

# The Medical Letter®

## On Drugs and Therapeutics

Publicato da The Medical Letter, Inc., 145 Huguenot, New Rochelle, N.Y. 10801  
Edito in Italia da Medlife - Via Francesco Caracciolo 26, Milano

N. 1613-1614 Ed. USA

Anno L

n. 4

15 febbraio 2021

### IN QUESTO NUMERO

|                                                           |       |
|-----------------------------------------------------------|-------|
| ● FARMACI PER L'ASMA                                      | p. 33 |
| ● Casirivimab e imdevimab per la COVID-19                 | p. 41 |
| ● Baricitinib per la COVID-19                             | p. 42 |
| ● Ofatumumab per la sclerosi multipla                     | p. 43 |
| ● Amisulpride EV per la nausea e il vomito post-operatori | p. 45 |

### FARMACI PER L'ASMA

L'obiettivo del trattamento dell'asma è il controllo dei sintomi, la prevenzione delle riacutizzazioni e il mantenimento della normale funzionalità polmonare.<sup>1,2</sup> La gestione delle riacutizzazioni asmatiche acute al Pronto Soccorso non sarà discussa in questa sede.

#### TABELLE DI QUESTO ARTICOLO

|                                                                                          |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Trattamento dell'asma                                                                    | p. 34 |
| Broncodilatatori a breve durata d'azione per via inalatoria per l'asma                   | p. 35 |
| Corticosteroidi e broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria per l'asma | p. 36 |
| Alcuni altri farmaci per l'asma                                                          | p. 37 |

#### SOLLIEVO DEI SINTOMI ACUTI

**SABA PER VIA INALATORIA** – I beta<sub>2</sub>-agonisti a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria **salbutamolo** e **levosalbutamolo** vengono usati per il rapido sollievo dei sintomi dell'asma. Il loro effetto inizia entro 5 minuti, raggiunge il picco entro 15-60 minuti e dura per 4-6 ore. I SABA non riducono l'infiammazione delle vie aeree e devono essere usati soltanto al bisogno per il sollievo dei sintomi o per la prevenzione della broncocostrizione indotta da esercizio fisico (EIB). I pazienti con asma ben controllato non dovrebbero averne bisogno frequentemente ( $\leq 2$  giorni/settimana). Il salbutamolo racemico e il levosalbutamolo sono paragonabili in termini di sicurezza ed efficacia.

Un nuovo inalatore con idrofluoroalcano (HFA) per la somministrazione di **adrenalina** (non disponibile in commercio in Italia) è stato approvato negli Stati Uniti come farmaco da banco (OTC) per il sollievo temporaneo dei sintomi lievi dell'asma intermittente nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Ha un costo inferiore rispetto agli inalatori con obbligo di prescrizione, ma l'uso dell'adrenalina per via inalatoria per l'autotrattamento dell'asma potrebbe comportare un trattamento tardivo delle riacutizzazioni e una gestione inadeguata dell'asma cronico.

**Effetti avversi** – I SABA per via inalatoria possono causare tremori, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT, iperglicemia, ipopotassiemia e ipomagnesemia, soprattutto se usati a dosi elevate.

**SAMA PER VIA INALATORIA** – La US Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'antimuscarinico a breve durata d'azione (SAMA) per via inalatoria **ipratropio bromuro** per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed è stato utilizzato *off-label* per il sollievo dei sintomi al bisogno nei pazienti asmatici che non sono in grado di tollerare un SABA e in associazione a un SABA per il trattamento della broncocostrizione acuta. I SABA hanno un inizio d'azione più rapido.

**Effetti avversi** – L'ipratropio può causare secchezza della bocca e irritazione faringea.

PRESIDENT: Mark Abramowitz, M.D.; VICE PRESIDENT AND EXECUTIVE EDITOR: Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; VICE PRESIDENT AND EDITOR IN CHIEF: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; ASSOCIATE EDITORS: Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, M.S., Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; CONSULTING EDITORS: Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; CONTRIBUTING EDITORS: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University; MANAGING EDITOR AND DIRECTOR OF CONTENT OPERATIONS: Susie Wong; EDITORIAL ASSISTANT: Karrie Ferrara; FULFILLMENT AND SYSTEMS MANAGER: Cristine Romatowski; EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES: Elaine Reaney-Tomaselli; EXECUTIVE DIRECTOR OF MARKETING AND COMMUNICATIONS: Joanne F. Valentino; INTERIM PUBLISHER: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D. - EDIZIONE IN LINGUA ITALIANA: DIRETTORE RESPONSABILE: Laura Brenna; TRADUZIONE: Landoor, Milano; Stampa: Grafiche Vima Srls - Peschiera Borromeo, Mi - Registrazione: Tribunale di Milano N. 357 del 29.09.1972 - Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n.46) art. 1, comma 1 LOM/M/1172 - (Non contiene pubblicità) - Pubblicazione quindicinale - ISSN 0393-9391.

