

SRAIC	04
INTRARE NR.	IEȘIRE
Ziua...16. Luna 05. Anul 2019	

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
REGISTRATURA GENERALĂ

16 MAI 2019
NR.28848

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE PNEUMOLOGIE
SOS.VILOR NR.90, SECTOR 5 - BUCURESTI

REGISTRATURA
NR.5378
26.19 Luna.... MAI Ziua.... 15

Recomandari ale SRAIC si SRP pentru managementul astmului sever in Romania

In arii terapeutice precum oncologia, afectiunile cronice autoimune (spondilita anquilopoietica, poliartrita reumatoida), hepatita crônica, **medicina personalizata** inseamnă o terapie tintita, "terapia potrivita pentru grupul potrivit de pacienti, la momentul potrivit", este astazi regula, cu impact direct asupra evolutiei pacientilor, dar si a evolutiei bolii.

Acum este posibila aceasta abordare si in **patologia respiratorie**, respectiv in **astmul sever**, cu ajutorul **terapiei biologice tintite**, ce adreseaza mecanismele pato-fiziologice specifice.

Astmul este o boala cronică ce poate fi controlată, astfel încât să permită pacientului o viață normală. Termenul de control se referă la felul în care simptomele și semnele bolii se manifestă și pot fi observate sau, dimpotrivă, sunt înălăturate/reduse prin tratament.

- Se estimeaza ca in jur de 330 de milioane oameni de toate varstele si din toate mediile etnice au astm, iar povara bolii pentru sistemele de sanatate, familii si pacienti este in crestere la nivel mondial.¹
- Incidenta astmului a crescut odata cu schimbarea stilului de viata si cresterea gradului de urbanizare.
- Mortalitatea datorata astmului ramane mare, cu aproximativ 239.000 de decese legate de astm inregistrate anual.²

Strategia Globală pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA), prezintă o abordare integrată adună informațiile la zi, din studiile clinice randomizate, deciziile de autorizare ale forurilor de reglementare, dar și din studiile postautorizare. La nivel global reprezinta documentul standard privind strategiile și managementul corect al astmului.

Conform GINA (2019) controlul astmului urmărește două domenii: **controlul simptomelor și controlul factorilor de risc, ca modalitate de prevenire a exacerbărilor.**³

Astmul necontrolat include una dintre situațiile descrise mai jos sau ambele:

- a) Control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm)
- b) Exacerbări frecvente ($\geq 2/\text{an}$) care necesită administrarea de corticosteroizi orali (CSO) sau exacerbări severe ($\geq 1/\text{an}$) care necesită spitalizare.³

Astmul dificil de tratat se referă la astmul care este necontrolat deși pacienții primesc tratament corespunzător treptelor GINA 4 sau 5 (de ex., corticosteroizi inhalatori (CSI) în doză medie sau mare în asociere cu o sau două terapie de control; tratament de întreținere cu CSO) sau care necesită un astfel de tratament pentru menținerea unui control bun al simptomelor și reducerea riscului de exacerbare. Astmul dificil de tratat nu înseamnă "pacient dificil". În multe cazuri, astmul poate părea dificil de tratat din cauza unor factori modificabili, aşa cum sunt tehnica incorectă de administrare inhalatorie, aderență scăzută, fumatul sau comorbiditățile sau pentru că diagnosticul este incorect.³

Astmul sever este o subcategorie a astmului, dificil de tratat. Se referă la astmul necontrolat în pofida aderenței la terapie optimizată în treapta maximală și tratamentului factorilor contribuitori sau astmul care se agravează dacă doza crescută de tratament este redusă. Așadar, "astmul sever" este identificat printr-o evaluare retrospectivă. Uneori este denumit "astm sever refracțar" întrucât este definit ca fiind relativ refracțar la terapia inhalatorie cu doză înaltă. Cu toate acestea, odată cu apariția terapiilor biologice, termenul "refracțar" nu mai este adekvat.³

Pacienții cu **astm sever** prezintă o gamă largă de **simptome debilitante, exacerbări**, dar și posibile reacții adverse medicamentoase prin dependența de corticoterapia orală. Dispnea frecventă, wheezing-ul, constrictia toracică și tusea interferă cu activitățile uzuale zilnice, somnul și activitatea fizică, iar pacienții prezintă adesea **exacerbări grave și imprevizibile** (cunoscute și sub denumirea de atacuri sau episoade acute grave), necesită **intervenție medicală specializată în serviciile de urgență sau spitalizare și au risc crescut de deces.**⁴⁻⁶

O mare parte dintre acești pacienți sunt **utilizatori cronici de corticoterapie orală**, cu risc pentru o serie de complicații severe ca diabet zaharat, afectare renala, cataractă, osteoporoză, hipertensiune arterială sau depresie. Recent a fost dovedit faptul ca inclusiv **administrarea pe termen scurt**, poate determina creșterea riscului pacientului pentru fracturi (X 3.1), pneumonie (X 2.7), osteoporoză (X 2.0), insuficiența cardiacă (X1.6).⁷⁻⁸

Prezentarea clinică în formă severă a astmului este variabila din cauza **heterogenității** mecanismelor de baza ale bolii. Obiectivele terapeutice vizează prevenirea exacerbărilor, îmbunatatirea funcției pulmonare, a capacitatii de efort și a calității vietii pacienților.

