

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E  
FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E  
CHIRURGIA**



***“Mepolizumab in asma grave: efficacia ed  
aspetto farmacoeconomico in real-life”***

**Relatore**

*Professor Diego Bagnasco*

**Correlatore**

*Dottoressa Elisa Testino*

**Candidato**

*Nicolò Ridella*

Anno accademico 2020-2021

# INDICE

<b><u>INDICE</u></b>	<b>2</b>
<b><u>1. INTRODUZIONE</u></b>	<b>3</b>
1.1 ASMA: DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	3
1.2 EZIOLOGIA E PATOGENESI	4
1.3 FENOTIPI	6
1.4 DIAGNOSI	8
1.5 ASMA GRAVE: DEFINIZIONE E DIAGNOSI	12
1.6 TERAPIA: TRATTAMENTO PRIMA DEI BIOLOGICI	16
<b><u>2. MEPOLIZUMAB</u></b>	<b>20</b>
2.1 EFFICACIA E SICUREZZA: DAI TRIAL CLINICI AL REAL LIFE	20
<b><u>3. FARMACOECONOMIA</u></b>	<b>24</b>
3.1 DEFINIZIONE E APPLICAZIONE NELL'ASMA	24
<b><u>4. STUDIO FARMACOECONOMICO IN REAL LIFE</u></b>	<b>28</b>
4.1 OBIETTIVO	28
4.2 MATERIALI E METODI	29
4.3 RISULTATI	35
4.4 DISCUSSIONE	39
<b><u>5. CONCLUSIONI</u></b>	<b>46</b>
<b><u>6. BIBLIOGRAFIA</u></b>	<b>47</b>
<b><u>7. RINGRAZIAMENTI</u></b>	<b>54</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 ASMA: DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'asma è una patologia respiratoria cronica ad alta prevalenza, in alcuni casi grave, che talvolta provoca un forte impatto sulla vita dei pazienti, delle loro famiglie e sulla comunità in generale.

Nonostante questa premessa nella maggior parte dei casi può essere trattata efficacemente ottenendo un buon controllo della patologia.

L'asma è caratterizzata da sintomi come respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse che variano nel tempo per quanto riguarda comparsa, frequenza e intensità. Questi sintomi sono causati dalla broncocostrizione, con ostruzione prevalentemente espiratoria, ispessimento di parete delle vie aeree e aumento della produzione di muco.

Inoltre, può provocare limitazioni alle normali attività quotidiane, avendo un andamento nel tempo caratterizzato da fasi di remissione di malattia e riacutizzazioni che possono richiedere cure mediche urgenti.<sup>[1]</sup>

A livello mondiale la prevalenza dell'asma raggiunge i 315 milioni di persone, circa il 6% della popolazione generale,<sup>[2]</sup> con un incremento stimato di circa il 50% ogni 10 anni, rendendola pertanto la patologia respiratoria cronica più frequente.<sup>[3]</sup>

Pur trattandosi di una patologia generalmente curabile, si stima che la mortalità annua per asma raggiunga i 180.000 casi.<sup>[4]</sup>

## 1.2 EZIOLOGIA E PATOGENESI

Come la maggior parte delle patologie la patogenesi dell'asma è sostenuta dalla cooperazione di fattori di carattere genotipico quali la predisposizione genetica, l'età, il genere, l'etnia, l'atopia e la risposta immunitaria e di carattere fenotipico quali i fattori di rischio ambientali come gli allergeni, il fumo, le sostanze professionali, le infezioni e l'inquinamento.

L'infiammazione delle vie aeree risulta essere un punto cardine della fisiopatologia dell'asma, causando una disfunzione delle vie aeree in parte attraverso il rilascio di potenti mediatori dell'infiammazione ed in parte attraverso il rimodellamento delle pareti delle vie aeree.

Con l'aumentare della gravità della malattia, si assiste all'aumento della secrezione locale di fattori di crescita, che provoca l'ipertrofia delle ghiandole mucose, la proliferazione della muscolatura liscia, la neo-angiogenesi, la fibrosi e la proliferazione nervosa.

Nell'ambito dell'infiammazione, i meccanismi che sono stati studiati maggiormente sono quelli relativi a quella che è stata chiamata infiammazione di tipo 2, dove citochine, cellule Th2 ed innate lymphoid cells (ILC) tipo 2, hanno un ruolo di primo piano. Nel gruppo delle citochine dell'infiammazione di tipo 2, quelle più coinvolte nei soggetti asmatici sono l'IL-4, che tra le altre cose stimola la produzione di immunoglobuline (Ig) di tipo E, l'IL-5 che attiva localmente gli eosinofili reclutati, e l'IL-13, che stimola la secrezione di muco dalle ghiandole sottomucose e promuove la produzione di IgE da parte delle cellule B.

Alle sopracitate citochine si associano mediatori quali: leucotrieni C4, D4 e E4 che causano broncocostrizione e aumento della permeabilità vascolare, acetilcolina che causa costrizione della muscolatura liscia, PG D2 che media la broncocostrizione e la vasodilatazione, istamina, potente broncocostrittore, e infine il fattore di attivazione delle piastrine.

La suscettibilità allo sviluppo della patologia è multigenica e spesso associata a un' aumentata incidenza di altre patologie, per lo più allergiche; uno dei loci di maggiore suscettibilità si trova nel cromosoma 5q, particolari alleli HLA di classe II risultano essere collegati alla produzione di anticorpi IgE contro vari antigeni, inoltre, i polimorfismi nel gene che codifica ADAM-33 possono essere correlati a un' aumentata proliferazione delle cellule muscolari lisce bronchiali e dei fibroblasti, contribuendo all'iperattività bronchiale e alla fibrosi sub epiteliale.

Non da meno l' asma è una malattia della società industrializzata nel cui ambiente sono contenuti molti inquinanti che possono fungere da allergeni; inoltre, la stessa vita di città tende a limitare l' esposizione dei bambini molto piccoli ad alcuni antigeni, soprattutto microbici, e l' esposizione a taluni antigeni sembrerebbe proteggere i bambini dall' asma e dall' atopia, come sostenuto dall' ipotesi dell' igiene.<sup>[5]</sup>

### 1.3 FENOTIPI

L'asma è caratterizzata da ampia eterogeneità eziopatogenetica e clinica che ha portato alla necessità di sviluppare il concetto di fenotipo. Con il termine di fenotipo definiamo *le caratteristiche composite ed osservabili di un organismo, derivanti dall'interazione tra la sua componente genetica e le influenze ambientali, che sono relativamente stabili, ma non invariabili, nel tempo.*<sup>161</sup>

Il fenotipo integra quindi le componenti biologiche con le componenti cliniche. Dal punto di vista clinico, la ricerca dei vari fenotipi viene effettuata con lo scopo di perfezionare la terapia, per passare da una terapia più generica ad una personalizzata e precisa, andando verso la cosiddetta *target therapy*. Con l'obiettivo di rendere più precisa e puntuale la fenotipizzazione dei pazienti, ed andare verso una endotipizzazione degli stessi, si è andati verso un sempre più approfondito studio dell'infiammazione sottostante l'asma.

Come anticipato in precedenza, in riferimento alle basi biomolecolari si identificano due modelli di infiammazione: il tipo T2 e il tipo non T2.

Nel tipo T2 il meccanismo biomolecolare è sostenuto dalla cascata infiammatoria che vede, come risultato finale, l'attivazione dei linfociti Th2 e delle ILC2 che sia essa mediata da IgE oppure IgE-indipendente con elevata espressione di citochine specifiche come IL4, IL5 ed IL13 e conseguente attivazione degli eosinofili.

I fenotipi T2 sono rappresentati da varie forme di asma:

- asma allergico: è il fenotipo più diffuso e noto, spesso ad esordio giovanile (early onset asthma) e spesso correlata ad atopia;
- asma ad insorgenza tardiva: interessa prevalentemente donne di mezza età, non correla ad atopia e presenta spesso una scarsa risposta ai corticosteroidi inalatori;
- asma indotta dall'esercizio fisico: può provocare, in soggetti geneticamente predisposti, aumentata degranulazione dei mastociti e rilascio di mediatori, tra cui i leucotrieni che inducono broncocostrizione;
- asma associata all'intolleranza all'acido acetilsalicilico: tipicamente associata ad aumentato rilascio di cistenil-leucotrieni.

I fenotipi non T2 sono invece rappresentati da:

- asma associato ad obesità: spesso tipica di soggetti adulti in assenza di atopia e con scarsa infiammazione eosinofila delle vie aeree;
- asma associata al fumo: caratterizzata da neutrofilia nell'espettorato e scarsa risposta ai corticosteroidi;
- asma non allergico: spesso associata ad esordio non giovanile, non correlata ad atopia e con profilo di infiammazione delle vie aeree prevalentemente neutrofilico o paucigranulocitico.

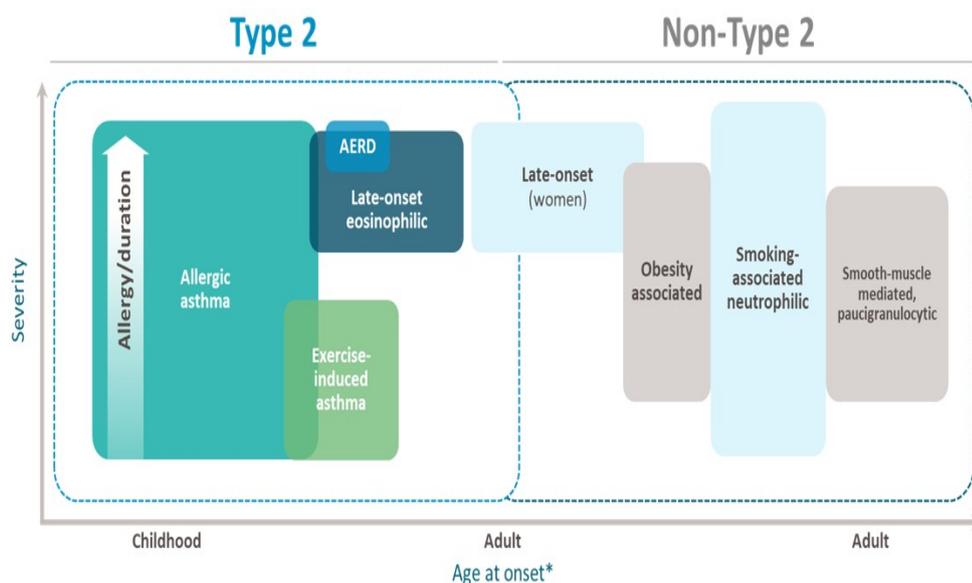


Figura 1. Fenotipi di asma distribuiti secondo età di insorgenza e severità della malattia.