## RIEPILOGO: FARMACI PER L'ASMA

- I beta<sub>2</sub>-agonisti a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria possono essere utilizzati al bisogno per il sollievo dei sintomi acuti e per prevenire la broncocostrizione indotta da esercizio fisico (EIB).
- Un corticosteroide per via inalatoria (ICS) rappresenta la terapia di mantenimento più efficace per il controllo dell'asma di qualsiasi gravità.
- Il trattamento giornaliero con basse dosi di un ICS elimina l'infiammazione delle vie aeree e riduce i sintomi e le riacutizzazioni. Anche l'utilizzo al bisogno di un ICS a basse dosi più un SABA o di un ICS a basse dosi in associazione al beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione (LABA) formoterolo riduce il rischio di riacutizzazioni.
- Nei pazienti che continuano a manifestare sintomi nonostante l'aderenza al trattamento con ICS e una buona tecnica di inalazione, si raccomanda l'associazione di ICS/LABA più un SABA al bisogno o la terapia SMART (associazione di ICS/formoterolo sia come terapia di mantenimento che al bisogno).
- Nei pazienti con asma non controllato con ICS a dosi medie o alte/LABA, l'aggiunta di un antimuscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) per via inalatoria migliora la funzionalità polmonare.
- Nei pazienti con asma allergico da moderato a grave, l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab ha migliorato il controllo dell'asma.
- Nei pazienti con asma eosinofilo da moderato a grave, l'aggiunta di un anticorpo monoclonale anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab o benralizumab) o dell'anticorpo anti-IL-4 dupilumab ha ridotto le riacutizzazioni e le dosi dei corticosteroidi orali.
- In alcuni pazienti con asma di natura allergica, l'immunoterapia specifica con allergeni può rivelarsi utile.

## TERAPIA DI MANTENIMENTO

**CORTICOSTEROIDI PER VIA INALATORIA** – Un corticosteroide per via inalatoria (ICS) rappresenta la terapia di mantenimento più efficace per il controllo dell'asma di qualsiasi gravità. Nell'ambito di studi randomizzati controllati, i corticosteroidi per via inalatoria sono stati efficaci nel prevenire i sintomi, le riacutizzazioni e i decessi dovuti all'asma. Alle dosi abituali tutti gli ICS sono simili in termini di efficacia. I pazienti con asma ben controllato che interrompono l'utilizzo degli ICS presentano un aumento del rischio di riacutizzazioni. Nei pazienti con asma lieve e scarsa aderenza all'utilizzo regolare di ICS, è stato dimostrato che l'uso di un ICS a basse dosi ogni volta che viene impiegato un SABA (utilizzo *off-label*) riduce il rischio di riacutizzazioni gravi.<sup>3</sup>

**Effetti avversi** – Gli effetti avversi locali degli ICS comprendono candidosi orale (mughetto), disfonia, tosse riflessa e broncospasmo. L'utilizzo di un distanziatore (camera di tenuta munita di valvola) con un inalatore predosato e il risciacquo della bocca dopo l'inalazione possono ridurre tali effetti. La ciclesonide e il beclometasone dipropionato, profarmaci attivati nei polmoni, hanno meno probabilità di causare effetti indesiderati orofaringei e sistemici.<sup>4</sup>

L'utilizzo regolare di dosi medio-basse di ICS può ridurre lievemente la crescita, soprattutto nei pazienti in età pre-puberale. In uno studio, una dose media di budesonide (400 µg/die) per 4-6 anni ha ridotto la statura media adulta di 1,2 cm rispetto al placebo.<sup>5</sup>