Studiul GOAL a demonstrat că atingerea controlului astmului prin asocierea CSI/ BADLA și respectarea recomandărilor ghidurilor este posibilă la un grup de pacienți și terapia combinată este mai eficientă decât CSI în monoterapie. Cu toate acestea, astmul nu a fost bine controlat la 38% dintre pacienții cu forme severe de astm (> 500-1000 mcg beclometazonă zi - echivalent la momentul initial), în ciuda optimizării terapiei. Mai mult, controlul total al astmului a fost atins doar la 30% dintre pacienții cu forme severe. Adaugarea **CSO a avut doar un efect limitat în controlul astmului**, 31% dintre pacienți ramanând inadecvat controlați.⁹

Astmul sever necontrolat, reprezintă o prioritate pentru specialisti, caci desă reprezintă o minoritate din totalul pacienților cu astm (3-5%), managementului afecțiunii este dificil în timp ce utilizarea resurselor de sănătate publică este mare, pana la 50% din costurile totale generate de boala.¹⁰

Ca urmare a progresului tehnologic a devenit clar că **astmul nu este o afecțiune unitară**, ci există mai multe **fenotipuri distințe** cu biomarkeri diferenți și tratamente tintite. Este de ajutor faptul că există biomarkeri, usor de determinat în practica de rutina (eozinofilie, IgE serum total), ce definesc populația la care beneficiul terapeutic așteptat este cel mai mare, respectiv fenotipuri specifice, având la bază **inflamația de tip 2**.

Inflamația de tip 2 este prezentă la aprox. ~50% dintre pacienții cu astm sever. Se caracterizează prin prezența citokinelor, precum interleukina (IL) 4, IL-5 și IL-13, produse de sistemul imunitar de adaptare (limfocite T helper – Th2). IL4 și IL 5 promovează producția de IgE și eozinofile, astfel încât inflamația de tip 2 este adesea caracterizată prin prezența eozinofilelor și atopie, spre deosebire de inflamația de alt tip decât 2, caracterizată prin prezența neutrofilelor.¹¹

Eozinofilele au un rol central în patogeneza astmului sever necontrolat și se corelează cu evoluție nefavorabilă. A fost demonstrată în studii clinice asocierea directă între nivelul de eozinofile din sânge și creșterea severității bolii, scăderea funcției pulmonare, mortalitate mai mare și dependența de administrarea orală de corticosteroizi. Totodată, creșterea numărului de eozinofile a fost un factor independent cu impact asupra utilizării resurselor medicale – de exemplu creșterea de 4 ori a spitalizaților și costurilor totale.¹²⁻¹³

Abordarea personalizată a astmului sever necontrolat cu terapia biologică în funcție de fenotip (eozinofilic, alergic), reprezintă o necesitate, prin schimbarea de paradigmă în astm, de la terapia de ameliorare a simptomelor la adresarea directă a mecanismelor patologice care va permite un control optim al simptomatologiei cu reducerea exacerbărilor și a spitalizaților. Totodată, calitatea vieții pacienților, rutina zilnică și activitatea profesională vor fi îmbunătățite semnificativ (nevoie validată și de un sondaj la nivel European care a arătat că aproape 70% dintre pacienții cu astm sever sunt nevoiți să-și limiteze activitatea fizică în lipsa medicației adecvate).¹⁴

Pornind de la GINA, terapiile biologice cu abordare ţintită a fenotipurilor de astm sunt astazi incluse in Ghidurile Nationale de tratament ca standard si accesibile pacientilor (inclusiv in Europa de Est: Bulgaria, Croatia, Cehia, Ungaria, Polonia, Slovenia), iar rezultatele inregistrate in practica curenta confirmă eficacitatea si siguranta din studiile randomizate.

In intampinarea nevoii pacientilor cu astm sever din Romania, Societatea Romana de Pneumologie si Societatea Romana de Alergologie si Imunologie Clinica va solicita sprijinul, cu speranta ca aceasta patologie severa va fi recunoscuta ca prioritara, alaturi de celelalte afectiuni cronice severe si pacientii vor putea beneficia gratuit de terapiile biologice.

Principalele aspecte legate de bunele practici la nivel international cu privire la terapiile biologice in astmul sever sunt prezentate in anexe, dupa cum urmeaza:

- Anexa 1.** Terapii biologice in astmul sever
- Anexa 2.** Indicatiile si efectele preconizate ale terapiei biologice in astm
- Anexa 3.** Studii clinice asupra beneficiilor terapiilor biologice in astmul sever
- Anexa 4.** Terapia astmului in trepte conform Ghidului GINA 2019. Locul terapiei biologice
- Anexa 5.** Managementul pacientilor adulti si adolescenti cu astm dificil de tratat conform Ghidului GINA pentru astm dificil si sever 2019

REFERINTE

1. M.R. Partridge-Examining the unmet need in adults with severe asthma Eur Respir Rev (2007); 16: 104, 67–72
2. World Health Organization. The World Health Report 2003 Shaping the Future. Geneva, World Health Organization, 2003.
3. GINA Difficult to treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. A GINA Pocket Guide. V2.0 April 2019
4. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleeker, E. R., Boulet, L-P., Brightling, C., Chanez, P., Dahmen, S-E., Djukanovic, R., Frey, U., Gaga, M., Gibson, P., Hamid, Q., Jajour, N. N., Mauad, T., Sorkness, R. L., & Teague, W.G. (2014); "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Eur Respir J. 43(2):343-373
5. Wenzel, S. E., & Covar, R. (2006); "Update in asthma 2005." Am J Respir Crit Care Med 173(7):698-706.
6. Campo, P., Rodriguez, F., Sanchez-Garcia, S., Barranco, S., Quirce, S., Perez-Frances, C., Gomez-Torrijos, E., Cardenas, R., Olaguibel, J. M., & Delgado, J.; 2013; "Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments." J. Investig. Allergol. Clin. Immunol 23(2):76-88.
7. Price, D., Trudo, F., Voorham, J., Xu, X., Kerkhof, M., Ling, J., & Tran, T.N. (2018); "Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study." Journal of Asthma and Allergy; 11 193–204
8. Voorham, J., Xu, X., Price, D., Golam, S., Davis, J., Ling Zhi Jie, J., Kerkhof, M., Ow, M., & Tran, T. N. (2018); "Health care resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma." Allergy. [Epub ahead of print].
9. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836–844
10. Chastek, B., Korrer, S., Nagar, S. P., Albers, F., Yancey, S., Ortega, H., Forshag, M., & Dalal, A. A. (2016); "Economic Burden of Illness Among Patients with Severe Asthma in a Managed Care Setting." J. Manag. Care Spec. Pharm 22(7): 848-861.
11. Elliot Israel, Helen K. Reddel. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults (2017). NEJM 377:10