#### 1.4 DIAGNOSI

La diagnosi di asma viene generalmente effettuata in un contesto ambulatoriale basandosi su un'attenta anamnesi, sull'esame obiettivo ed utilizzando prove di funzionalità respiratoria.

Per quanto riguarda la componente clinica si andranno a ricercare sintomi tipici come respiro sibilante, mancanza di respiro, senso di costrizione toracica e tosse.

I pazienti affetti da asma possono avere generalmente più di uno di questi sintomi contemporaneamente, che si verificano in modo variabile nel tempo e nell'intensità, con la tendenza, nei momenti di scarso controllo, a peggiorare in particolari momenti della giornata come la notte o al risveglio, e possono inoltre essere innescati dall'esercizio fisico, dalle risate, da alcuni allergeni, da farmaci (FANS), dall'aria fredda e da alcune infezioni virali.

Per quanto riguarda le prove strumentali risultano indispensabili:

- *spirometria semplice*: rappresenta l'esame cardine per valutare la presenza e l'entità della limitazione al flusso aereo e della sua reversibilità. I documenti internazionali raccomandano di identificare l'ostruzione sulla base del rapporto fra FEV1 e capacità vitale forzata (FVC) (conosciuto come *indice di Tiffeneau*); esso deve essere inferiore al limite inferiore di normalità per ogni singolo paziente.<sup>[7]</sup>

La spirometria risulta essere un esame indispensabile sia per quanto riguarda la diagnosi, che nel follow up del paziente.

La spirometria consente anche di valutare la reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree, mediante somministrazione di salbutamolo per via inalatoria in 4 dosi da 100 mcg via MDI con spaziatore, ripetendo la spirometria dopo almeno 15 minuti dall'inalazione del broncodilatatore.

La risposta al broncodilatatore si considera positiva quando si osserva un incremento del FEV1 e/o della FVC di almeno 12% e di almeno 200 ml rispetto al relativo valore basale.

Nonostante la caratteristica primaria dell'ostruzione bronchiale di un asmatico sia la reversibilità, una broncodilatazione significativa potrebbe essere presente durante le riacutizzazioni, pertanto, risulta importante ripetere il test dopo una adeguata terapia;

- *misura della responsività bronchiale*: nei pazienti con sintomi suggestivi di asma, ma normale spirometria, la diagnosi può essere formulata in base al test di provocazione bronchiale aspecifico verso

stimoli diretti (metacolina o istamina) o indiretti (mannitolo, esercizio fisico, aria fredda, AMP).

Questo test valuta la sensibilità delle vie aeree rispetto a fattori in grado di scatenare sintomi e bronco-costrizione, pertanto, il risultato si esprime come la concentrazione di agonista che causa una data caduta del FEV1.

Il test di provocazione con metacolina rappresenta il test più utilizzato per scarsità di effetti collaterali e buona riproducibilità.

Riguardo alla diagnosi di asma, questi test sono sensibili ma hanno scarsa specificità, infatti, l'iperresponsività bronchiale può essere presente anche in pazienti con rinite allergica, o in condizioni di limitazione al flusso causata da fibrosi cistica, bronchiectasie e BPCO.

Un test negativo è utile per escludere la diagnosi di asma in soggetti con spirometria normale e sintomi simili all'asma mentre un test positivo è tanto più utile per confermare la diagnosi quanto maggiore è la probabilità clinica, basata sui sintomi e sui fattori di rischio;

- *ossido nitrico esalato (FeNO)*: rappresenta un indicatore di infiammazione delle vie aeree, prevalentemente scatenata dalla componente eosinofila e può essere utile, in pazienti non fumatori, per confermare la diagnosi di asma e per predire una risposta positiva agli steroidi soprattutto in presenza di sintomi e di ostruzione bronchiale. Il monitoraggio del FeNO permette di valutare se l'asma è ben controllata soprattutto nei pazienti che non hanno mai ricevuto terapia

corticosteroidea ed in coloro che sono in trattamento con dosaggi medio-bassi di steroidi inalatori.

Valori di FeNO minori di 25-30 ppb si associano di norma ad un buon controllo, mentre valori superiori ai 50 ppb sono in genere associati a scarso controllo anche se non esistono valori di cut-off specifici considerando che la misura del FeNO è influenzata da fattori costituzionali e ambientali.

Inoltre, il FeNO può aiutare a predire le riacutizzazioni nei pazienti ben controllati nei quali gli steroidi vengono ridotti o sospesi;

- *oscillometria (IOS)*: lo studio delle piccole vie aeree con la misura delle resistenze oscillometriche può dare informazioni sulla presenza di alterazioni a carico del distretto bronchiale più periferico, che negli ultimi anni si è dimostrato essere particolarmente coinvolto nell'asma, specialmente in alcuni sottogruppi di pazienti con alta frequenza di riacutizzazioni e scarso controllo di malattia.

Nonostante l'imaging non sia necessario per porre diagnosi di asma, la TC del torace può essere utilizzata per identificare anormalità strutturali come bronchiectasie, tracheo-broncomalacia, lesioni endobronchiali e anormalità vascolari, reperti importanti da analizzare nel caso di un'asma grave.

## 1.5 ASMA GRAVE: DEFINIZIONE E DIAGNOSI

Quando la diagnosi di asma è confermata e le possibili comorbilità concomitanti sono trattate, l'asma grave viene definita come *"asma che richiede un trattamento corrispondente agli Step 4 e 5 delle linee guida GINA e/o il bisogno di terapia corticosteroidica orale, in trattamento cronico oppure al bisogno almeno due volte l'anno, per evitare che diventi 'incontrollata' o che rimanga 'incontrollato' nonostante questa terapia"*.<sup>[6]</sup>

Per quanto riguarda la diagnosi di asma grave, nella definizione della Task Force secondo le linee guida ATS/ERS 2014 sono sottolineati tre passaggi fondamentali.

La prima fase si pone due obiettivi: confermare la diagnosi di asma e identificare l'asma difficile da trattare; per quel che riguarda il primo dei due si fa affidamento alla clinica e alle strumentazioni citate in precedenza, mentre a proposito del secondo dei due obiettivi è importante sottolineare l'esclusione di individui che presentino asma "difficile" in cui un'appropriate diagnosi e/o trattamento dei fattori confondenti migliori notevolmente la loro condizione attuale.

Pertanto, si raccomanda che i pazienti che si presentano con asma "difficile" abbiano la loro diagnosi di asma confermata e siano valutati e gestiti da uno specialista in asma per un periodo maggiore a tre mesi.

Nella seconda fase viene posto come target il differenziare l'asma lieve dall'asma più grave, la quale richiede un trattamento con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) ad alte dosi più un secondo controller, solitamente un

beta2agonista a lunga durata (LABA), e/o inoltre il bisogno della terapia corticosteroidica orale, in trattamento cronico oppure al bisogno almeno due volte l'anno, per evitare che diventi "incontrollata" o che rimanga "incontrollata" nonostante la terapia.

La terza e ultima fase vuole per l'appunto determinare se l'asma grave è controllata o non controllata attraverso l'utilizzo di criteri come:

- 1) *scarso controllo dei sintomi*, cioè Asthma Control Questionnaire (ACQ) consistentemente  $>1.5$  o Asthma Control Test (ACT)  $<20$ ;
- 2) *frequenti riacutizzazioni gravi*, definite come due o più utilizzi di corticosteroidi sistemici ( $>3$  giorni ciascuna) nell'anno precedente;
- 3) *riacutizzazioni gravi*, definite come almeno un ricovero, un ricovero in unità di terapia intensiva o la necessità di ventilazione meccanica nell'anno precedente;
- 4) *limitazione del flusso aereo*, cioè volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) minore dell'80% del predetto nonostante adeguata terapia con broncodilatatori.

I pazienti che non soddisfano i criteri per l'asma non controllata, ma la cui asma peggiora con la riduzione dei corticosteroidi sistemici, risultano anch'essi classificabili come asmatici gravi non controllati.

Quando la diagnosi di asma grave non controllata viene confermata attraverso gli steps sopracitati la patologia prevede un alto grado di rischio futuro sia per la patologia stessa, sia per gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati per controllarla, in particolare i corticosteroidi sistemici.

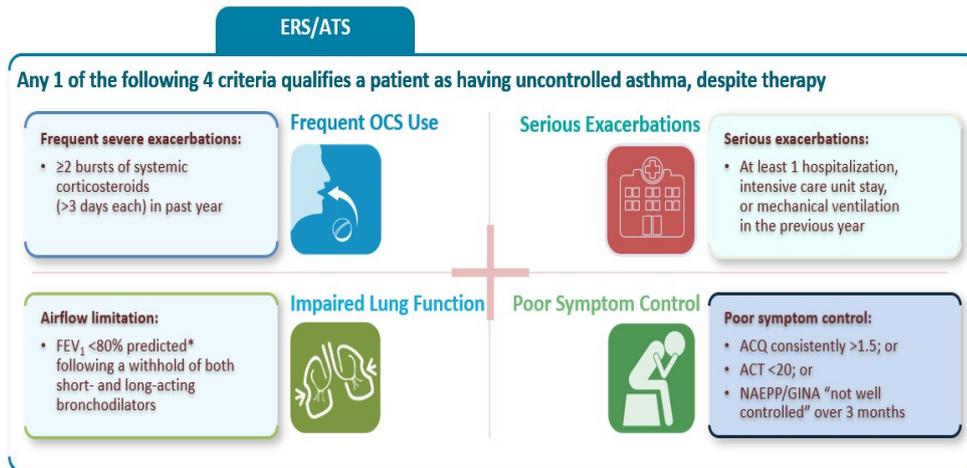


Figura 2. Criteri che definiscono le caratteristiche di un paziente con asma non controllato nonostante la terapia secondo le linee guida ATS/ERS.

Una differente visione della definizione della patologia grave viene fornita dalle linee guida internazionali Global Initiative for Asthma (GINA), secondo le quali l'asma severa si caratterizza per scarso controllo dei sintomi, sia diurni che notturni e difficilmente gestibili con la terapia, il quale provoca riacutizzazioni gravi, almeno due volte l'anno, con utilizzo di corticosteroidi orali e, nei casi più gravi, con necessità di ospedalizzazione.