Tab. 1. Trattamento dell'asma<sup>1</sup>

| Gravità dell'asma                     | Regime raccomandato <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intermittente di lieve entità</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Preferito                             | SABA al bisogno <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Alternative                           | ICS a basse dosi <sup>4</sup> + SABA al bisogno<br>ICS a basse dosi <sup>4</sup> /formoterolo <sup>5</sup> al bisogno                                                                                                                                                                          |
| <b>Persistente di lieve entità</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Preferito                             | ICS a basse dosi <sup>4</sup> giornalmente + SABA al bisogno<br>ICS a basse dosi <sup>4</sup> + SABA al bisogno<br>ICS a basse dosi <sup>4</sup> /formoterolo <sup>5</sup> al bisogno                                                                                                          |
| Alternative                           | Antileucotriene o teofilina giornalmente + SABA al bisogno                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Persistente di entità moderata</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Preferito                             | ICS a dosi basse o medie <sup>4</sup> /formoterolo <sup>5</sup> giornalmente e al bisogno                                                                                                                                                                                                      |
| Alternative                           | ICS a dosi medie <sup>4</sup> giornalmente + SABA al bisogno<br>ICS a dosi basse o medie <sup>4</sup> /LABA giornalmente + SABA al bisogno<br>ICS a dosi basse o medie <sup>4</sup> + LAMA <sup>6</sup> o antileucotriene o teofilina giornalmente + SABA al bisogno                           |
| <b>Persistente di entità grave</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Preferito                             | ICS a dosi medie o alte <sup>4</sup> /LABA + LAMA <sup>6</sup> giornalmente + SABA <sup>7</sup> al bisogno                                                                                                                                                                                     |
| Alternative                           | ICS a dosi medie o alte <sup>4</sup> /LABA giornalmente + SABA <sup>7</sup> al bisogno<br>ICS a dosi alte <sup>4</sup> + antileucotriene giornalmente + SABA <sup>7</sup> al bisogno<br>ICS a dosi alte <sup>4</sup> /LABA + corticosteroide orale giornalmente + SABA <sup>7</sup> al bisogno |

ICS = corticosteroide per via inalatoria; LABA = beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria; LAMA = antimuscarinico a lunga durata d'azione per via inalatoria; SABA = beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria

1. Adattato da Expert Panel Working Group of the NHLBI. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines. J Allergy Clin Immunol 2020; 146:1217 e Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. (Disponibile all'indirizzo: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Ultimo accesso: 3 dicembre 2020).
2. Per i pazienti di età ≥ 12 anni. Il trattamento deve essere aggiustato in base alla risposta.
3. La monoterapia al bisogno con un SABA non è più raccomandata dalla Global Initiative for Asthma (GINA) per il trattamento dell'asma negli adolescenti e negli adulti per via di un aumento del rischio di riacutizzazioni gravi rispetto al trattamento regolare o al bisogno con un regime contenente ICS.
4. Il dosaggio ideale di un ICS è la dose più bassa che permette di mantenere il controllo dell'asma.
5. Sono disponibili esclusivamente i dati dell'associazione di budesonide a basse dosi/formoterolo in un inalatore a polvere secca (non disponibile negli Stati Uniti).
6. Il LAMA tiotropio in monoterapia e il LAMA umecidinio in associazione all'ICS fluticasone e il LABA vilanterolo in un singolo inalatore sono approvati dalla FDA per la terapia di mantenimento dell'asma.
7. Se l'asma grave continua a essere incontrollato, è possibile aggiungere l'omalizumab nei pazienti con asma allergico e un anticorpo anti-interleuchina (IL)-5 o anti-IL-4 nei soggetti con asma eosinofilo. Quando le altre terapie falliscono, potrebbe essere presa in considerazione la termoplastica bronchiale.

In genere con dosi medio-basse di ICS non si hanno effetti avversi clinicamente rilevanti sulla funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). I pazienti che richiedono un trattamento con dosi elevate di ICS dovrebbero essere monitorati per verificare un'eventuale soppressione dell'asse HPA, variazioni della densità ossea e sviluppo di cataratta o glaucoma.