- 12.de Groot, J. C., Ten Brinke, A., & Bel, E. H. (2015); "Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins." *ERJ Open Research* 1(1):00024-02015.
- 13.Hasegawa, K., Stoll, S. J., Ahn, J., Bittner, J. C., & Camargo, C. A. Jr. (2015); "Prevalence of eosinophilia in hospitalized patients with asthma exacerbation." *Respir Med.* 109(9):1230-1232.
- 14.Price D, Fletcher M, van der Molen T. (2014); Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey; *NPJ Prim Care Respir Med*; 12; 24:14009

Anexa 1.

Terapii biologice in astmul sever

DCI/ Denumire comerciala	Indicatie	Mod de administrare	Mecanism de actiune
Omalizumab - Xolair Seringa preumpluta omalizumab Fl cu 75 mg Fl cu 150 mg	Add-on***astm alergic refractar insuficient controlat cu doze mari de CSI+BADLA si Ig E serice in intervalul acceptat*, la adulti, adolescent si copii>6 ani; doar la pacientii cu astm mediat cu certitudine de Ig E	s.c. doza si ritmul de administrare depind de conc Ig E seric total si greutate- exista tabele si pot fi necesare de la 75 pana la 600 mg Xolair administrate in 1-4 injectari si la 2-4 sapt	Anti IgE
Benralizumab - Fasenra Seringa preumpluta benralizumab 30 mg in 1 ml	Add-on (suplimentara)*** in astm eozinofilic sever, cu un control inadecvat cu doze mari de CSI+BADLA, la adulti [†]	s.c. 1x 8 sapt dupa primele 3 administrari primele 3: 1x4sapt	Anti eozinofil direct (Anti IL-5 Receptor) + ADCC
Mepolizumab - Nucala 100 mg pulbere pt solutie inj	Add-on ***in astm eozinofilic sever refractar la adulti, adolescenti si copii>6 ani	s.c. 1x 4 sapt doza difera in functie de varsta	Anti IL-5
Reslizumab - Cinqaero Conc sol perfuzabila 100 mg/ml Fl 2,5 ml cu 25 mg Fl 10 ml cu 100 mg	Add-on*** in astm eozinofilic sever cu un control inadecvat cu doze mari de CSI+ alta medicatie de intretinere, la adulti	i.v. 1x 4 sapt ** doza difera in functie de greutate	Anti IL-5
Dupilumab - Dupixent**** Seringa preumpluta dupilumab cu 200 mg sau 300 mg in 2 ml solutie (150 mg/ml)	Add-on*** in astmul moderat-sever cu fenotip eozinofilic sau astm dependent de CSO, cu un control inadecvat cu doze mari de CSI + alta medicatie de control, la adulti si adolescenti ≥ 12 ani.	s.c. 600 mg (doua injectii de 300 mg) ca doza initiala, urmata de administrarea injectabila subcutanata a unei doze de 300 mg, la interval de 2 saptamani	Anti-subunitatea alfa a receptorului IL-4/IL-13

*indicatiile la Xolair sunt in functie si greutate si nivel IgE; de varsta

**reslizumab diluat in 50 ml solutie perfuzabila se administreaza i.v. in 20-50 min

***Add-on – tratament adaugat la tratamentul existent

**** Aprobat de FDA, Comitetul pentru medicamente umane al EMA (CHMP) a recomandat acordarea unei extensii a indicatiei la Dupixent (dupilumab) ca terapie add-on de intretinere pentru pacientii cu varsta ≥ 12 ani cu astm sever cu inflamatie de tip 2 caracterizata prin cresterea nivelului de eozinofile in sange si / sau cresterea FENO (oxidul nitric fractionat in aerul expirat) necontrolat cu un corticosteroid inhalator cu doza mare plus un alt medicament (mai, 2019)