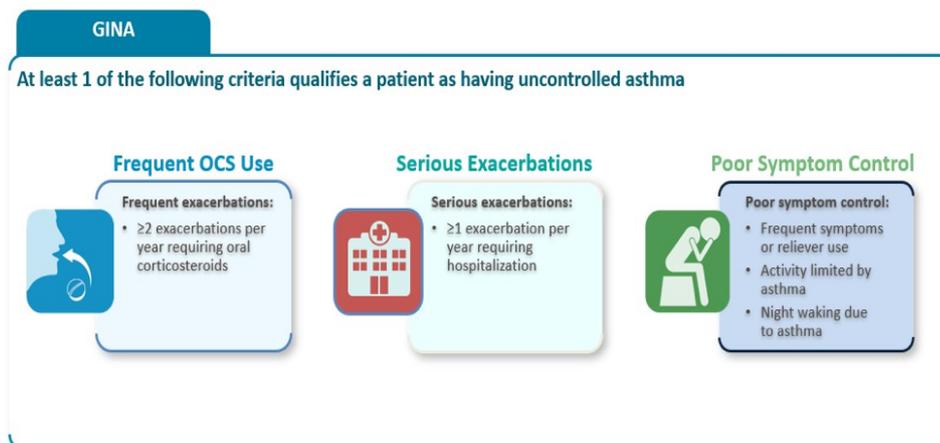


Figura 3. Criteri che definiscono le caratteristiche di un paziente con asma non controllato nonostante la terapia secondo le linee guida GINA.

La prevalenza dell'asma grave manca di una stima univoca, studi epidemiologici dimostrano che si manifesta nel 3-10% delle persone affette da asma.<sup>[8]</sup>

Le differenze in termini di campioni di popolazione, definizioni e metodologia che caratterizzano i rapporti pubblicati possono spiegare tale variabilità.

D'altra parte, l'asma grave, in particolare quando difficile da controllare, è indubbiamente responsabile del maggior peso della malattia in termini sia sociali che economici.

In effetti, le caratteristiche tipiche della patologia grave, sebbene risultino frequenti anche nei primi stadi di malattia, sono gli alti numeri di esacerbazioni, i ricoveri al pronto soccorso e quelli ordinari, e infine la compromissione della qualità della vita complessiva.<sup>[9]</sup>

## 1.6 TERAPIA: TRATTAMENTO PRIMA DEI BIOLOGICI

La terapia dell'asma include strategie farmacologiche e non farmacologiche, e presuppone un'accurata valutazione del paziente alla diagnosi, sia in termini di definizione del livello di gravità che di identificazione dei diversi fenotipi. Lo step di terapia da cui si decide di iniziare il trattamento dipende dal livello di gravità dell'asma al momento della prima osservazione, in seguito il paziente va rivalutato periodicamente con l'obiettivo di determinare se il controllo dei sintomi sia stato raggiunto e se il paziente sia stato aderente al piano di trattamento.

Ad ogni visita il paziente dovrebbe essere valutato clinicamente e se possibile anche funzionalmente, adeguando il livello di terapia sia in step-up che in step-down, fino al raggiungimento del controllo.

Il processo di aggiustamento del livello di terapia è quindi un processo dinamico, che deve portare a definire la terapia farmacologica minima che permetta il miglior risultato possibile.

Le Linee Guida GINA 2021<sup>[1]</sup> identificano 2 proposte terapeutiche da seguire, ognuna composta da 5 step, per ottenere il controllo della malattia.

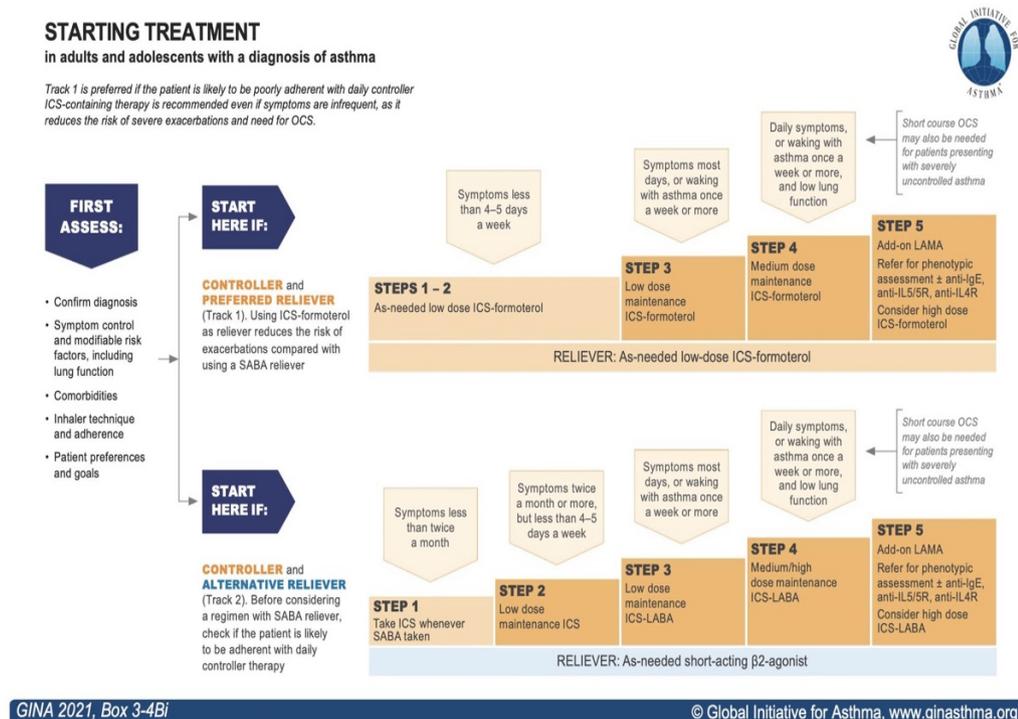


Figura 4. Step della terapia con le due possibili proposte secondo le GINA 2021.<sup>[1]</sup>

Nella prima proposta il farmaco al bisogno è rappresentato da *ICS-formoterolo a basso dosaggio*, il cui utilizzo riduce il rischio di gravi riacutizzazioni rispetto al protocollo terapeutico con SABA utilizzato storicamente come farmaco all'occorrenza.

Con questo approccio:

- quando un paziente in qualsiasi fase del trattamento presenta sintomi di asma, utilizza ICS-formoterolo a basso dosaggio in un singolo inalatore per alleviare i sintomi addizionandolo a qualsiasi step terapeutico previsto;

- gli step 1-2, di cui fanno parte i pazienti con sintomi occasionali <4-5 volte alla settimana e di modesta entità, o indotti solo da specifici e ben conosciuti fattori scatenanti, non contemplano l'uso regolare di farmaci per il controllo dell'asma, raccomandando l'uso di ICS-formoterolo solamente per il sollievo dei sintomi;
- negli step 3-4, i pazienti assumono ICS-formoterolo come trattamento quotidiano regolare a dosi crescenti in base alla fase della malattia;
- nello step 5 si aggiunge il LAMA, rappresentato dal tiotropio, alla terapia con ICS-formoterolo ad alti dosaggi; inoltre, in riferimento all'andamento clinico e al fenotipo del paziente si può considerare l'utilizzo di farmaci biologici.

La seconda proposta terapeutica può essere utilizzata nel caso in cui la prima non sia effettuabile o sia rifiutata dal paziente stesso e presenta come farmaco al bisogno il *SABA*:

- lo step 1 prevede l'utilizzo di ICS-SABA al bisogno in un inalatore combinato o con l'ICS preso subito dopo il SABA;
- lo step 2 prevede l'utilizzo quotidiano di basse dosi di ICS a cui si può aggiungere l'utilizzo di SABA al bisogno;
- negli step 3-4 viene utilizzata una terapia quotidiana di ICS-LABA a dosaggio incrementale a cui può sempre essere aggiunto un SABA qualora i sintomi non fossero controllati. Prima di aumentare la terapia, bisogna verificare che il mancato controllo dei sintomi sia effettivamente dovuto a terapia non sufficiente e non alla presenza di

problematiche comuni come tecnica inalatoria errata, scarsa aderenza alla terapia, esposizioni ambientali e presenza di comorbidità non in trattamento che peggiorano i sintomi asmatici;

- nello step 5 si aggiunge il LAMA, rappresentato dal tiotropio, alla terapia con ICS-formoterolo ad alti dosaggi; inoltre, in riferimento all'andamento clinico e al fenotipo del paziente si può considerare l'utilizzo di farmaci biologici.

Concetto cardine per entrambe le proposte terapeutiche è rappresentato dal fatto che i corticosteroidi sistemici per uso regolare dovrebbero essere inseriti per ultimi, e possibilmente limitati a brevi periodi, per i noti effetti collaterali.<sup>[1]</sup>

## 2. MEPOLIZUMAB

### 2.1 EFFICACIA E SICUREZZA: DAI TRIAL CLINICI AL REAL LIFE

Mepolizumab (MEP) è un anticorpo monoclonale IgG1k murino umanizzato avente come target la catena alfa dell'interleuchina (IL) 5 e pertanto impedisce il suo legame al recettore dell'IL-5 a (IL-5Ra), espresso principalmente sulla superficie di eosinofili e basofili, inattivando di conseguenza la differenziazione, l'attivazione e la crescita degli eosinofili.<sup>[10]</sup>

La dose approvata di MEP, nel caso della terapia dell'asma grave, è di 100 mg ogni 4 settimane con somministrazione sottocutanea. I trials clinici registrativi hanno dimostrato una miglior efficacia del farmaco nei pazienti con una conta di eosinofili > 300 cellule/microL.<sup>[10,11]</sup>

In Italia i criteri di prescrivibilità suggeriti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)<sup>[12]</sup> sono i seguenti:

- diagnosi clinica di asma grave non controllata;
- eosinofili su sangue periferico superiori a 150 cellule/microL al momento della prescrizione e almeno 300 cellule/microL nell'anno precedente.

Il farmaco ha mostrato di avere un impatto sugli eosinofili a livello bronchiale arrivando a una deplezione dose-dipendente degli stessi,<sup>[11,13,14]</sup> mentre non ha presentato effetti sui progenitori degli eosinofili nel sangue o nel midollo osseo. Inoltre, è stato rilevato un riavvio della maturazione fisiologica degli eosinofili circa tre mesi dopo l'interruzione di Mepolizumab, evento che può

spiegare l'infiammazione delle vie aeree veloci e la ricaduta dei sintomi dell'asma nei pazienti che hanno interrotto la terapia. <sup>[13-15]</sup>

I principali risultati, relativi ai trials clinici randomizzati e all'esperienza in real life, concordano sull'importanza del farmaco in due aspetti fondamentali dell'asma grave: la diminuzione delle riacutizzazioni e dell'utilizzo di corticosteroidi sistemici. <sup>[16]</sup>

Nei pazienti trattati è stata osservata la riduzione dal 30% al 50% del numero di riacutizzazioni e la riduzione del 50% della dose di steroidi orali (OCS); <sup>[17, 18]</sup> nello specifico lo *studio SIRIUS* ha riportato una riduzione dell'OCS dal 90% al 100% nel 23% dei pazienti e una riduzione di OCS dal 75% a meno del 90% nel 17% dei pazienti. <sup>[17]</sup>

L'esperienza del MEP nel contesto di real life ha innanzitutto evidenziato le profonde differenze esistenti tra i pazienti trattati nei trial clinici e nella vita reale: il valore basale degli eosinofili dei pazienti reclutati in real life, così come la presenza di rinosinusite cronica con poliposi nasale era mediamente molto più alto rispetto ai trials clinici randomizzati, <sup>[19]</sup> infine i test di funzionalità polmonare dei pazienti trattati con MEP hanno subito in media un miglioramento molto più marcato in real life rispetto a quanto evidenziato nei trial clinici, con un miglioramento del FEV 1 di 200 mL dopo soli sei mesi di terapia. <sup>[20]</sup>

L'efficacia di mepolizumab nel ridurre le riacutizzazioni, la dose giornaliera di OCS e la dipendenza dagli steroidi sistemici è stata dimostrata in real life in uno studio osservazionale di 1 anno condotto su 138 pazienti nel quale sono

stati descritti gli effetti di 12 mesi di somministrazione, già ben descritti negli studi clinici, confermando un confortante profilo di sicurezza.