**LABA PER VIA INALATORIA** – L'aggiunta di un beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione (LABA) per via inalatoria, come il **salmeterolo** o il **formoterolo**, a un ICS migliora la funzionalità polmonare, riduce i sintomi e le

Tab. 2. Broncodilatatori a breve durata d'azione per via inalatoria per l'asma

| Farmaco*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Alcune formulazioni disponibili                                              | Dosaggio abituale nell'adulto                                                                            | Dosaggio abituale nel bambino                                                             | Costo (euro) <sup>1</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Beta<sub>2</sub>-agonisti a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                              |                                                                                                          |                                                                                           |                           |
| Salbutamolo – medicinale equivalente<br><i>Ventolin HFA</i> (GlaxoSmithKline)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | HFA MDI (200 inal/unità) 100 µg/inal<br>HFA MDI (200 inal/unità) 100 µg/inal | 1-8 inal/die PRN<br>fino a 2 inal 4 volte/die                                                            | > 4 anni e < 12 anni: 1-8 inal/die PRN<br>> 4 anni e < 12 anni: fino a 2 inal 4 volte/die | 2,51<br>4,09              |
| <i>Broncovaleas</i> (Valeas)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | HFA MDI (200 inal/unità) 100 µg/inal                                         | 2 inal 3-6 volte/die                                                                                     | fino a 2 inal 3-6 volte/die                                                               | 3,91                      |
| Levosalbutamolo <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                            | 90 µg ogni 4-6 ore PRN <sup>3</sup>                                                                      | > 4 anni: 90 µg ogni 4-6 ore PRN <sup>3</sup>                                             | n.d.                      |
| <b>Antimuscarinico a breve durata d'azione (SAMA) per via inalatoria</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                              |                                                                                                          |                                                                                           |                           |
| Ipratropio <sup>4</sup><br><i>Atem</i> (Promedica)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Soluzione per nebulizzazione <sup>5</sup><br>0,5 mg/2 ml                     | 1 contenitore monodose (0,5 µg) per seduta, 1-2 volte/die, max 4 volte/die                               | 3-14 anni: mezzo contenitore monodose per seduta, 1-2 volte/die, max 3 volte/die          | 14,94                     |
| <b>Associazione per via inalatoria di un beta<sub>2</sub>-agonista a breve durata d'azione e un antimuscarinico a breve durata d'azione</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                              |                                                                                                          |                                                                                           |                           |
| Salbutamolo/ipratropio <sup>4</sup> – medicinale equivalente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Soluzione per nebulizzazione<br>187,5 µg/37,5 µg/ml (una goccia)             | 5 gocce/2 ml di acqua distillata o soluzione fisiologica sterile, nebulizzare per 10-15 minuti bid o tid | Dosi proporzionalmente ridotte                                                            | 6,80 <sup>6</sup>         |
| <i>Almeida</i> (I.B.N. Savio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Soluzione per nebulizzazione<br>187,5 µg/37,5 µg/ml (una goccia)             | 5 gocce/2 ml di acqua distillata o soluzione fisiologica sterile, nebulizzare per 10-15 minuti bid o tid | Dosi proporzionalmente ridotte                                                            | 6,80 <sup>6</sup>         |
| <i>Biwind</i> (Valeas)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Soluzione per nebulizzazione<br>187,5 µg/37,5 µg/ml (una goccia)             | 5 gocce/2 ml di acqua distillata o soluzione fisiologica sterile, nebulizzare per 10-15 minuti bid o tid | Dosi proporzionalmente ridotte                                                            | 9,79 <sup>7</sup>         |
| HFA = idrofluoroalcani; inal = inalazione; MDI = inalatore predosato<br>*Possono essere disponibili altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi.<br>1. Costo al pubblico per un trattamento di 30 giorni al dosaggio per adulti più basso indicato in tabella. Per i beta <sub>2</sub> -agonisti a breve durata d'azione, il costo è per 200 inalazioni.<br>2. Farmaco non disponibile in commercio in Italia.<br>3. I dosaggi indicati in tabella sono quelli in vigore negli USA.<br>4. Non approvato dalla FDA per l'uso nell'asma. In Italia <i>Atem</i> , <i>Almeida</i> e <i>Biwind</i> sono approvati per il trattamento dell'asma bronchiale, della BPCO con componente asmatica.<br>5. Le soluzioni per nebulizzazione possono essere usate nei pazienti molto giovani o molto anziani o nei pazienti che non riescono a utilizzare aerosol pressurizzati. È richiesto più tempo per la somministrazione e il dispositivo erogatore può non essere portatile.<br>6. Costo di un flacone da 15 ml.<br>7. Costo di una confezione da 30 flaconcini da 0,5 ml. |                                                                              |                                                                                                          |                                                                                           |                           |

riacutizzazioni e riduce il ricorso all'uso dei SABA come farmaci di soccorso.