Anexa 2. Indicatiile si efectele preconizate ale terapiei biologice in astm

Omalizumab (anti-IgE) ^{1,4} (present in Romania de peste 6 ani)	Mepolizumab (anti-IL-5) ^{1,4}	Reslizumab (anti-IL-5) ^{1,4}	Benralizumab (anti-IL-5R) ^{2,3}	Dupilumab (anti- α-subunitate R IL- 4/IL-13) ^{5,6}
Astm alergic sever refractar IgE mediat	Astm eozinofilic sever refractar	Astm eozinofilic sever refractar	Astm eozinofilic sever refractar	Astm sever cu inflamatie de tip 2 refractar
Xolair - Add-on astm alergic refractar insuficient controlat cu doze mari de CSI+BADLA si Ig E serice in intervalul acceptat*, la adulti, adolescent si copii>6 ani; doar la pacientii cu astm mediat cu certitudine de Ig E *indicatiile la Xolair sunt in functie de varsta si greutate	Nucala este indicat ca tratament asociat la tratamentul astmului sever persistent de tip alergic la pacienti adulti (adulti, adolescenti si copii>6 ani)	Add-on in astm ezoinofilic sever cu un control inadecvat cu doze mari de CSI+ alta medicatie de intretinere, la adulti	Add-on in astm ezoinofilic sever, cu un control inadecvat cu doze mari de CSI+BADLA, la adulti Avantaj: induce ADCC	Add-on in astmul moderat-sever cu fenotip eozinofilic sau dependent de CSO, cu un control inadecvat cu doze mari de CSI+alta medicatie de intretinere, la adulti si adolescenti ≥ 12 ani.
- Sensibilizare la alergene indoor evidențiată prin testul cutanat sau IgE specific - Exacerbari in anul anterior - s.c. doza si ritmul de administrare depind de conc Ig E si greutate - pot fi necesare de la 75 pana la 600 mg Xolair admin. in 1-4 injectari- si la 2-4 sapt	- Eozinofile (EOS) sanguina ≥300/µl - EOS sanguina ≥150/µl - la cazurile cu CSO in cure scurte sau continu - Exacerbari in anul anterior - s.c. 1x 4 sapt doza difera in functie de varsta	- EOS sanguina ≥300/µl - Exacerbari in anul anterior - i.v. 1x 4 sapt doza difera in functie de greutate	- EOS sanguina ≥300/µl - EOS sanguina ≥150/µl - la cazurile cu CSO in cure scurte sau continu - Exacerbari in anul anterior - s.c. 1x 8 sapt dupa primele 3 administrari primele 3: 1x4sapt	- EOS sanguina crescuta si/sau FeNO crescut
Evaluare la 16 saptamani de tratament cu posibilitate de extindere pana la 6-12 luni	Evaluare la 16 saptamani de tratament cu posibilitate de extindere pana la 6- 12 luni Reducere cu > 50% a exacerbarilor care necesa CSO la cei care au avut cel putin 4 exacerbari in anul precedent sau a dozei continue de CSO, cu control mentinut sau imbunatatit al astmului	Evaluare la 16 saptamani de tratament cu posibilitate de extindere pana la 6-12 luni Reducere semnificativa a numarului de exacerbari severe care necesa CSO sau a dozei continue de CSO, cu control mentinut sau imbunatatit al astmului	Evaluare la 16 saptamani de tratament cu posibilitate de extindere pana la 6-12 luni Raportul ratei exacerbarilor, FEV1, scorul simptomelor de astm. Reducerea dozei medii de CSO cu 75% fata de baza. Reducerea ratei exacerbari asociate cu spitalizare sau vizita la camera de garda	Rate scazute ale exacerbarilor in astmul sever, imbunatatirea functiei pulmonare si controlul astmului. Neneficii mai mari la pacientii cu nivel bazal crescut al ezoinfilelor.

1. Bousquet, Eur Respir J 2017; 2. Bleeker, Lancet 2016; 3.Nair et al, NEJM 2017;4 . GINA Difficult to treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. GINA Pocket Guide. V2.0 April 2019; 5. Troy Brown, FDA Approves Dupilumab for Moderate-to-Severe Asthma, Medscape. 2018; 6. Castro et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma." New England Journal of Medicine, 2018: 2486-2496.

Anexa 3. Studii clinice asupra beneficiilor terapiilor biologice in astmul sever

Studii clinice asupra beneficiilor Omalizumab (Xolair) in astmul sever

Studiu (obiectiv, durata)	Design (brate)	Obiective	Rezultate
EXpeRience 2 ani Braunstahl Braunstahl et al. Respir Med 2013;107:1141–1151	Studiu multicentru, non-interventional, un singur brat, observational, registru la pacientii cu astm persistent necontrolat alergic (IgE-mediat) 925 pacienti care au initiat tratamentul cu Omalizumab in ultimele 15 saptamani*	Eficiența real-world, siguranța și utilizarea Omalizumab (rata anuală a exacerbelor), evaluarea GETE la 16 săptămâni, simptome, utilizarea medicatiei de urgență, utilizarea CSO și controlul astmului vs momentul înrolării)	Majoritatea pacientilor au fost considerati responderi cf GETE in săptamana 16 (69.9%) Fara exacerbari la peste 2/3 din pacienti dupa 24 luni de tratament cu Omalizumab (de la 6,8% pe perioada de dinainte de tratament la 54,1% in luna 12, respectiv 67,3% in luna 24) Media anuala a exacerbelor redusa in luna 12, respectiv 24. Astm controlat sau parcial controlati la un an sau 2 ani (85.0% si 87.1%) fata de momentul initial (24.2%) Mai mult de jumatate din pacientii pe CSO la momentul initial au redus sau oprit tratamentul cu CSO dupa 12 luni.
EXCELS 5 ani Raimundo et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:A45–46(P76).	Studiu multicentric, prospectiv, observational, 4,972 pacienti tratati cu Omalizumab vs 2,867 pacienti care nu au fost pe tratament cu Omalizumab	Impactul pe termen lung al tratamentului cu Omalizumab (controlul astmului determinat de ACT la momentul initial, la 6 luni, la 24 luni la pacienti nou initiați (pacientii care au inceput tratamentul cu Omalizumab in intervalul ziua 7 si ziua 30), respectiv la cei aflati la momentul initial pe tratament)	Imbunatatirea controlului astmului la doi ani de tratament. Imbunatatirea scorului ACT la pacientii nou initiați (pacientii care au inceput tratamentul cu Omalizumab in intervalul ziua 7 si ziua 30) a fost observata in luna 6 si a persistat pana in luna 24. Reducerea utilizarii medicatiei de urgență Terapia cu Omalizumab nu este asociata cu un risc ridicat de malignitati. Intreruperea Omalizumab in primii doi ani a fost asociata cu un control mai scuzat al astmului versus continuarea terapiei.
Stellair 16-24 luni Humbert M, et al. Eur Respir J. 2018; 51:pii:1702523.	Studiu retrospectiv pe 872 de pacienti, multicentric (Franta), noninterventional, retrospectiv, observational Date colectate din fisile medicale ale pacientilor cu astm sever alergic din Franta tratati cu Omalizumab	Rata de raspuns (controlul simptomelor) Rata de raspuns (exacerbari) Rata de raspuns global (simptome + exacerbari)	Majoritatea pacientilor (atât adulți cât și copii) au fost responderi (control complet sau imbunatatire semnificativă a astmului) cf evaluarii medicului - minori 77,20%, adulți 67,20% Având drept criteriu procentul de reducere a exacerbelor cu ≥40%, majoritatea pacientilor au fost clasificați ca responderi Omalizumab a redus exacerbările indiferent de număr de eozinofile.
Innovate 28 săptămâni Humbert et al, Allergy 2005: 60: 309–316	Studiu randomizat, controlat, dublu-orb, 108 centre, 14 tari	Obiectivul primar a fost de a evalua efectul adăugării Omalizumab asupra exacerbelor pacientilor cu astm sever persistent, necontrolati in ciuda terapiei optime cf GINA, treapta 4	Omalizumab a redus semnificativ rata exacerbelor la pacientii cu astm sever persistent, necontrolati in ciuda terapiei optime cf GINA, treapta 4 Omalizumab a redus semnificativ rata exacerbelor severe (s-a înjumatătit în grupul Omalizumab (0.24 vs 0.48, P= 0.002