Tra gli effetti principali osservati si è visto appunto la diminuzione della conta eosinofila nel sangue periferico, delle riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni oltre alla variazione della funzionalità polmonare espressa attraverso il FEV1, come mostrato in figura 5.

In questo studio è stato valutato anche l'effetto del farmaco come possibile risparmiatore dell'uso di OCS e infatti, come mostrato nello studio SIRIUS,<sup>[17]</sup> il MEP potrebbe ridurre la dose giornaliera di OCS (da 10,1 a 2,0 mg / giorno) e, nella maggior parte dei pazienti (72%), è stata ottenuta la completa interruzione.<sup>[21]</sup>

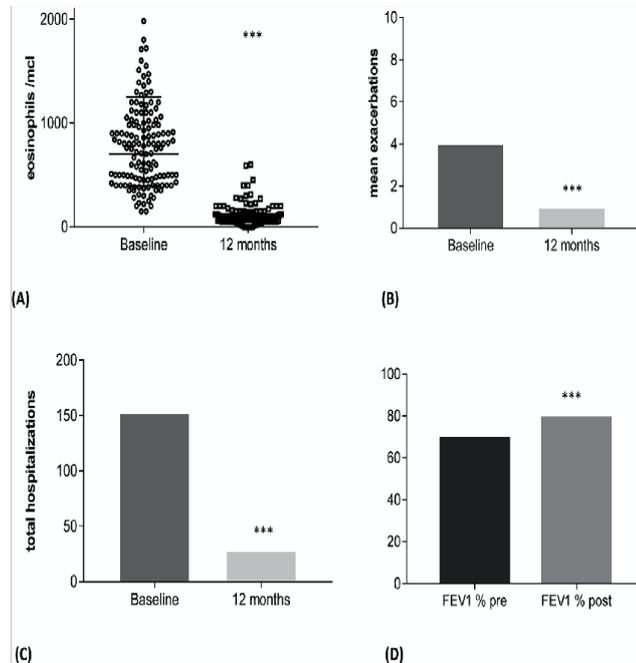


Figura 5. (A) Diminuzione della conta eosinofila nel sangue. (B) Tasso di riacutizzazioni all'inizio e dopo 12 mesi di terapia. (C) Somma totale delle ospedalizzazioni pre e post MEP. (D) Variazione della funzionalità polmonare espresso attraverso il FEV1.<sup>[21]</sup>

Inoltre, l'esperienza di real-life ha consentito di osservare l'effetto di mepolizumab su pazienti precedentemente trattati con altri farmaci biologici, in particolare omalizumab: questa valutazione è stata descritta più volte in diversi studi clinici quali l'*OSMO*, nel quale è stato raggiunto l'end-point primario ovvero la modifica del Questionario per il controllo dell'asma (ACQ-5) confermando un effetto positivo del mepolizumab sulla Quality of Life dei pazienti trattati. <sup>[22]</sup>

A conferma di quanto osservato nello studio *OSMO* vi è il risultato di uno studio osservazionale della durata di 1 anno, condotto su 27 pazienti precedentemente trattati con omalizumab e passati a mepolizumab a causa della scarsa efficacia del farmaco anti-IgE, nel quale è stato dimostrato una importante riduzione delle riacutizzazioni e dell'assunzione di OCS, rispettivamente dell'81% in merito alle riacutizzazioni, dell'82% per i ricoveri e del 70% a riguardo del numero di pazienti dipendenti da OCS. <sup>[23]</sup>

I pazienti reclutati in real life hanno quindi confermato o addirittura migliorato i risultati degli studi clinici in termini di efficacia e di sicurezza.

### 3. FARMACOECONOMIA

#### 3.1 DEFINIZIONE E APPLICAZIONE NELL'ASMA

La farmacoeconomia è l'insieme dei metodi applicati alla valutazione economica dei trattamenti farmacologici, risulta essere uno strumento che consente di operare delle scelte utilizzando dei criteri espliciti e razionali.

Si pone come obiettivo di determinare il miglior risultato possibile in termini di salute con le risorse disponibili mettendo a confronto i costi e le conseguenze/benefici di una o più scelte alternative, viene quindi definita come l'interazione fra valutazione clinica e valutazione economica. <sup>[24]</sup>

Sebbene presente in una piccola parte di soggetti affetti da asma, dal 3 al 10%,<sup>[8]</sup> l'asma grave è responsabile da sola di circa il 50% dei costi diretti e indiretti complessivi della malattia, <sup>[25]</sup> infatti, ha un impatto sociale sostanziale e un onere socioeconomico non trascurabile, dovuto alla necessità di una terapia cronica massimale, alle riacutizzazioni che possono richiedere visite non programmate e ricoveri ospedalieri, alla compromissione della qualità della vita ed agli effetti collaterali correlati alla terapia corticosteroidica orale a lungo termine. <sup>[26]</sup>

Come emerge dal database del Severe Asthma Network Italy (SANI), registro nazionale dell'asma grave, circa il 62% dei pazienti con asma grave sono trattati cronicamente con corticosteroidi orali, <sup>[27]</sup> ed è noto che questo tipo di trattamento, spesso indispensabile, rappresenta contemporaneamente un

grosso problema per via degli effetti collaterali di una terapia prolungata nel tempo. <sup>[28, 29]</sup>

I principali eventi avversi correlati all'uso di corticosteroidi sistemici sono: ipertensione, osteoporosi e fratture ossee, cataratta e glaucoma, diabete mellito, infezioni respiratorie, ridotta velocità di crescita nei bambini e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Al fondamentale aspetto clinico, se ne lega anche uno di tipo farmacoeconomico. Infatti, sebbene non siano molti gli studi che abbiano analizzato l'impatto, in termini di costi, degli eventi avversi correlati ai corticosteroidi nell'asma, è risultato che il costo annuale, legato a tali farmaci vari da circa 600€ nei pazienti lievi a circa 5000€ nei pazienti più gravi. <sup>[30,31]</sup>

Secondo quanto riportato da *Canonica et Al.* nello studio “*Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: a pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry*” il costo annuale totale per paziente, associato a comorbilità croniche dovute all'uso di OCS, è stato stimato a 1957,50 € per la coorte con asma grave, quasi il doppio rispetto alla popolazione non asmatica e più del 30% rispetto alla popolazione con asma moderata (1350,96 €). <sup>[32]</sup>

Il costo è stato determinato dalla maggiore prevalenza di eventi avversi correlati all'OCS nella coorte di asma grave, considerando la correlazione tra l'uso intensivo regolare della terapia steroidea sistemica e l'insorgenza della malattia e il conseguente impatto sui costi.

Proprio il costo annuo totale degli eventi avversi correlati all'OCS è risultato essere di 242,7 milioni di euro per gli asmatici gravi, con una spesa incrementale di circa 110,6 milioni di euro e 75,2 milioni di euro, rispettivamente, in confronto alla popolazione non asmatica e con asma moderata.

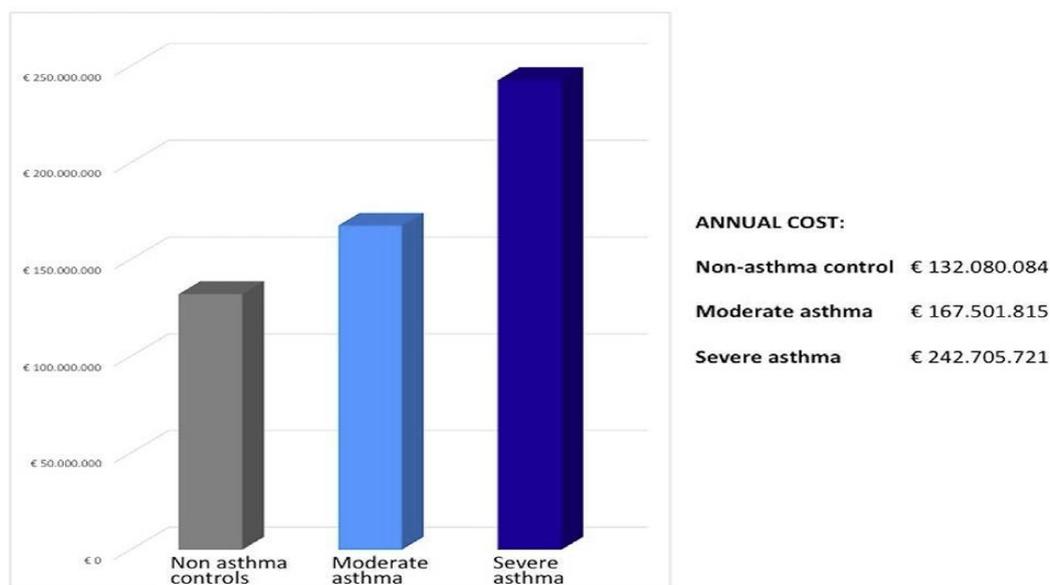


Figura 6. Costo annuale relative agli eventi avversi dovuti alla terapia corticosteroidica sistemica nella popolazione target secondo lo studio di Canonica et Al.<sup>[32]</sup>

Sempre dallo stesso studio, analizzando la gestione delle cinque più comuni patologie correlate all'uso cronico di OCS (diabete di tipo 2, obesità, fratture, glaucoma e malattia renale cronica) si è calcolato un incremento dei costi annuo totale pari a 92,7 milioni di euro nella popolazione con asma grave.

