienti in trattamento attivo hanno avuto miglioramenti significativi del FEV₁ e dei punteggi dei questionari ACQ e AQLQ. Ulteriori studi e analisi hanno confermato che pazienti con eosinofilia <400 eos/ml non sembrano beneficiare significativamente della terapia con reslizumab.⁴⁹

In uno studio pilota su 24 soggetti trattati con reslizumab è stata dimostrata una riduzione significativa della poliposi nasale già dopo una singola iniezione endovenosa a 1 mg/kg, ma solo in metà dei pazienti, e un'analisi *post hoc* ha inoltre documentato che elevati livelli di IL-5 nelle secrezioni nasali prevedevano se i soggetti sarebbero stati responder o non-responder.⁵⁰

È stata recentemente pubblicata una *post hoc* analisi dei dati raccolti da 2 studi clinici randomizzati BREATH di fase 3 (NCT01287039 e NCT01285323) in pazienti con asma non adeguatamente controllato e rinosinusite con poliposi nasale (età compresa tra 12-75 anni con eosinofili del sangue ≥ 400 cellule/ μ l) e trattati con reslizumab (3 mg/kg IV) vs placebo ogni 4 settimane per 52 settimane.⁵¹ Reslizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche dell'83% rispetto al placebo nei pazienti con rinosinusite e poliposi. Tra i pazienti con e senza sensibilità ad ASA sono state osservate riduzioni del 79% e dell'84%, rispettivamente. I pazienti con rinosinusite e poliposi (con e senza sensibilità ad ASA) trattati con reslizumab hanno anche avuto miglioramenti significativi della funzione polmonare e dei parametri di qualità della vita rispetto al placebo.

Dupilumab. Dupilumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha come target la catena α (IL-4R α) comune ai recettori di IL-4 (IL-4R α / γ c) e di IL-13 (IL-4R α /IL-13R α) esercitando antagonismo per la parte comune dei recettori IL-4 e IL-13 e bloccando gli effetti di entrambe le citochine, che sono coinvolte nell'infiammazione T2-high. Dupilumab è stato approvato dalla FDA per pazienti dai 12 anni in su con asma eosinofilo e asma steroide-dipendente (indipendentemente dal fenotipo/endotipo). Anche la Commissione europea ha approvato l'utilizzo di dupilumab in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento nell'asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzato da livelli aumentati di eosinofili nel sangue e/o di ossido nitrico esalato (FeNO), non adeguatamente controllato con un dosaggio elevato

*Dupilumab
blocca gli effetti
di IL-4 e IL-13,
entrambe centrali
nell'infiammazione
T2-high*

di un corticosteroide inalatorio in aggiunta a un altro farmaco per il trattamento di mantenimento. Dupilumab viene somministrato alla dose iniziale di 400 mg SC, per poi proseguire alla dose di 200 mg ogni due settimane. Per i pazienti steroide-dipendenti, oppure che hanno comorbidità di DA o di poliposi nasale, si utilizzano 600 mg come dose iniziale di carico, seguita da 300 mg ogni due settimane. Dupilumab, infatti, è anche indicato per il trattamento della DA moderata-grave e per il trattamento della poliposi nasale grave. È permessa l'autosomministrazione con siringa pre-riempita a domicilio per la facilità d'uso, dopo un corretto training da parte di operatori sanitari. L'approvazione europea si è basata sui risultati clinici ottenuti su circa 3000 pazienti adulti e adolescenti che hanno preso parte ai tre studi registrativi del programma di sviluppo clinico LIBERTY ASTHMA, inclusi gli studi di fase 3 QUEST,⁵² VENTURE⁵³ e uno studio di fase 2b (NCT01854047).

Lo studio QUEST ha arruolato 1902 pazienti con asma da moderato a grave e ha valutato se l'aggiunta di dupilumab alla terapia standard potesse ridurre le riacutizzazioni gravi e migliorare la funzionalità polmonare. Lo studio VENTURE ha arruolato 210 pazienti con asma grave dipendente da OCS e ha valutato se l'aggiunta di dupilumab alla terapia standard potesse ridurre l'uso di OCS di mantenimento. Lo studio di fase 2b ha arruolato 776 pazienti adulti con asma da moderato a grave e ha valutato se l'aggiunta di dupilumab alla terapia standard potesse migliorare la funzionalità polmonare.