L'associazione di un ICS a basse dosi e formoterolo può essere utilizzata al bisogno (*off-label*) al posto della terapia di mantenimento giornaliera con un ICS in monoterapia. L'insorgenza d'azione del formoterolo è paragonabile a quella del salbutamolo ed è più rapida di quella del salmeterolo. Quattro studi clinici randomizzati della durata di 52 settimane condotti su un totale di oltre 9500 pazienti di età pari o superiore a 12 anni hanno valutato l'efficacia dell'associazione di **budesonide/formoterolo al bisogno** (in un inalatore a polvere secca; non disponibile negli Stati Uniti) per il trattamento dell'asma lieve o moderato. L'associazione di budesonide/formoterolo al bisogno ha dimostrato un'efficacia almeno pari a quella della terapia di mantenimento con la budesonide più un SABA al bisogno nella prevenzione delle riacutizzazioni gravi, ma si è rivelata meno efficace nel controllo dei sintomi dell'asma. L'esposizione ai corticosteroidi è stata ridotta in maniera significativa con la terapia al bisogno rispetto a quella di mantenimento.<sup>6-9</sup>

Da una metanalisi di studi clinici randomizzati che hanno coinvolto oltre 22.000 pazienti con asma persistente è emerso che l'utilizzo dell'associazione di **budesonide/formoterolo sia come terapia di mantenimento che al bisogno (SMART, Single Maintenance And Reliever Therapy)** riduce il rischio di riacutizzazioni dell'asma rispetto all'uso di un ICS con o senza un LABA come terapia di mantenimento e un SABA come terapia al bisogno.<sup>10</sup>

**Effetti avversi** – I LABA possono causare tremori, iperglicemia, ipopotassiemia, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti cardiaci. La monoterapia con LABA aumenta il rischio di morte correlata all'asma ed è pertanto controindicata. Nel dicembre del 2017, l'avvertenza speciale in merito all'aumento del rischio di ricovero e di morte correlati all'asma è stata eliminata dalle schede tecniche dei prodotti di associazione ICS/LABA perché gli studi di sicurezza richiesti dalla FDA, che hanno messo a confronto un'associazione ICS/LABA e un ICS in monoterapia in oltre 41.000 adulti e bambini con asma persistente, hanno riscontrato che l'uso dell'associazione non era collegato a un aumento del rischio di eventi avversi seri correlati all'asma.<sup>11-13</sup>

Tab. 3. Corticosteroidi e broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria per l'asma