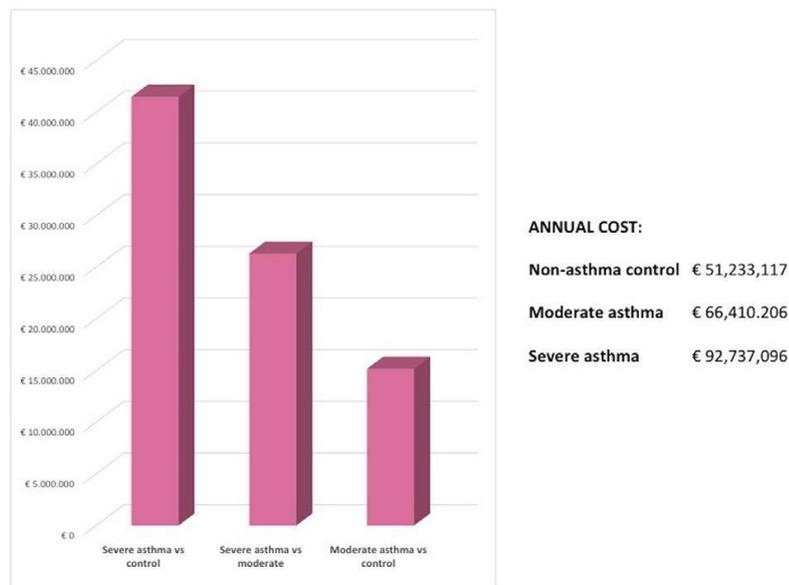


Figura 7. Costi annuali relativi agli eventi avversi principali della terapia corticosteroidica sistemica secondo Canonica et Al.<sup>[32]</sup>

Risulta quindi evidente come l'utilizzo prolungato nel tempo del trattamento steroideo sistemico contribuisca in larga parte all'onere economico della patologia asmatica grave.

Come già precedentemente evidenziato il trattamento con corticosteroidi orali (OCS) nell'asma, secondo le linee guida internazionali GINA, deve essere riservato ai pazienti che, nonostante siano in trattamento con alte dosi di ICS + secondo controller, rimangono non controllati, oppure a coloro i quali vanno incontro riacutizzazioni acute richiedendo un breve ciclo di terapia.

Resta quindi valida l'indicazione di utilizzare il più basso dosaggio di OCS come trattamento di seconda scelta dopo aver considerato la possibilità di utilizzare agenti biologici come gli anticorpi monoclonali anti-IgE o anti-IL5.

## 4. STUDIO FARMACOECONOMICO

### IN REAL LIFE

#### 4.1 OBIETTIVO

L'asma severa, della quale soffrono una percentuale variabile dal 3 al 10 % dei pazienti asmatici, <sup>181</sup> è gravata da frequenti esacerbazioni, che spesso portano i pazienti all'ospedalizzazione e all'utilizzo esagerato di corticosteroidi orali (OCS) che, quando protratto per lunghi periodi, risulta essere correlato all'insorgenza di dipendenza nei pazienti e al presentarsi di numerosi effetti collaterali.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare, in un contesto di real life, l'efficacia di Mepolizumab (MEP), anticorpo umanizzato antagonista dell'interleuchina – 5 (IL-5), secondo due punti di vista diversi ma allo stesso tempo legati fra loro: dal punto di vista clinico per quanto concerne la diminuzione delle riacutizzazioni, delle ospedalizzazioni e dell'uso di corticosteroide sistemico in pazienti asmatici gravi; dal punto di vista farmaco-economico per quel che riguarda l'effetto sulla variazione dei costi diretti ed indiretti della malattia asmatica grave.

Gli *endpoint* principali dello studio sono appunto rappresentati dalla variazione dei costi diretti ed indiretti medi per paziente e dalla variazione delle riacutizzazioni, dell'utilizzo di OCS al bisogno e della dose nei pazienti steroide-dipendenti, attuando un confronto tra il periodo precedente e quello successivo al trattamento con MEP.

## 4.2 MATERIALI E METODI

### **Pazienti**

Nello studio sono stati arruolati pazienti di età superiore ai 18 anni, seguiti in 8 centri specializzati nella cura dell'asma grave in Italia, afferenti al registro Nazionale "Severe Asthma Network Italy - SANI" (Genova, Torino – 2 centri, Reggio Emilia, Milano Humanitas, Verona, Pietra Ligure, Brescia), che hanno ricevuto il trattamento con MEP (1 dose da 100 mg sottocute ogni 4 settimane) per poi essere seguiti nel follow-up per 12 mesi.

Il periodo di osservazione è stato tra il 2 maggio 2017 e il 31 dicembre 2018.

Nessun paziente è stato scartato o si è ritirato dallo studio.

La diagnosi di asma è stata fatta clinicamente e confermata funzionalmente con un test di broncodilatazione / provocazione documentata. Inoltre, ogni paziente è stato studiato, al fine di una miglior fenotipizzazione, tramite la valutazione dell'ossido nitrico frazionato esalato (FeNO) e la conta degli eosinofili su sangue periferico; il controllo della malattia è stato valutato mediante l'*asthma control test* (ACT).

Per quanto riguarda la diagnosi di asma grave, tutti i pazienti soddisfacevano i criteri secondo le linee guida dell'American Thoracic Society e della European Respiratory Society (ATS/ERS);<sup>[6]</sup> in relazione alla prescrivibilità del Mepolizumab sono stati seguiti i criteri suggeriti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).<sup>[12]</sup>

In particolare, era richiesta una conta eosinofila di almeno 300 cell/microL nell'anno precedente al trattamento con MEP e di un numero superiore alle 150 cell/microL al momento dell'inizio della terapia sottocutanea con MEP.

Le informazioni cliniche sono state raccolte mensilmente durante il periodo relativo ai 12 mesi di osservazione dei pazienti, durante il trattamento, e gli stessi dati sono stati successivamente analizzati retrospettivamente.

In merito ai dati relativi al periodo precedente al trattamento (pre-MEP), la raccolta è avvenuta attraverso una accurata anamnesi, ove non ravvisato in cartella clinica.

I principali parametri valutati includevano: dose giornaliera media OCS, numero di riacutizzazioni/ospedalizzazioni, comorbilità e numero annuo di giornate lavorative perse a causa della malattia, dati di funzionalità respiratoria, controllo della malattia tramite Asthma Control Test – ACT e conta eosinofila.

Per l'analisi degli esiti clinici, i tassi di esacerbazione e ospedalizzazione sono stati definiti come il numero di eventi diviso per gli anni-persona di follow-up (prima e dopo 1 anno di trattamento con MEP).

La durata della degenza in ospedale è stata definita, per ogni episodio, come il numero di giorni di assistenza diretta al paziente, al minimo un giorno, dal ricovero alla dimissione.

Il costo totale del consumo di risorse, delle terapie farmacologiche e della perdita di produttività sono stati calcolati sia nel periodo prima che dopo un anno di trattamento per stimare l'impatto dovuto all'introduzione di MEP.

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato per il trattamento dei dati personali e per l'analisi degli stessi al fine di effettuare ricerca, nell'ambito del registro SANI.

### **Analisi statistica**

Le variabili categoriche sono state espresse come numero e percentuale, quelle continue sono state invece descritte utilizzandone la mediana e l'intervallo interquartile (IQR), se i valori sono distribuiti normalmente (la normalità è stata testata utilizzando il *test di Shapiro-Wilk*) sono state riportate anche la media e la deviazione standard (SD).

Per testare la differenza tra periodo pre e post trattamento con MEP è stato utilizzato il *test esatto di Fisher* per le variabili categoriche, il *test di Wilcoxon* per quelle continue ed il *test di Poisson* per i tassi.

Al fine di quantificare la concordanza tra la terapia con ICS/LABA prima e dopo l'introduzione di MEP, è stato utilizzato come test il *kappa di Cohen*.

### **Valutazione farmaco-economica**

L'impatto dell'introduzione di MEP in terapia è stato fatto considerando la somministrazione al dosaggio standard di una fiala da 100 mg ogni 28 giorni. Il costo per ogni fiala è stato calcolato secondo il prezzo franco di fabbrica, <sup>[33]</sup> applicando lo sconto obbligatorio (riduzione del 5%) ed il prezzo soggetto a riduzioni negoziate tra azienda farmaceutica, unità sanitarie locali e unità ospedaliera. <sup>[34]</sup>

Il costo per la terapia corticosteroidica orale (OCS), corticosteroidica inalatoria combinata ad agonisti beta2-selettivi a lunga durata d'azione (ICS/LABA), antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA), anti-leucotrieni è stato calcolato utilizzando il prezzo di riferimento stabilito mediante negoziazione per ogni confezione di prodotto <sup>[35]</sup> e per la posologia specifica per ogni paziente come è stato riportato nella Tabella 1.

**Tabella 1. Prezzo dei medicinali considerati nell'analisi**

<b>Categoria</b>	<b>Principio attivo</b>	<b>Formato</b>	<b>Prezzo</b>
<b>ICS/LABA</b>	beclometasone/formoterolo	Formodual (100/6mcg) 120 puff	€ 52.48
		Foster (100/6 mcg) 120 puff	€ 52.48
		Inuver (100/6 mcg) 120 puff	€ 52.48
		Formodual (200/6 mcg) 120 puff	€ 52.48
		Foster (200/6 mcg) 120 puff	€ 52.48
	budesonide/formoterolo	Assieme (160/4.5 mcg) 120 puff	€ 62.51
		Duoresp spiromax (160/4.5 mcg) 120 puff	€ 49.85
		Fobuler (160/4.5 mcg) 120 puff	€ 46.84
		Gibiter (160/4.5 mcg) 120 puff	€ 46.84
		Sinestic turbohaler (160/4.5 mcg) 120 puff	€ 62.41
		Symbicort (160/4.5 mcg) 120 puff	€ 62.41
		Duoresp spiromax (320/9 mcg) 60 puff	€ 49.85
		Fobuler (320/9 mcg) 60 puff	€ 46.84
		Gibiter (320/9 mcg) 60 puff	€ 46.84
		Sinestic turbohaler (320/9 mcg) 60 puff	€ 62.41
		Symbicort (320/9 mcg) 60 puff	€ 62.41
		Duoresp spiromax (320/9 mcg) 60 puff	€ 49.85
		budesonide/formoterolo	Fobuler (320/9 mcg) 60 puff
	Gibiter (320/9 mcg) 60 puff		€ 46.84
	Sinestic turbohaler (320/9 mcg) 60 puff		€ 62.41
	Symbicort (320/9 mcg) 60 puff		€ 62.41
	fluticasone/formoterolo	Abriff (250/10 mcg) 120 puff	€ 73.98
		Flutiformo (250/10 mcg) 120 puff	€ 73.98
	fluticasone/salmeterolo	Airsus (125/25 mcg) 120 puff	€ 37.00
		Aliflus (125/25 mcg) 120 puff	€ 41.50
		S&F DOC (125/25 mcg) 120 puff	€ 37.00
		Seretide (125/25 mcg) 120 puff	€ 41.50
Serzyl (125/25 mcg) 120 puff		€ 39.50	