Nello studio QUEST, dupilumab ha ridotto le riacutizzazioni gravi (a 52 settimane, le riacutizzazioni sono state ridotte in modo significativo del 48% nella popolazione ITT, indipendentemente dai livelli di biomarcatori infiammatori di tipo 2). Inoltre, è stata condotta l'analisi di sottogruppi pre-specificati nei pazienti con eosinofili ≥ 150 cellule/ μ l, che ha evidenziato una riduzione significativa di circa il 60%; l'analisi per sottogruppi ha valutato anche le riacutizzazioni nei pazienti con FeNO ≥ 25 ppb, dimostrando una riduzione significativa, fino al 65%. Dupilumab ha anche migliorato significativamente a 12 settimane i livelli di FEV₁ rispetto al basale di circa 140 ml nella popolazione ITT, indipendentemente dai livelli di biomarcatori infiammatori di tipo 2. Nell'analisi di sottogruppi pre-specificati, ha portato a un miglioramento significativo del FEV₁ di circa 170 ml nei pazienti con eosinofili ≥ 150 cellule/ μ l, e di circa 240 ml nei pazienti

Terapie biologiche per l'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave e nelle comorbidità di tipo 2

con eosinofili ≥ 300 cellule/ μ l. L'analisi per sottogruppi ha valutato anche il miglioramento del FEV₁ nei pazienti con FeNO ≥ 25 ppb evidenziando un miglioramento significativo, pari a circa 240 ml.

Nello studio di fase 2b le riacutizzazioni si sono ridotte in modo significativo a 24 settimane, fino all'81%, rispetto al placebo nei pazienti con eosinofili ≥ 300 cellule/ μ l, mentre nella popolazione totale e nel sottogruppo con eosinofili < 300 cellule/ μ l, dupilumab alla settimana 24 ha indotto una riduzione significativa delle riacutizzazioni rispettivamente del 71% e del 60% rispetto al basale. Vi è stato un miglioramento significativo del FEV₁ fino a 430 ml, rispetto al basale, nei pazienti con eosinofili ≥ 300 cellule/ μ l. Nella popolazione totale e nel sottogruppo con eosinofili < 300 cellule/ μ l, dupilumab ha dimostrato un aumento significativo del FEV₁ rispettivamente di circa 310 ml e 250 ml, rispetto al basale, alla settimana 12.

Dupilumab ha infine ridotto il consumo di OCS. Nello studio VENTURE, a 24 settimane, più della metà dei pazienti in trattamento con dupilumab ha eliminato completamente gli OCS e il loro uso complessivo è diminuito in modo significativo del 70% (rispetto al 42% con placebo). Gli effetti di dupilumab sull'utilizzo di OCS, sulle riacutizzazioni e sulla funzionalità polmonare sono stati simili indipendentemente dai livelli di infiammazione di tipo 2 al basale. Per quanto riguarda gli aspetti di safety, negli studi clinici sull'asma le reazioni avverse più comuni sono state quelle locali nel punto di iniezione (arrossamento). L'osservazione di reazioni da ipersensibilità (per esempio, eruzione cutanea, malattia da siero e anafilassi) non è stata comune negli studi clinici (incidenza $< 1\%$).⁵⁴

La FDA ha approvato l'utilizzo di dupilumab nel 2019, come primo trattamento biologico per la cura dei pazienti con rinosinusite con poliposi non adeguatamente controllati. In Europa, dupilumab è stato approvato da parte di EMA nell'ottobre 2019 con l'indicazione di terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con rinosinusite con poliposi grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia. In uno studio RDBPC di fase II, dupilumab è stato testato in pazienti con rinosinusite con poliposi refrattari a corticosteroidi intranasali.⁵⁵ Sessanta pazienti sono stati randomizzati al trattamento con dupilumab SC una volta la settimana vs placebo; 51 pazienti hanno completato lo studio. Per quanto riguarda l'endpoint primario, il grup-

Dupilumab è stato il primo biologico approvato per il trattamento della rinosinusite con poliposi

po trattato con dupilumab ha avuto una significativa riduzione della crescita dei polipi, clinicamente evidente già dal quarto trattamento settimanale.