			vs placebo). Calitatea vietii pacientilor s-a imbunatatit (semnificativ clinic +0.5 puncte vs momentul initial) si Omalizumab a fost bine tolerat.
Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children 60 de saptamani Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. N Engl J Med. 2011;364(11):1005-15.	Studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, multicentric 419 copii, adolescenti si adulti tineri cu astm alergic persistent.	Obiectiv primar: evaluarea tratamentului cu Omalizumab (controlul simptomelor astmului sub tratament cu Omalizumab vs placebo).	Omalizumab reduce semnificativ pickurile sezoniere ale exacerbelor vs. placebo Nu a fost observat niciun pick al exacerbelor in perioada primaverii vs vara in grupul pe Xolair (4.3% in toamna si 4.2% in primavara vs 3.3% in vara) Rata exacerbelor aproape s-a dublat in grupul de placebo in perioada pick-urilor sezoniere (9.0% si 8.1%, respectiv, versus 4.6%; P < 0.001)
PERSIST 1 an Brusselle et al. Respir Med 2009;103:1633–1642	Studiu prospectiv, observational, open-label, multicentric, farmaco-epidemiologic, 158 pacienti (12–83 ani) cu astm sever alergic persistent in ciuda tratamentului cu cel putin un CSI si un BADLA	Evaluarea la 16 saptamani si la 1 an a eficientei tratamentului cu Omalizumab in conditii 'real-life' (calitatea vietii [AQLQ si EQ-5D], eficienta tratamentului [GETE], siguranta si utilizarea medicatiei de urgenza)	La 16 saptamani >82% din pacient au avut o imbunatatire a scorului AQLQ cu \geq 0.5 puncte ($p<0.001$). Acest rezultat s-a mentinut pana la 52 de saptamani cand >84% au avut o imbunatatire a scorului AQLQ cu \geq 0.5 puncte ($p<0.001$) Mai mult de 90% din pacienti nu au mai avut exacerbari severe dupa 16 saptamani ($p<0.001$). Utilizarea medicatiei de urgenza a scazut vs anul anterior pe perioada celor 52 de saptamani ($p=0.028$)
X-CLUSIVE 6-luni Korn et al. Respir Med 2009;103:1725–1731	Studiu prospectiv, post-marketing Germania 280 pacienti (10–78 ani) cu astm sever alergic persistent	Eficienta si tolerabilitatea Omalizumab in real-life (simptome, exacerbari, vizitelor neplanificate la medic, spitalizari, calitatea vietii)	Dupa 6 luni - reducere semnificativa a simptomelor zilnice (-79.6% vs. pre-omalizumab) si a simptomelor nocturne (-86.4%), precum si a exacerbelor (-2.0%), vizitelor neplanificate la medic (-80.8%), spitalizarilor (-77.5%) si cresterea calitatii vietii (cresterea scorului Mini-AQLQ de la 2.9 la 4.5) Eficienta Omalizumab a fost evaluata ca excelenta sau buna de majoritatea medicilor (82.2%) respectiv de pacienti (85.9%) Evenimente adverse au fost raportate la 2.5% dintre pacienti
XPORT 52 de saptamani Ledford D, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:162-169	Studiu randomizat, dublu orb, placebo controlat	Obiectiv primar: aparitia exacerbelor severe (definitie ca inrautatirea clinic semnificativa a astmului pe perioada celor 52 de saptamani)	Omalizumab a demonstrat persistenta controlului Creste semnificativ timpul pana la prima exacerbare vs placebo HR: 0.49 (95% CI) Creste semnificativ controlul simptomelor cand este comparat cu placebo, $p=0.0188$ Intreruperea Omalizumab duce la declinul controlului simptomelor astmului din saptamana 4, $p<0.05$
COPLAI Molimard M, et al. Respir Med. 2014;108:571–6	Studiu observational, retrospectiv, descriptiv, transversal	Stabilirea duratei de timp pana la inrautatirea controlului astmului dupa discontinuarea tratamentului cu omalizumab	Inrautatirea controlului astmului a fost demonstrata pentru un interval mediu de 13 luni (95% CI). Nu s-a demonstrat o corelatie intre inrautatirea controlului astmului si durata tratamentului cu omalizumab