<b>ICS/LABA</b>	fluticasone/salmeterolo	Airsus (250/25 mcg) 120 puff	€ 49.00
		Aliflus (250/25 mcg) 120 puff	€ 53.60
		S&F DOC (250/25 mcg) 120 puff	€ 49.00
		Seretide (250/25 mcg) 120 puff	€ 53.50
		Serzyl (250/25 mcg) 120 puff	€ 53.30
		Aerivio spiromax (500/50 mcg) 60	€ 52.35
		Aliflus diskus (500/50 mcg) 60 puff	€ 64.63
		Flusalio (500/50 mcg) 60 puff	€ 53.87
		Rolenium (500/50 mcg) 60 puff	€ 53.87
		Seretide (500/50 mcg) 60 puff	€ 35.25
		Seretide diskus (500/50 mcg) 60 puff	€ 64.63
	fluticasone/vilanterolo	Relvar ellipta (184/22 mcg) 30 puff	€ 52.12
		Revinty ellipta (184/22 mcg) 30 puff	€ 52.12
<b>OCS</b>	prednisone	10 compresse, 5 mg	€ 1.26
		20 compresse, 5 mg	€ 2.54
		10 compresse, 25 mg	€ 4.58
<b>LAMA</b>	tiotropio	Spiriva Respimat 30 dosi, 2.5 mcg	€ 48.78
<b>Antileucotrieni</b>	montelukast	28 compresse, 10 mg	€ 14.50
<b>Terapia MRGE*</b>	esomeprazolo	28 compresse, 20 mg	€ 8.42
		28 compresse, 40 mg	€ 10.92
	lansoprazolo	28 compresse, 15 mg	€ 6.72
		28 compresse, 30 mg	€ 10.75
	omeprazolo	28 compresse, 10 mg	€ 4.64
		28 compresse, 20 mg	€ 8.45
	pantoprazolo	28 compresse, 20 mg	€ 5.92
		28 compresse, 40 mg	€ 10.94
	ranitidina	20 compresse, 300 mg	€ 7.42

\*4 settimane alla massima dose seguite da una terapia di mantenimento a metà della dose massima (non è stata pianificata una dose di carico per la ranitidina).

L'uso di OCS è stato espresso, per ogni paziente, come dosi equivalenti di prednisone, indipendentemente dal farmaco assunto; quindi, è stato considerato solo il costo del prednisone, al fine di standardizzare il farmaco a seconda di quanto già accade nei trials clinici registrativi.

Il costo della terapia per la malattia da reflusso gastroesofageo è stato calcolato in base al trattamento specifico riportato nel database considerando quattro settimane in fase acuta alla dose massima seguite da una terapia di mantenimento con metà della dose di partenza.

Per le riacutizzazioni che non necessitavano di ricovero è stata applicata la tariffa di 300 € per la visita al pronto soccorso, secondo quanto osservabile dalla delibera regionale Ligure,<sup>[36]</sup> escludendo ulteriori farmaci poiché tutti i pazienti erano già stati trattati con OCS.

Il costo per ogni ricovero è stato stimato in 1939,18 €, calcolato secondo le tariffe del *Diagnosis Related Group* (DRG) 96 (Bronchite e asma, >17 anni con complicanze) e 97 (Bronchite e asma, >17 anni senza complicazioni), ponderate per il numero di ricoveri ospedalieri (sia ordinari che day-hospital) in Italia.<sup>[37]</sup>

Ogni giorno perso a causa della malattia è stato valutato utilizzando il costo del lavoro retribuito e non retribuito (come attività domestiche, cura dei familiari e di altri, volontariato), specifico per età e sesso<sup>[38]</sup> aggiornato al 2017.<sup>[39]</sup>

Per i pazienti che al momento dello studio non avevano un lavoro stabile, come studenti, pensionati o disoccupati, è stata moltiplicata la durata totale della degenza ospedaliera per il costo del lavoro non retribuito.

### 4.3 RISULTATI

Nello studio sono stati arruolati 106 pazienti: 46 uomini (43,4%) e 60 donne (56,6%), di età media 57,4 anni (DS = 10,56; mediana 58, IQR: 52,25-65).

Tutti i pazienti sono stati inclusi nell'analisi e nessuno è stato escluso a causa della mancanza di dati o della scarsa risposta clinica al farmaco.

Durante il periodo di osservazione nessun paziente si è ritirato dal trattamento.

Il confronto tra i periodi pre e post MEP per tutti gli outcome clinici considerati nell'analisi è dettagliato nella Tabella 2.

L'introduzione di MEP ha mostrato un beneficio clinico, riducendo significativamente sia la percentuale di pazienti trattati con OCS dal 79.2% al 31.1% (OR = 0.12, 95% CI 0,06 – 0,231), sia il consumo medio giornaliero di OCS in pazienti steroide dipendenti (-4,73 mg, 95% CI -7,13 – -2,24).

Il tasso annuo di riacutizzazione è diminuito da 4,09 eventi nel periodo pre-MEP, a 0,77 nell'anno successivo al trattamento con MEP (RR = 0.189; IC 95% 0,148 – 0,24); in entrambi i periodi, le riacutizzazioni per cui non è stato necessario il ricovero hanno rappresentato circa il 90% di tutti gli eventi.

Per quanto riguarda la degenza ospedaliera media, in caso di ricovero, è risultata più lunga nel periodo post-MEP (mediana pre = 5.5 vs mediana post = 7.0 giorni).

Infine, in merito alle giornate lavorative perse per via dei sintomi della malattia, nel periodo post-MEP, i pazienti trattati con il farmaco biologico hanno ottenuto una riduzione media di 11,87 giorni (IC 95% -16,87–7,64),

rispetto al periodo precedente al trattamento, passando da una media di 15 (SD 10-23.5) a 4 (SD 2-6.25) giorni persi all'anno.

**Tabella 2. Confronto delle varianti considerate nel periodo pre e post terapia con MEP.**

	<b>Pre MEP</b>	<b>Post MEP</b>	<b>Post vs pre</b>	<b>p-value</b>
<b>Pazienti dipendenti da OCS, N (%)</b>	84 (79.2%)	33 (31.1%)	OR = 0.12 (0.06–0.231)	< 0.0001
<b>Dose giornaliera OCS, mg</b>	10 (5 – 13.75)	5 (5 – 10)	Delta = -4.73 (-7.13 – -2.24)	0.0002
<b>Tasso di ricadute totali (eventi per PY)</b>	4.085	0.774	RR = 0.189 (0.148 – 0.24)	< 0.0001
<b>Ospedalizzazione non necessaria</b>	3.699	0.717	RR = 0.194 (0.15 – 0.248)	< 0.0001
<b>Ospedalizzazione necessaria</b>	0.387	0.057	RR = 0.146 (0.051 – 0.347)	< 0.0001
<b>Durata del ricovero per evento (giorni)</b>	5.5 (3 – 8)	7 (6 – 10)	Delta = 1.41 (-2.65 – 10.06)	0.61
<b>Pazienti che hanno perso giornate di lavoro, N (%)</b>	67 (63.2%)	32 (31.2%)	OR = 0.253 (0.136 – 0.463)	< 0.0001
<b>Giornate di lavoro perse</b>	15 (10 - 23.5)	4 (2 – 6.25)	Delta = -11.87 (-16.87 – -7.64)	< 0.0001

Per quel che riguarda la prevalenza delle comorbidità tipiche della patologia asmatica non sono state invece osservate differenze significative nel confronto tra il periodo precedente al trattamento e il post MEP (Tabella 3).

**Tabella 3. Confronto delle principali comorbidità prima e dopo il MEP**

	<b>Pre MEP</b>	<b>Post MEP</b>	<b>OR post vs pre</b>	<b>p-value</b>
<b>Rinite, N (%)</b>	74 (69.8%)	69 (65.1%)	0.807 (0.435 – 1.493)	0.5578
<b>Poliposi, N (%)</b>	65 (61.3%)	61 (57.5%)	0.856 (0.476 – 1.535)	0.6749
<b>MRGE, N (%)</b>	35 (33.0%)	31 (29.2%)	0.839 (0.449 – 1.564)	0.6565
<b>Dermatite, N (%)</b>	4 (3.8%)	4 (3.8%)	1 (0.181 – 5.523)	> 0.9999

L'analisi dei costi diretti ed indiretti, visibile nella tabella 4, ha permesso di individuare alcuni punti in cui è stato possibile verificare una variazione tra prima e dopo l'introduzione di MEP in terapia.

Escludendo il costo del MEP il risparmio totale medio per paziente, a seguito del trattamento biologico, è stato di 2469€, che corrisponde ad una riduzione relativa del 61,8%. La maggior parte della quota risparmiata è risultata essere ascrivibile alla riduzione delle riacutizzazioni (-1529€), seguita da una diminuzione della perdita di produttività dovuta alla malattia (-812€). In merito alla terapia farmacologica è stata riscontrata una diminuzione di 128€. Includendo il trattamento con MEP, il costo totale ammonta a 12.975€ per paziente, corrispondente a un costo incrementale (post vs pre) di 8979€.

**Tabella 4. Costo annuo totale prima e dopo il MEP.**

	<b>Pre MEP</b>	<b>Post MEP</b>	<b>Post vs pre</b>
<b>Terapia farmacologica</b>	1163 € (1087 – 1239)	1035 € (952 – 1117)	-128 € (-239 – -17)
<b>ICS/LABA</b>	706 € (676 – 737)	696 € (645 – 747)	-10 € (-69 – 49)
<b>OCS</b>	75 € (63 – 87)	20 € (13 – 27)	-55 € (-69 – -41)
<b>LAMA</b>	280 € (223 – 338)	258 € (201 – 315)	-22 € (-103 – 58)
<b>Antileucotrieni</b>	78 € (58 – 98)	40 € (24 – 56)	-38 € (-63 – -13)
<b>MRGE</b>	24 € (16 – 31)	21 € (14 – 29)	-2 € (-13 – 8)
<b>Gestione delle riacutizzazioni</b>	1859 € (1561 – 2158)	331 € (210 – 451)	-1529 € (-1850 – -1208)
<b>Ospedalizzazione non necessaria</b>	1109 € (959 – 1260)	221 € (150 – 291)	-889 € (-1065 – -723)
<b>Ospedalizzazione necessaria</b>	750 € (505 – 995)	110 € (9 – 211)	-640 € (-904 – -376)
<b>Perdita di produttività</b>	974 € (724 – 1224)	162 € (84 – 239)	-812 € (-1074 – -551)
<b>Lavoro retribuito</b>	598 € (437 – 759)	97 € (51 – 144)	-500 € (-668 – -333)
<b>Lavoro non retribuito</b>	376 € (265 – 487)	64 € (30 – 99)	-312 € (-428 – -196)
<b>Costo totale (MEP escluso)</b>	3996 € (3517 – 4476)	1527 € (1312 – 1743)	-2469 € (-2993 – -1945)
<b>Costo totale (MEP incluso)</b>	3996 € (3517 – 4476)	12975 € (12759 – 13191)	8979 € (8455 – 9503)

#### 4.4 DISCUSSIONE

Dall'analisi dei risultati descritti, utilizzando i dati prospettivi e retrospettivi raccolti in un contesto real-life, il ciclo di somministrazione di 1 anno di MEP nell'asma eosinofila grave ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il tasso di esacerbazione, la dose di corticosteroidi orali assunti dai pazienti e la percentuale di soggetti steroidi dipendenti, a conferma di quanto precedentemente dimostrato in studi randomizzati controllati <sup>[11,17,18]</sup> e in studi in un contesto real-life. <sup>[19,21]</sup>

In particolare, nello studio è stata osservata una riduzione dell'81% (RR = 0.189, 0.148 - 0.24,  $p < 0.0001$ ) per quel che riguarda le riacutizzazioni della malattia e una diminuzione dal 79 % al 31 % (OR = 0.12, 0.06 - 0.231,  $p < 0.0001$ ) del numero di pazienti dipendenti da OCS.