Gli studi clinici multicentrici registrativi, uno a 24 settimane (SINUS-24, 276 pazienti) e uno a 52 settimane (SINUS-52, 448 pazienti), multinazionali, randomizzati contro placebo di fase III sono stati recentemente conclusi con risultati molto promettenti per la terapia con dupilumab nella poliposi nasale e hanno portato alla sua indicazione in questa patologia.⁵⁶ I due studi hanno confrontato placebo e dupilumab 300 mg SC (dosaggio indicato in poliposi nasale), valutando il *nasal polyp score* e lo score Lund-McKay. I pazienti erano 276 (143 attivi e 133 placebo) nello studio a 24 settimane e 448 (150/153 attivi con 2 protocolli di somministrazione e 153 placebo) nello studio a 52 settimane. In questi studi, condotti anche in Centri italiani, dupilumab ha migliorato significativamente gli outcome chiave della malattia, e ha raggiunto tutti gli endpoint primari e secondari in entrambi gli studi a 24 settimane e 52 settimane. A 24 settimane, i pazienti trattati con dupilumab hanno ottenuto miglioramenti statisticamente significativi in tutti gli endpoint primari e secondari.

Dupilumab ha infatti dimostrato un'efficacia consistente nel migliorare segni, sintomi e la qualità di vita dei pazienti con **poliposi nasale**:

- riduzione significativa della dimensione dei polipi nasali: -2,06 nello studio SINUS-24 e -1,80 nello studio SINUS-52 rispetto al placebo, alla settimana 24;
- riduzione significativa della congestione nasale: dupilumab vs placebo -0,89 nel SINUS-24 e -0,87 nel SINUS-52, alla settimana 24;
- riduzione significativa dell'uso dei corticosteroidi sistemici come *rescue therapy*: -74% con dupilumab vs placebo alla settimana 52;
- riduzione significativa degli interventi di chirurgia endoscopica naso-sinusale: -83% con dupilumab rispetto a placebo alla settimana 52;
- riduzione significativa dell'opacizzazione dei seni paranasali, valutata con il punteggio CT LMK - Lund-Mackay: dupilumab vs placebo -7,44 nel SINUS-24 e -5,13 nel SINUS-52, alla settimana 24;

Terapie biologiche per l'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave e nelle comorbidità di tipo 2

- miglioramento significativo e continuo del senso dell'olfatto (valutato secondo il punteggio di gravità quotidiana della perdita dell'olfatto): dupilumab vs placebo -1.12 nello studio SINUS-24 e -1.10 nello studio SINUS-52, alla settimana 24;
- riduzione significativa e continua dell'indice di gravità dei sintomi (valutata tramite punteggio VAS): dupilumab vs placebo -3,20 nello studio SINUS-24 alla settimana 24 e -3,81 nello studio SINUS-52 alla settimana 52;
- miglioramento significativo della qualità della vita espressa tramite il punteggio SNOT-22: dupilumab vs placebo: -21.12 nello studio SINUS-24 alla settimana 24 e -20.96 nello studio SINUS-52, alla settimana 52;
- da un'analisi pre-specificata sul 59% di pazienti che avevano anche asma, il trattamento con dupilumab ha migliorato la funzionalità polmonare di 0.21 l rispetto a placebo (FEV₁);
- dupilumab è sicuro e ben tollerato; il tasso di eventi avversi gravi correlati al trattamento è risultato simile al tasso rilevato nella coorte placebo, con un numero di infezioni delle vie respiratorie superiori e inferiori minore rispetto a placebo.

Infine, si è osservata una riduzione significativa dei reinterventi e dell'uso di OCS. Nello studio SINUS-24 la sospensione del trattamento con dupilumab vs placebo alla 24^a settimana ha determinato una perdita di efficacia su tutti gli endpoint osservati fino alla 48^a settimana.

Nel 2017, la FDA ha approvato dupilumab per il trattamento di pazienti adulti con DA moderata-grave refrattaria.⁵⁷ Dupilumab è attualmente approvato nell'Unione Europea per il trattamento di pazienti adulti con DA da moderata a grave, candidati alla terapia sistemica. In Italia è stato ammesso a rimborsabilità da parte del SSN da settembre 2018. Dupilumab, in monoterapia o in terapia combinata, si è associato a un efficace controllo della malattia, con miglioramento delle lesioni cutanee e della qualità della vita, nonché a riduzione significativa del prurito.⁵⁸ Dupilumab ha dimostrato di ridurre i livelli dei biomarker Th2 e dei geni associati con l'attivazione delle cellule T, con un miglioramento del trascrittoma delle lesioni cutanee simile a quello della cute non lesionata.⁵⁹

Inoltre, una serie di studi clinici condotti su ampie casistiche di pazienti con DA da moderata a severa hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di dupilumab.⁶⁰⁻⁶⁵

*Dupilumab
è approvato per
il trattamento
della dermatite
atopica
moderata-grave*

Dupilumab ha dimostrato un'efficacia consistente in tutti i parametri chiave di controllo della **dermatite atopica**.