Studii clinice asupra beneficiilor Benralizumab (Fasenra) in astmul sever

Studiu (obiectiv,durata)	Design (brate)	Obiective	Rezultate
CALIMA Studiu de evaluare a exacerbarilor 56 sapt	-Benralizumab 30 mg Q4W -Benralizumab 30 mg Q4W (primele 3 doze); Q8W -Placebo	RAE(rata anuala a exacerbarilor) VEMS pre-BD Scor ACQ-6 ; Scor AQLQ(S)+12	Scade cu 28% RAE (benra Q8W)la cei cu eozinofile >300 Imbunatatire semnificativa a VEMS pre-BD:+116mL Imbunatatirea controlului astmului si a calitatii vietii Scor ACQ-6:- 0,25 si Scor AQLQ(S)+12: 0,24
SIROCCO Studiu de evaluare a exacerbarilor 48 sapt	-Benralizumab 30 mg Q4W -Benralizumab 30 mg Q4W (primele 3 doze); Q8W -Placebo	RAE(rata anuala a exacerbarilor) VEMS pre-BD(L) Scor ACQ-6 ; Scor AQLQ(S)+12	Scade cu 51% RAE (benra Q8W)la cei cu eozinofile >300 Imbunatatire semnificativa a VEMS pre-BD:+159mL Imbunatatirea controlului astmului si a calitatii vietii Scor ACQ-6:- 0,29 si Scor AQLQ(S)+12: 0,30
ZONDA Studiu de reducere a dozei de CSO 28 sapt	Benralizumab 30 mg Q4W -Benralizumab 30 mg Q4W (primele 3 doze); Q8W -Placebo	Mediana modificarii procentuale a dozei finale de CSO comparativ cu momentul initial, cu mentionarea controlului astmului RAE VEMS pre-BD(L) Scorul ACQ-6 :Scorul AQLQ(S)+12	Scaderea cu 75% a medianei dozei de OCS fata de o reduce cu 25% cu placebo Scaderea cu 70% a RAE versus placebo Imbunatatirea VEMS pre-BD: +112 mL Imbunatatirea controlului astmului si a calitatii vietii Scor ACQ-6: -0,55 si Scor AQLQ(S)+12: 0,45
BORA Studiu de extensie-a evaluat siguranta si eficacitatea pe termen lung 2 ani	-continua Benralizumab 30 mg Q4W - continua Benralizumab 30 mg Q8W - incep Benralizumab 30 mg Q4W - incep Benralizumab 30 mg Q4W (primele 3 doze); Q8W	Evaluarea sigurantei si a tolerabilitatii Rata anuala a exacerbarilor VEMS (FEV1) pre-BD (L) Scor ACQ-6 ; Scor AQLQ(S)+12 Eozinofilia Anticorpii anti-medicament	Efectele adverse raportate pe parcursul tratamentului cu benralizumab au fost in procente comparabile cu cele inregistrate in SIROCCO,CALIMA si ZONDA >70% dintre pacientii care au primit in intervalul Q8W nu au avut exacerbari S-a mentinut depletia aproape completa a eozinofilelor pe toata perioada tratamentului

Studii clinice asupra beneficiilor Mepolizumab (Nucala) in astmul sever

Studiu (obiectiv,durata)	Design (brate)	Obiective	Rezultate
DREAM (MEA112997)	Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric, cu durata de 52 de saptamani, care a inrolat 616 pacienti cu astm sever persistent de tip alergic	Obiectivul primar de eficacitate a fost frecventa exacerbarilor semnificative clinic definite in MENSA si SIRIUS vs placebo	Reducerea semnificativa a exacerbarilor astmului relevant clinic (definite ca agravarea astmului care impune utilizarea CSO/sistemice și/sau spitalizare și/sau prezentari la unitatile de primiri urgente), administrat intravenos in doze de 75 mg vs placebo: Reduce cu 48%, p <0,001 250 mg vs placebo: Reduce cu 39%, p <0,001 750 mg vs placebo: Reduce cu 52% p <0,001
MENSA (MEA115588) privind reducerea exacerbarilor	Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric care a evaluat eficacitatea și siguranta tratamentului cu mepolizumab add-on in astmul sever refractar (n=576) definit ca valoare de EOZ sanguine \geq 150 celule/ μ l la initierea tratamentului sau \geq 300 celule/ μ l in ultimele 12 luni. Pacientilor li s-a administrat tratament cu mepolizumab 100 mg t subcutanat, mepolizumab 75 mg administrat intravenos sau placebo o data la 4 sapt pt 32 de saptamani	Criteriul principal de evaluare a fost frecventa exacerbarilor astmului semnificative din punct de vedere clinic,	53%, p <0,001
SIRIUS (MEA115575) privind reducerea utilizarii corticoterapiei orale	Studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, pe grupuri paralele, ce cmpara mepolizumab versus placebo reducerea administrarii corticosteroizilor pe cale orala la subiectii cu astm refractar sever. Studiu cu 4 faze, faza de optimizare OCS (saptamana 0-8) și perioada de tratament dublu-orb impartita intr-o faza de inductie (saptamana 0 pana la saptamana 4), faza de reducere OCS prin faza de intretinere Saptamana 20-24	Criteriul principal de evaluare a fost reducerea procentuala a dozei zilnice a corticoterapiei orale – CTO in saptamanile 20 - 24, in conditiile mentinerii controlului astmului	Categoriile predefininte au inclus reducerea procentuala a dozei de CTO intre: 90% - 100% - 23% 75% - <90% - 17% 50% - <75% - 13% >0% - <50% - 10% Fara reducerea CTO/absenta controlului astmului / oprirea tratamentului – 36% Comparatia intre mepolizumab și placebo a fost semnificativa statistic (p=0,008).
MEA115588 și in cadrul studiului 200862	Studiu cu design randomizat, dublu-orb, dublu dummy, controlat cu placebo, au fost inrolati 34 de adolescenti (cu varsta de 12 pana la 17 ani). Dintre acești 34 de subiecti: la 12 s-a administrat placebo, la 9 s-a administrat 75 mg mepolizumab intravenos și la 13 s-a administrat 100 mg mepolizumab subcutanat	Numarul de exacerbari astmatice clinic semnificative/an comparativ cu placebo	reducere de 40% a exacerbarilor semnificative din punct de vedere clinic la adolescenti in urma tratamentului cu mepolizumab comparativ cu placebo (raportul ratelor 0,60; II 95%: 0,17, 2,10)..