La riduzione delle esacerbazioni, in soggetti trattati con mepolizumab, conferma quanto già evidenziato nella real life e nei trials clinici, cioè che nei soggetti adeguatamente selezionati, quelli con un'inflammatione di tipo T2 con ipereosinofilia, il farmaco è in grado di ridurre gli episodi acuti di malattia e riesce a garantire un buon controllo dei sintomi quotidiani.

Inoltre, secondo elemento di cruciale importanza nell'ambito delle terapie biologiche è la capacità del farmaco di permettere un risparmio di corticosteroide sistemico.

Nella coorte di pazienti analizzata, tra coloro i quali persisteva la necessità di un mantenimento del trattamento steroideo, è stata osservata una riduzione media della dose di 4,73 mg di prednisone (CI -7.13 – -2.24;  $p = 0,0002$ ).

Quanto emerso va a confermare ciò che è già stato descritto in precedenza dallo studio di *Pelaia et Al.* <sup>[40]</sup> dove veniva dimostrata, anche in questo caso, la capacità di MEP nel ridurre sia la dipendenza da steroide che la dose giornaliera assunta nei pazienti che mantenevano la terapia.

Dati analoghi sono stati dimostrati in una coorte di pazienti più numerosa, osservando per 12 mesi un campione di 138 pazienti, nello studio di *Bagnasco et Al.* “*One year of mepolizumab. Efficacy and safety in real-life in Italy.*” <sup>[21]</sup>

I dati emersi dallo studio hanno inoltre confermato anche l'efficacia del farmaco nell'aumentare il controllo della malattia, migliorando l'ACT degli stessi.

L'efficacia del farmaco nella riduzione delle esacerbazioni, delle ospedalizzazioni e della dose quotidiana di corticosteroide sistemico, oltre ad un aspetto meramente clinico, risulta rilevante anche in termini di farmacoeconomia.

Nella parte introduttiva si è già discusso riguardo a quanto un paziente con asma grave sia gravoso in termini di costi, diversi studi hanno infatti evidenziato come, sebbene si tratti di una piccola parte di tutti i pazienti con asma, quelli gravi assorbano ben più della metà dei costi totali. <sup>[25,26]</sup>

L'analisi effettuata sulla coorte di pazienti dello studio ha permesso di evidenziare un costo medio annuo totale per paziente prima del MEP di 3996€, dove la gestione delle riacutizzazioni ha giocato un ruolo cruciale con la spesa di 1859€, corrispondente al 46,5% del costo totale.

La gestione delle riacutizzazioni ha incluso non solo i costi diretti legati alla gestione della patologia, come farmaci, visite specialistiche ed in alcuni casi il ricovero, ma anche quelli indiretti relativi alle giornate di lavoro perse, alla riduzione della produttività sul lavoro, alla perdita in termini economici di attività non direttamente remunerative (es. volontariato), stimati, in questa analisi, in una media di 974€ all'anno per ciascun paziente.

Con l'introduzione in terapia del MEP è stato possibile ridurre di oltre l'80% sia i costi diretti di gestione delle riacutizzazioni, limitandone sensibilmente il numero, sia i costi indiretti, diminuendo le giornate lavorative ed improduttive perse, sia incidendo sulla terapia domiciliare inalatoria, permettendo di ridurre, in parte, quanto assunto dai pazienti (11%).

Il conseguente risparmio sui costi per paziente trattato con MEP, non considerando il costo del MEP, è stato di 2469€ (95% CI 1945 - 2993), di cui il 62% attribuibile alla riduzione delle riacutizzazioni e dei ricoveri e il 33% ai costi indiretti di aumento della produttività.

Questo risparmio rappresenta circa il 22% dell'investimento iniziale per la terapia annuale con MEP, pertanto, la sola introduzione del farmaco è in grado di finanziarsi per una quota pari quasi ad un quarto del costo totale annuo.

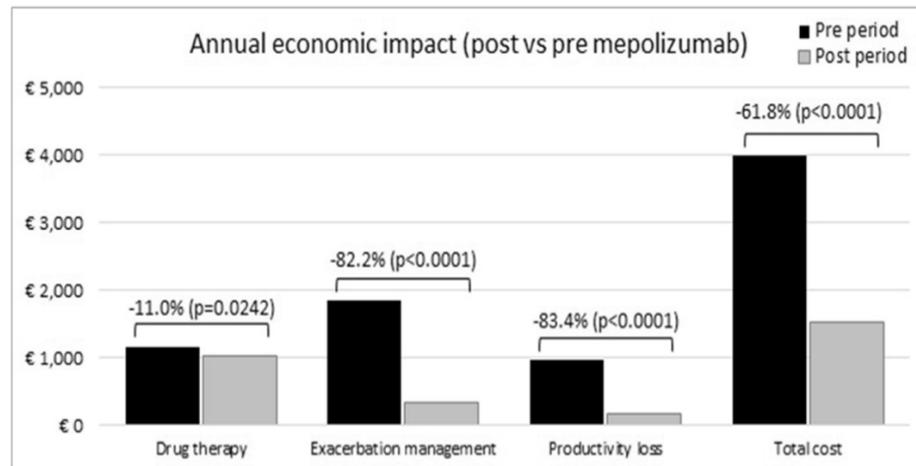


Figura 8. Riduzione del costo annuale per paziente dopo l'introduzione del MEP (escluso il costo del MEP stesso)

In secondo luogo, risulta importante osservare come la capacità del Mepolizumab di ridurre la terapia cronica con OCS assuma un ruolo rilevante nel risparmio di un farmaco che è provato aumenti il rischio di sviluppare complicanze a lungo termine, indipendentemente dalla dose somministrata.<sup>[41]</sup>

Lo studio di *Curtis et Al.* ha esaminato l'uso di OCS da parte dei pazienti, di cui il 12% aveva asma, e gli eventi avversi segnalati dai pazienti. Gli autori hanno mostrato che la percentuale di pazienti che riportano gli effetti collaterali dell'OCS come "fastidiosi" o "molto fastidiosi" aumenta con l'aumento della dose cumulativa. Il trattamento regolare con 5 mg di prednisolone equivalente al giorno per 1 anno ha comportato un aumento degli eventi avversi del 40% per problemi di umore, del 45% per problemi di sonno, del 40% per lividi cutanei e del 60% per aumento di peso, e in vari altri eventi avversi come cataratta (10%), glicemia alta (5%) e fratture ossee (10%). Se la dose giornaliera saliva a 12,5 mg, la frequenza degli eventi

avversi, come problemi di umore (55%), problemi di sonno (60%), aumento di peso (75%), cataratta (15%) e fratture ossee (15%), erano ancora più alti. Si è concluso che la prevalenza di otto eventi avversi associati ai corticosteroidi comunemente attribuiti e auto-riferiti era significativamente associata all'aumento della dose media di corticosteroidi in modo dose-dipendente. <sup>[42]</sup>

Lo studio di *Lefebvre et Al.* ha mostrato una significativa relazione dose-risposta riscontrata per gli effetti collaterali nei pazienti con asma grave che hanno ricevuto OCS. Le infezioni, così come le complicanze gastrointestinali, ossee e muscolari, cardiovascolari, metaboliche, psichiatriche e oculari erano significativamente più frequenti nei pazienti con asma che ricevevano un trattamento OCS di > 6 mg/die rispetto ai pazienti che ricevevano <6 mg/die. I pazienti trattati con >12 mg/die hanno mostrato lo stesso pattern di quelli trattati con 6-12 mg/die, ma nella maggior parte dei casi con un rischio numericamente più elevato di complicanze correlate all'OCS. <sup>[43]</sup>

L'uso dell'OCS, quindi, ha importanti conseguenze a lungo termine, sia dal punto di vista clinico che da quello farmaco-economico, e sebbene i farmaci steroidei siano di per sé economici, il costo associato alla morbidità indotta da questi farmaci rappresenta un costo non immediatamente visibile ma molto importante, soprattutto nei pazienti esposti al sovraccarico di questi farmaci. Rispetto a una percentuale piuttosto elevata di pazienti steroidei dipendenti (79%), prima dell'introduzione di MEP, con una media giornaliera dosaggio

di 10 +/- 8,44 mg di prednisone, il costo medio per questa terapia era di 75 €, ridotto a 20 € dopo 12 mesi di terapia.

In questo caso l'analisi dei soli dati ad un anno è limitativa per quanto riguarda i benefici economici della riduzione degli steroidi, infatti, analizzando solo i costi diretti, legati a quanto si risparmia in termini di spesa per terapia steroidea, è evidente un risparmio annuo di poco più di 50 € per paziente.

L'effetto di questa analisi, sia dal punto di vista clinico che farmaco-economico, potrebbe essere colto utilizzando una prospettiva più lunga, proiettando i risparmi legati alla gestione delle comorbilità legate al trattamento steroideo continuo considerate nello studio di Curtis et Al.

In una recente analisi costo-efficacia <sup>[44-49]</sup> su una popolazione di adulti con asma grave non controllata e infiammazione eosinofila si è evidenziato che l'aggiunta di MEP al trattamento OCS standard ha comportato un costo incrementale per riacutizzazione evitato di \$ 24.626 con un beneficio clinico di 23,96 esacerbazioni evitate per paziente e 1,53 anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) guadagnati. Tuttavia, mentre la compensazione dei costi era superiore a \$ 18.000, il costo del trattamento è aumentato di circa \$ 600.000. Gli autori hanno concluso che l'aggiunta di MEP riduce i tassi di esacerbazione e migliora la qualità della vita, ma il suo valore è fortemente influenzato dalla capacità di identificare i responder e continuare il trattamento solo per coloro che rispondono.