- Negli studi SOLO 1 e SOLO 2 in monoterapia con dupilumab, alla 16^a settimana rispetto al gruppo con placebo: risposta IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento >4 punti sulla scala del prurito NRS; riduzioni clinicamente importanti nei punteggi totali POEM e DLQI (miglioramento ≥ 4 punti); riduzione dei sintomi di ansia e depressione, misurati dal punteggio totale HADSC di ansietà e depressione.
- Nello studio CHRONOS (dupilumab 300 mg una volta ogni 1 e 2 settimane + corticosteroidi topici) alla 16^a settimana e alla 52^a settimana rispetto ai pazienti con placebo + corticosteroidi topici: risposta IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento >4 punti nella scala del prurito NRS; riduzioni clinicamente significative dei punteggi totali POEM e DLQI (ciascuno definito come miglioramento ≥ 4 punti) e HADS <8.
- La sicurezza di dupilumab in monoterapia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni nello studio AD-1526: il profilo di sicurezza di dupilumab in questi pazienti, seguiti fino alla 16^a settimana, era simile al profilo di sicurezza degli studi condotti in adulti con DA. Miglioramento nella scala del prurito NRS rispetto a placebo (miglioramento ≥ 4): il miglioramento del prurito sulla scala NRS si è verificato in concomitanza con il miglioramento di segni obiettivi della DA; rapido impatto della DA sul sonno e sulla qualità della vita correlata alla salute, misurato dai punteggi totali POEM, SCORAD e CDLQI alla settimana 16 rispetto al placebo. La sicurezza a lungo termine di dupilumab, valutata in uno studio di estensione in aperto in pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con DA da moderata a grave AD-1434: il profilo di sicurezza di dupilumab nei pazienti seguiti fino alla 52^a settimana era simile al profilo di sicurezza osservato alla 16^a settimana. Il profilo di sicurezza a lungo termine di dupilumab osservato negli adolescenti è coerente con quello osservato negli adulti con DA da moderata a grave. Il beneficio clinico ottenuto alla 16^a settimana è stato mantenuto fino alla 52^a settimana.
- Negli studi clinici sulla DA, il trattamento con dupilumab è stato associato a una diminuzione, rispetto al basale, delle concentrazioni dei biomarcatori immunitari di tipo 2, quali la

Terapie biologiche per l'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave e nelle comorbidità di tipo 2

thymus and activation regulated chemokine (TARC/CCL17), le IgE totali sieriche e le IgE sieriche allergene specifiche. Durante il trattamento con dupilumab è stata osservata una riduzione della lattato deidrogenasi (LDH).

In Italia, a oggi, oltre 2000 pazienti con dermatite atopica sono in trattamento con dupilumab.

KEY POINTS

- I recenti progressi nel comprendere i meccanismi fisiopatologici e la sempre più adeguata caratterizzazione dei fenotipi/endotipi alla base dell'asma grave hanno permesso di affinare la selezione dei pazienti eliggibili a trattamenti sempre più personalizzati.
- Fondamentale è stato l'apporto dei dati ottenuti dagli studi DBPC e in *real life* con i nuovi agenti biologici attivi nella modulazione dell'asma T2-high. Questi studi hanno anche portato a chiarire l'impatto delle nuove terapie biologiche su alcune comorbidità, come la rinosinusite con poliposi nasale e la dermatite atopica, frequentemente associate all'asma grave T2-high.
- Si tratta di un passaggio storico importante per la cura dei pazienti con asma grave che ora dispongono di terapie molto efficaci e favorevolmente impattanti sulla loro qualità di vita.
- Tutti questi risultati indicano che in futuro ci sarà più di un'opzione di trattamento per ogni paziente affetto da asma grave, ma ulteriori ricerche saranno necessarie per chiarire gli attuali irrisolti "unmet needs", come stabilire i criteri per la categorizzazione di ogni paziente, cruciale la presenza o meno di comorbidità, la scelta di un agente biologico rispetto a un altro, la durata ottimale del trattamento e gli aspetti della long-term safety.