Studii clinice asupra beneficiilor Reslizumab (Cinqaero) in astmul sever

Studiu (obiectiv,durata)	Design (brate)	Obiective	Rezultate
2 studii de evaluare a eficacitatii și sigurantei Reslizumabului pentru reducerea exacerbarilor pacientilor cu astm eozinofilic 52 sapt	-Reslizumab 110mg SC Q4W versus Placebo x 24 sapt	- RAE(rata anuala a exacerbarilor) la pacientii cu varsta > 12 ani cu astm eozinofilic	- RAE scade cu (50%-studiu 1, 43%-studiu 2) mai mult in cazul administrarii de Reslizumab in comparatie cu Placebo
Studiu de evaluare a eficacitatii Reslizumabului in comparatie cu Placebo pentru imbunatatirea functiei pulmonare la pacientii cu astm eozinofilic 16 sapt	-Reslizumab 3.0 mg/kg Q4W versus Placebo Q4W	- imbunatatirea functiei pulmonare	- VEMS cu 0.160L mai mare la pacientii carora li s-a administrat Reslizumab in comparatie cu Placebo
Studiu de evaluare a eficacitatii Reslizumabului in imbunatatirea functiei pulmonare la pacientii cu astm eozinofilic moderat – sever 16 sapt	- Reslizumab 3.0 mg/kg Q4W	- modificari ale VEM	- VEMS cu $0.0229L/EOS 10^9/L$

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565129/>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinquaero>

Studii clinice asupra beneficiilor Dupilumab (Dupixent) in astmul sever

Studiu (obiectiv,durata)	Design (brate)	Obiective	Rezultate
LIBERTY ASTHMA QUEST Studiu de evaluare a exacerbarilor, functiei pulmonare si controlului bolii la adulti si adolescenti 52 sapt +12 followup	-Dupilumab 300 mg sc Q2W cu doza de incarcare (prima) 600 mg Dupilumab 200 mg sc Q2W cu doza de incarcare (prima) 400 mg -Placebo sc Q2W 2 mL corespunzator dupilumab 300 mg/2mL -Placebo sc Q2W 1.14 mL corespunzator dupilumab 200 mg/1.14 mL	RAE(rata anuala a exacerbarilor) VEMS pre-BD	Scade RAE la 0.46 (dupilumab 200 mg) fata de 0.87 (placebo), respectiv la 0.52 (dupilumab 300 mg) fata de 0.97 (placebo), diferente statistic semnificative. Scaderea RAE este dependenta de eozinofilia initiala, precum si de FeNO Imbunatatirea semnificativa a VEMS pre-BD:+320 mL vs +180mL (200 mg dupilumab vs placebo), respectiv +340mL vs +210 mL (300 mg dupilumab vs placebo) Elemente secundare urmarite: Imbunatatirea controlului astmului si a calitatii vietii, scaderea ratei exacerbarilor severe care necesita spitalizare
LIBERTY ASTHMA VENTURE Studiu de evaluare a beneficiilor dupilumab in astmul sever corticodependent 24 sapt	- Dupilumab 300 mg Q2W - Placebo	Reducerea dozei CSO RAE (rata anuala a exacerbarilor) VEMS pre-BD	Mentinerea controlului bolii la reducerea cu 70% a CSO la grupul tratat si de 42% la placebo (reducere de 80% la grupul tratat, cu eozinofilie peste 300/mmc) Reducerea cu 59% a exacerbarilor la grupul tratat Ameliorarea cu 220 mL a VEMS la grupul tratat (respectiv cu 320 mL la cei cu eozinofilie peste 300/mmc) Reducerea CSO la doze minimele (sub 5 mcg/zi) la 69% din grupul tratat (respectiv la 33% dintre placebo)
VOYAGE Studiu de evaluare a exacerbarilor la copiii 6-12 ani cu astm sever In desfasurare (2016-2021)	Dupilumab sc Placebo	RAE (rata anuala a exacerbarilor) VEMS pre-BD	Inca nepublicate

M Castro, J Corren, ID Pavord. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma N Engl J Med. 2018;378(26):2486-2496

KF RabeP NairG Brusselle, Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma N Engl J Med. 2018;378(26):2475-2485

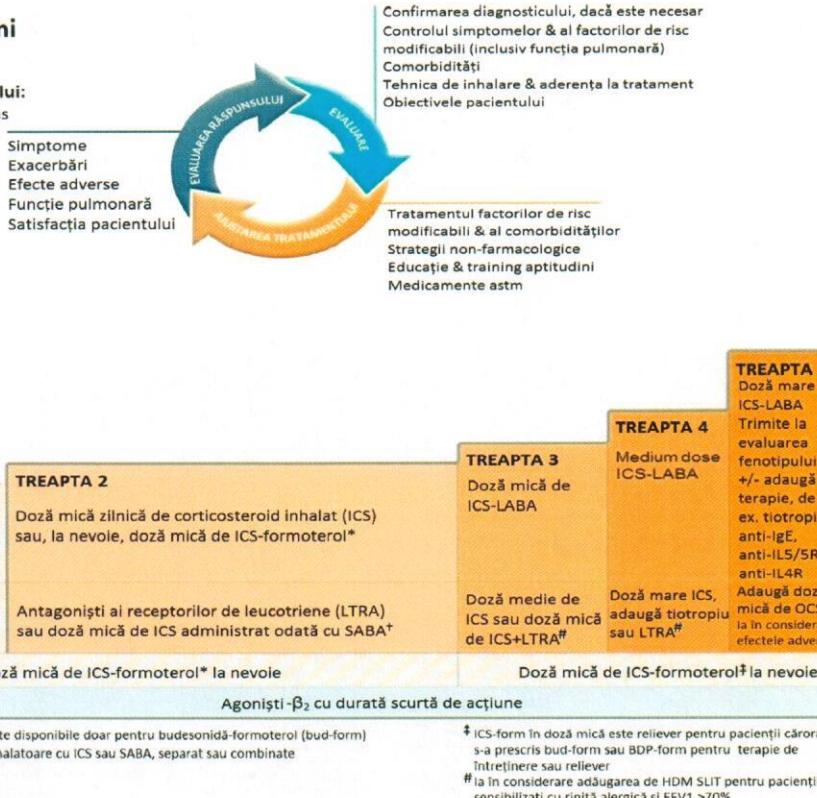
Anexa 4.