Il riuscire a individuare i soggetti maggiormente propensi a essere ottimi responder alla terapia biologica resta una delle grandi sfide ancora aperte per l'ambiente pneumologico, infatti pur disponendo di ottimi ausili diagnostici non esiste ancora un esame e nemmeno un cut-off di valori biologici per individuare chi potrebbe beneficiare maggiormente del MEP.

Il vantaggio principale di questo studio è il contesto real-life in cui è stato svolto, con dati retrospettivi e prospettici, e non utilizzando modelli matematici farmacoeconomici.

Il limite principale è il piccolo campione, dovuto al fatto che l'asma eosinofila grave, ammissibile al trattamento MEP è una malattia rara di per sé.

Nel complesso, il risparmio economico del farmaco, in un contesto di real-life in un'osservazione limitata nel tempo (12 mesi), si è potuto riscontrare principalmente nella riduzione dei costi di riacutizzazione e ospedalizzazione, e anche nei costi indiretti come la perdita di giornate lavorative e risparmi in attività lavorative non retribuite.

Si possono prevedere quindi ulteriori risparmi economici a lungo termine se il farmaco mantiene la sua efficacia stabile negli anni.

Inoltre, essendo in grado di trattare i pazienti prima di lunghi periodi di assunzione di OCS, potrebbe essere possibile un risparmio nella genesi e nella gestione delle comorbidità derivanti dal loro utilizzo, un altro profitto clinico ed economico.

## 5. CONCLUSIONI

In conclusione, i risultati qui descritti hanno mostrato che il ciclo di somministrazione di 1 anno di MEP nell'asma grave è in grado di ridurre il tasso di esacerbazione, la dose di OCS assunta dai pazienti e la percentuale di soggetti steroidi dipendenti.

L'effetto del farmaco nel ridurre le riacutizzazioni e nel controllare la malattia è risultato quindi rilevante anche in termini di farmacoeconomia, riducendo il costo annuo totale per paziente del 46.5%.

Nel complesso, il risparmio economico del farmaco, in un contesto di vita reale e in un'osservazione limitata nel tempo (12 mesi), si è potuto riscontrare principalmente nella riduzione dei costi di riacutizzazione e ospedalizzazione, e anche nei costi indiretti come la perdita di giornate lavorative e risparmi in attività lavorative non retribuite.

La sola introduzione del farmaco è stata, quindi, in grado di finanziarsi per una quota superiore al 22% del costo totale annuo, quota che se analizziamo l'effetto di lungo periodo, legato alla riduzione della necessità di assumere OCS e, successivamente, le comorbidità inferiori ad essa associate, può verosimilmente aumentare.

A lungo termine, si può presumere che, se il farmaco mantiene la sua efficacia stabile negli anni, si registreranno ulteriori risparmi economici.

Inoltre, essendo in grado di trattare i pazienti prima di sottoporli a lunghi periodi di assunzione di OCS, potrebbe essere possibile un risparmio nella genesi delle comorbidità, un altro profitto clinico ed economico.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. GINA 2021[Internet], disponibile su: <https://ginasthma.org>
2. T. To, S. Stanojevic, G. Moores, A.S. Gershon, E.D. Bateman, A.A. Cruz, et al., Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey, *BMC Public Health* 12 (2012 Mar 19) 204.
3. GINA 2017 [Internet], disponibile su: <https://ginasthma.org/2017-gina>
4. Beasley R., The burden of asthma with specific reference to the United States, *J Allergy Clin Immunol.* 2002 May;109(5 Suppl): S482–9.
5. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C., Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th edition, Edra Masson, 2nd Volume, 15th Chapter.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373.
7. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012.

8. N. Drick, B. Seeliger, T. Welte, J. Fuge, H. Suhling, Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma - clinical efficacy and possible criteria for treatment response, *BMC Pulm. Med.* 18 (1) (2018 Jul 18) 119.
9. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2015;70:376–8.
10. Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT, et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3137–44.
11. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842):651–9.
12. AIFA[Internet], disponibile su: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>
13. Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):714–9
14. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):199–204

15. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):921–3.
16. Hillas G, Fouka E, Papaioannou AI. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev Respir Med* 2020;23:1–13.
17. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.
18. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371: 1198–207.
19. Bagnasco D, Milanese M, Rolla G, et al. The North-Western Italian experience && with anti IL-5 therapy and comparison with regulatory trials. *World Allergy Organ J* 2018; 11:34.
20. Bruno S, Gianna C, Elena B, et al. Mepolizumab effectiveness on small airway obstruction, corticosteroid sparing and maintenance therapy step-down in real life. *Pulm Pharmacol Ther* 2020;61:101899.

21. Bagnasco D, Caminati M, Menzella F, et al. One year of mepolizumab. Efficacy and safety in real-life in Italy. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 58:101836.
22. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019; 74:1716 – 1726.
23. Bagnasco D, Menzella F, Caminati M, et al. Efficacy of mepolizumab in patients with previous omalizumab treatment failure: real-life observation. *Allergy* 2019; 74(12):2539–41.
24. Ravasio R., ABC di farmacoconomia, *Pharmastar*, [Internet], disponibile su: <https://www.pharmastar.it>
25. S.S. Braman, The global burden of asthma, *Chest* 130 (1 Suppl) (2006 Jul)
26. M.E. Hyland, B. Whalley, R.C. Jones, M. Masoli, A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales, *Qual. Life Res.* 24 (3) (2015 Mar) 631–639.
27. Ferrando M, Heffler E, Sirena C, et al. Severe Asthma Network Italy (SANI): first results from a national severe asthma registry. In: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress 2018, Munich*. 26–30 May 2018. Abstract n. 376.
28. Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin.* 2010;43(4):753–768

29. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. *Clin Therapeut.* 2017;39(11): 2216–2229.
30. Tilden D, Makino K, Cottrell S, Needham M. Quantifying the cost and quality of life implications of adverse events associated with long-term oral corticosteroid use. *Value Health.* 2015;18(7):A688.
31. Barry LE, Sweeney J, O'Neill C, Price D, Heaney LG. The cost of systemic corticosteroid-induced morbidity in severe asthma: a health economic analysis. *Respir Res.* 2017;18(1):129.
32. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. 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.
33. Informatory farmaceutico [Internet], disponibile su: [www.codifa.it](http://www.codifa.it)
34. Anagrafica SORESA [Internet], disponibile su: <https://www.soresa.it>
35. Liste di trasparenza farmaci equivalenti [Internet], disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilita>
36. Delibera Liguria [Internet], disponibile: <http://www.asl4.liguria.it>
37. SDO, disponibile su: <http://www.salute.gov.it/portale>
38. Pradelli L, Ghetti G. A general model for the estimation of societal costs of lost production and informal care in Italy. *Farmeconomia Heal Econ Ther pathways.* 2017 Feb 21;18.

39. Harmonized Indices of Consumer Prices. European Commission EuroStat; 2018 [Internet], disponibile su: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/hicp/data/main-tables>
40. Pelaia C, Busceti MT, Solinas S, et al. Real-life evaluation of the clinical, & functional, and hematological effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: results of a single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther* 2018.
41. Molimard M, Buhl R, Niven R, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med* 2010; 104: 1381–1385.
42. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 420–426.
43. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1488–1495.
44. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Assessing the value of mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a cost-effectiveness analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(2):220–225.
45. Llanos JP, Ortega H, Bogart M, et al. Real-world effectiveness of mepolizumab in patients with severe asthma: an examination of exacerbations and costs. *J Asthma Allergy*. 2020;13:77–87.

46. Bermejo I, Stevenson M, Cooper K, et al. Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma: an evidence review Group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(2):131–144.
47. Basu A, Dalal A, Canonica GW, et al. Economic analysis of the phase III MENSA study evaluating mepolizumab for severe asthma with eosinophilic phenotype. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(2):121–131.
48. García-Mochón L, Gil-Sierra MD, Alegre-Del Rey EJ, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M. Economic evaluation and budgetary burden of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma. Evaluación económica y análisis de impacto presupuestario de mepolizumab en asma eosinofílica refractaria grave. *Farm Hosp*. 2019.
49. Ortega H, Hahn B, Tran JN, Bell C, Shams SA, Llanos JP. Disease burden in patients with asthma before initiating biologics: a retrospective cohort database study. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(3):146–153.

## 7. RINGRAZIAMENTI

Prima di tutto vorrei ringraziare il Professor Bagnasco e la Dottoressa Testino per aver avuto la possibilità, anche se solo per un breve periodo, di lavorare al loro fianco; la professionalità, le competenze, la gentilezza e la disponibilità dimostrata sono stati un importante stimolo per impegnarmi al massimo nel percorso che oggi si va a concludere e soprattutto per quello che inizierà a breve.

In questi anni ho avuto la fortuna di incontrare persone splendide con le quali ho condiviso capitoli importanti della mia vita, alcuni molto belli altri meno, ma l'importante è stato averli condivisi con voi, così come voglio condividere con voi questo splendido percorso che non sarebbe stato lo stesso senza il vostro sostegno e il vostro affetto.

Voglio ringraziare i Bogliesi, con i quali ho da sempre la fortuna di condividere un posto magico e nascosto al mondo moderno, Filippo, Luca, Marta, Matteo e Valeria, amici stellari da sempre pronti a dare una mano e a farsi una risata insieme, Gila, Lorenzo, Lorenzo, Marta, Matteo, Veronica e Vittorio, questi sei anni senza di voi sarebbero stati un banale percorso di studio, invece sono stati un bellissimo viaggio ricco di emozioni, risate, affetto e amicizia, Alessandro, Loredana, Marco e Matteo, ogni volta che sono da voi mi sento a casa, e infine Cesare e Elisabetta, mi avete preso per mano e mi avete sostenuto in ogni situazione come se fossi vostro figlio.

Il mio pensiero più grande va però a Laura e Claudio, mi avete cresciuto e mi avete sostenuto in ogni occasione, e se oggi sono circondato da così tante persone che mi vogliono bene lo devo al vostro splendido percorso come genitori; negli occhi di queste persone intravedo il vostro affetto e la vostra ammirazione per ogni traguardo che ho raggiunto e per ogni volta che mi sono rialzato dopo una caduta; negli stessi occhi trovo voi, il mio punto di riferimento che mi accompagnerà sempre.

Infine, voglio ringraziare Mati, ragazza meravigliosa, in questi anni hai dato tutta te stessa per vedermi stare bene, per essere sereno, per strapparmi un sorriso in ogni situazione... voglio solo dirti che ci sei riuscita benissimo, grazie.

A Matilde, Laura e Claudio.

Nicolò