| Farmaco*                                                                                                                                                        | Alcune formulazioni disponibili                                                                                  | Dosaggio abituale nell'adulto                          | Dosaggio abituale nel bambino                                                                                               | Costo (euro) <sup>1</sup>                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Corticosteroidi per via inalatoria (ICS)</b>                                                                                                                 |                                                                                                                  |                                                        |                                                                                                                             |                                            |
| Beclometasone dipropionato medicinale equivalente<br><i>Clenil Jet</i> (Chiesi Farmaceutici)                                                                    | Sospensione per nebulizzazione <sup>2</sup><br>800 µg/2 ml<br>HFA MDI (200 inal/unità)<br>250 µg/inal            | 800-1600 µg bid <sup>3</sup><br><br>2 inal bid         | < 11 anni: 400-800 µg bid <sup>3</sup><br>≥ 12 anni: 800-1600 µg bid <sup>3</sup><br>Non raccomandato per l'uso pediatrico  | 26,31<br>4,09<br>8,36<br>35,07             |
| <i>Clenil Aerosol</i> (Chiesi Farmaceutici)                                                                                                                     | Sospensione per nebulizzazione <sup>2</sup><br>800 µg/2 ml                                                       | 800-1600 µg bid <sup>3</sup>                           | < 11 anni: 400-800 µg bid <sup>3</sup><br>≥ 12 anni: 800-1600 µg bid <sup>3</sup>                                           |                                            |
| Budesonide – medicinale equivalente<br><i>Pulmaxan</i> (AstraZeneca)                                                                                            | Sospensione per nebulizzazione <sup>2</sup><br>0,25, 0,5 mg/2 ml                                                 | 0,5-2 mg/die                                           | ≥ 6 mesi: 0,25-1,00 mg/die<br>≥ 12 anni: 0,5-2 mg/die                                                                       | 22,67 <sup>4</sup><br>23,67 <sup>4</sup>   |
| <i>Pulmaxan Turbohaler</i> (AstraZeneca)                                                                                                                        | DPI (50, 100, 200 inal/unità)<br>100, 200, 400 µg/inal                                                           | 200 µg 2-4 volte/die                                   | ≥ 6 anni: 100 µg bid                                                                                                        | 10,88                                      |
| Ciclesonide<br><i>Alvesco</i> (Simesa)                                                                                                                          | HFA MDI (60 inal/unità)<br>80, 160 µg/inal                                                                       | 80-320 µg bid <sup>3</sup>                             | ≥ 12 anni: 80-320 µg bid <sup>3</sup>                                                                                       | 30,95                                      |
| Fluticasone furoato <sup>5</sup>                                                                                                                                | -                                                                                                                | 100-200 µg una volta/die <sup>6</sup>                  | 5-11 anni: 50 µg una volta/die <sup>6</sup>                                                                                 | n.d.                                       |
| Fluticasone propionato<br><i>Fluspiral Diskus</i> (A. Menarini)                                                                                                 | DPI (60 inal/unità)<br>100, 250, 500 µg/inal                                                                     | 100 µg bid <sup>7</sup>                                | > 4 anni: 50 µg bid <sup>7</sup>                                                                                            | 15,60                                      |
| <i>Flixotide</i> (GlaxoSmithKline)                                                                                                                              | HFA MDI (120 inal/unità)<br>50, 125, 250 µg/inal                                                                 | 100 µg bid <sup>7</sup>                                | > 4 anni: 50 µg bid <sup>7</sup>                                                                                            | 15,57                                      |
| Mometasone furoato<br><i>Asmanex</i> (MSD)                                                                                                                      | DPI (30, 60 inal/unità)<br>200-400 µg/inal                                                                       | 200-400 µg bid <sup>7</sup>                            | ≥ 12 anni: 200-400 µg bid <sup>7</sup>                                                                                      | 29,79                                      |
| <b>Beta<sub>2</sub>-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) per via inalatoria*</b>                                                                             |                                                                                                                  |                                                        |                                                                                                                             |                                            |
| Formoterolo – medicinale equivalente<br><i>Atimos</i> (Chiesi Farmaceutici)                                                                                     | DPI (60 inal/unità)<br>12 µg/inal<br>HFA MDI (100 inal/unità) 12 µg/inal                                         | 1-2 inal bid<br><br>1-2 inal bid                       | ≥ 6 anni: 1-2 inal bid<br>≥ 6 anni: 1-2 inal bid                                                                            | 17,64<br>31,36                             |
| Salmeterolo –<br><i>Serevent Diskus</i> (GlaxoSmithKline)                                                                                                       | DPI (60 inal/unità)<br>50 µg/inal                                                                                | 50 µg bid                                              | ≥ 4 anni: 50 µg bid                                                                                                         | 33,44                                      |
| <i>Salmeterol</i> (A. Menarini)                                                                                                                                 | DPI (60 inal/unità)<br>50 µg/inal                                                                                | 50 µg bid                                              | ≥ 4 anni: 50 µg bid                                                                                                         | 32,70                                      |
| <b>Associazioni di un corticosteroide per via inalatoria e un beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione</b>                                             |                                                                                                                  |                                                        |                                                                                                                             |                                            |
| Budesonide/formoterolo<br><i>Symbicort Turbohaler</i> (AstraZeneca)                                                                                             | DPI (60, 120 inal/unità)<br>320/9,0 µg/inal, 160/4,5 µg/inal                                                     | 1-2 inal bid <sup>7,9</sup>                            | 6-11 anni: 2 inal (80/4,5 µg) bid <sup>7,9</sup><br>≥ 12 anni: 1-2 inal bid <sup>7,9</sup>                                  | 30,58 <sup>10</sup>                        |
| Fluticasone furoato/vilanterolo<br><i>Relvar Ellipta</i> (GlaxoSmithKline)                                                                                      | DPI (30 inal/unità)<br>92, 184 µg/22 µg/inal                                                                     | 1 inal una volta/die <sup>7</sup>                      | ≥ 12 anni: 1 inal una volta/die <sup>7</sup>                                                                                | 52,12                                      |
| Fluticasone propionato/salmeterolo medicinale equivalente<br><i>Seretide</i> (GlaxoSmithKline)                                                                  | HFA MDI (120 inal/unità)<br>50, 125, 250 µg/25 µg/inal<br>HFA MDI (120 inal/unità)<br>50, 125, 250 µg/25 µg/inal | 2 inal bid <sup>7</sup><br><br>2 inal bid <sup>7</sup> | ≥ 12 anni: 2 inal bid <sup>7</sup><br>≥ 4-11 anni: 2 inal (50/25 µg) bid <sup>7</sup><br>≥ 12 anni: 2 inal bid <sup>7</sup> | 26,20 <sup>11</sup><br>35,25 <sup>11</sup> |
| <i>Seretide Diskus</i> (GlaxoSmithKline)                                                                                                                        | DPI (60 inal/unità)<br>100, 250, 500 µg/50 µg/inal                                                               | inal bid <sup>7</sup>                                  | ≥ 4-11 anni: 1 inal (100/50 µg) bid <sup>7</sup><br>≥ 12 anni: 1 inal bid <sup>7</sup>                                      | 35,25 <sup>12</sup>                        |
| Mometasone/formoterolo <sup>13</sup>                                                                                                                            | -                                                                                                                | 2 inal (100 o 200 µg/5 µg) bid <sup>6,7,9</sup>        | 5-11 anni: 2 inal (50 µg/5 µg) bid <sup>6,9</sup>                                                                           | n.d.                                       |
| <b>Antimuscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) per via inalatoria</b>                                                                                        |                                                                                                                  |                                                        |                                                                                                                             |                                            |
| Tiotropio<br><i>Spiriva Respimat</i> (Boehringer Ingelheim)                                                                                                     | ISI (60 inal/unità)<br>2,5 µg/inal                                                                               | 2 inal una volta/die                                   | -                                                                                                                           | 48,78                                      |
| <b>Associazione di un corticosteroide, un antimuscarinico a lunga durata d'azione e un beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria</b> |                                                                                                                  |                                                        |                                                                                                                             |                                            |
| Fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo<br><i>Trelegy Ellipta</i> (GlaxoSmithKline) <sup>14</sup>                                                           | DPI (30 inal/unità)<br>92 µg/55 µg/22 µg/inal                                                                    | 1 inal una volta/die <sup>6</sup>                      | -                                                                                                                           | n.d.                                       |