Bibliografia

1. Khalaf K, Paoletti G, Puggioni F, et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin Immunol* 2019;46:101294.
2. Lim HF, Nair P. Airway inflammation and inflammatory biomarkers. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:56-63.
3. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018;31:44-55.
4. Pelsky HL, Cates CJ, Kew KM, et al. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2018;73:1110-9.
5. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, et al; on behalf of the U-BIOPRED Study Group. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J* 2019;53(1). pii: 1800938.
6. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010;140:777-83.
7. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:336-41.
8. de Groot JC, Storm H, Amelink M, et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res* 2016;2:00100-2015.
9. Yu S, Kim HY, Chang YJ, et al. Innate lymphoid cells and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:943-50.
10. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:75-86.
11. Hekking PPW, Amelink M, Wener RR, et al. Comorbidities in difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;6:108-13.
12. Lee JK: Atopic dermatitis is an important comorbidity in severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:661-71.
13. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.
14. Alhassan S, Hattab Y, Bajwa O, et al. Asthma. *Crit Care Nurs Q* 2016;39:110-23.
15. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al; SANI Network. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J* 2019;12(1):100007.
16. Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: From phenotypes to personalized medicine. *Chest* 2019. pii: S0012-3692(19)34108-X.
17. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management, Update 2019, available from www.ginasthma.org.
18. Global Initiative for Asthma. Difficult to treat and severe asthma in adolescents and adult patients. Diagnosis and management. V 2.0 april 2019, available from www.ginasthma.org.
19. Nelson RK, Bush A, Stokes J, et al. Eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(2):465-73.
20. Lombardi C, Passalacqua G, Bagnasco D. Severe asthma, biologicals, and auto-injection: Yes, no, may be! *Allergy* 2019;75(2):444-5.
21. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2018 Jan-Dec;12:1753466618810192.
22. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
23. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.
24. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, et al. IgE-mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential for omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(5):1418-29.
25. NIH: ClinicalTrials.gov. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 1). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280550>.
26. NIH: ClinicalTrials.gov. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 2). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280537>.
27. Holm JG, Agner T, Sand C, et al. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol* 2017;56(1):18-26.
28. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, et al. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res* 2001;2:71-9.
29. Kron K, Crow MJ, Olyaei A, et al. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *JPRM* 2019;2(1):24-34.

Terapie biologiche per l'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave e nelle comorbidità di tipo 2

30. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
31. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
32. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
33. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, 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. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
34. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4:549-56.
35. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1509-18.
36. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1742-51.
37. Gevaert P, Van Bruene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.
38. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):1024-31.
39. Chan R, RuiWen Kuo C, Lipworth B. Disconnect between effects of mepolizumab on severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020. pii: S2213-2198(20)30048-9.
40. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60(5):693-6.
41. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, et al. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. *Allergy* 2019. doi: 10.1111/all.14050.
42. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug evaluation of benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13(9):1007-13.
43. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting B2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
44. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
45. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
46. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6:51-64.
47. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018;52:1800936.
48. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016;150:789-98.
49. Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016;150:799-810.
50. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-433 IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):1133-41.
51. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, et al. Effects of reslizumab on asthma outcomes in a subgroup of eosinophilic asthma patients with self-reported chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):589-96.
52. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
53. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.

54. Deeks ED. Dupilumab: A review in moderate to severe asthma. *Drugs* 2019;79:1885-95.
55. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(5):469-79.
56. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP 440 SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394(10209):1638-50.
57. Shirley M. Dupilumab: First global approval. *Drugs* 2017;77:1115-21.
58. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al: Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130-9.
59. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, et al: Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1293-300.
60. Blakely K, Gooderham M, Papp K. Dupilumab, a monoclonal antibody for atopic dermatitis: A review of current literature. *Skin Therapy Lett* 2016;21:1-5.
61. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al: Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: A randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:40-52.
62. Tsianakas A, Luger TA, Radin A: Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2018;178:406-14.
63. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al; SOLO 1 and SOLO 2 investigators: Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
64. Simpson EL. Dupilumab improves general health-related quality-of-life in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Pooled results from two randomized, controlled phase 3 clinical trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7:243-8.
65. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.