Terapia astmului în trepte conform Ghidului GINA 2019

Locul terapiei biologice

Adulti & adolescenți 12+ ani

Managementul personalizat al astmului: Evaluare, Adaptare, Reevaluare răspuns

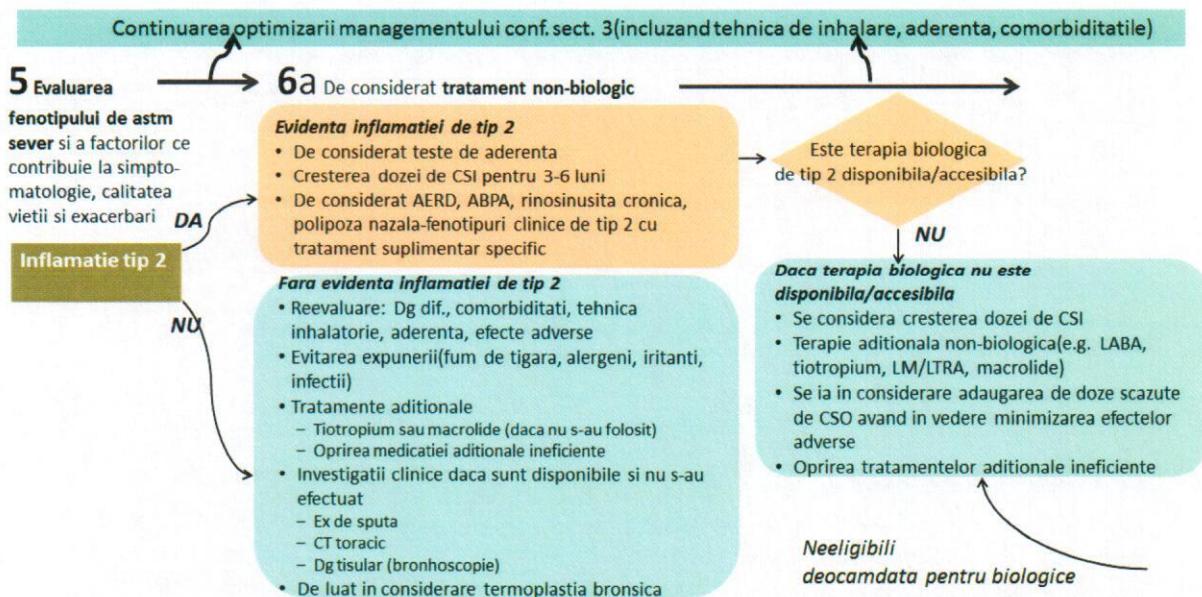


Anexa 5. Managementul pacientilor adulti si adolescenti cu astm dificil de tratat conform Ghidului GINA pentru astm dificil si sever 2019

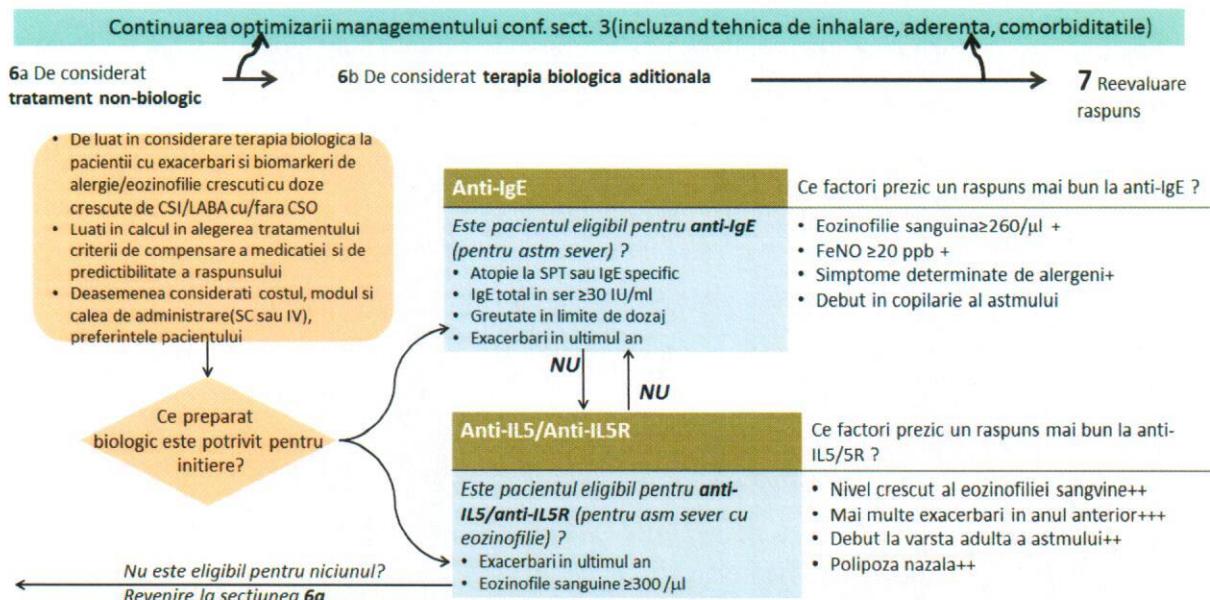
I. Initial: confirmarea diagnosticului, identificarea factorilor ce contribuie la simptome, exacerbari, afectarea calitatii vietii, urmata de optimizarea managementului bolii



II. Evaluarea a fenotipului de astm sever si a factorilor ce contribuie la simpto-matologie, calitatea vietii si exacerbari urmata de evaluarea atitudinii terapeutice



III. Introducere a terapiei biologice ca terapie add-on, in functie de fenotipul de astm sever



GINA Difficult to treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. A GINA Pocket Guide.
V2.0 April 2019

Conf. dr. Roxana Bumbăcea

Președintele SRAIC



Prof. dr. Ruxandra Uilmeanu

Președintele SRP