DPI = inalatore a polvere secca; HFA = idrofluoroalcani; inal = inalazione; ISI = inalatore spray (fine nebulizzazione); MDI = inalatore predosato

\*Possono essere disponibili altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi.

1. Costo al pubblico per un trattamento di 30 giorni al dosaggio per adulti più basso indicato in tabella.

2. Le sospensioni per nebulizzazione possono essere usate per i pazienti molto giovani o molto anziani o per i pazienti che non riescono a utilizzare aerosol pressurizzati.

3. La dose indicata si basa sulla frequenza e sulla gravità dei sintomi e/o su precedenti terapie utilizzate per l'asma. Si veda il foglietto illustrativo.

4. Costo di 20 contenitori monodose da 2 ml (sospensione da 0,5 mg/ml).

5. Non approvato in Italia per il trattamento dell'asma in monoterapia.

6. I dosaggi indicati in tabella sono quelli in vigore negli USA.

7. La posologia va adattata al singolo paziente in relazione alla gravità dell'asma e/o alla fase della terapia.

8. Approvato dalla FDA solo per l'uso concomitante con un ICS nei pazienti con asma. L'uso in monoterapia è controindicato.

9. Le linee guida raccomandano inoltre l'utilizzo dell'associazione ICS/formoterolo sia come terapia di mantenimento che al bisogno (evidenze solo per budesonide/formoterolo in un DPI; indicazione non approvata dalla FDA). Il dosaggio di mantenimento è di 1-2 inal una volta/die o bid e per l'uso al bisogno è di 1-2 inal (max 12 inal/die [≥ 12 anni] o 8 inal/die [4-11 anni]) (vedi riferimento bibliografico 1).

10. Il prezzo è calcolato sulla formulazione da 160/4,5 µg.

11. Il prezzo è calcolato sulla formulazione da 50/25 µg.

12. Il prezzo è calcolato sulla formulazione da 100/50 µg.

13. Associazione non disponibile in commercio in Italia.

14. Non approvato in Italia per il trattamento dell'asma.

Tab. 4. Alcuni altri farmaci per l'asma

| Farmaco*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Alcune formulazioni disponibili                                                             | Dosaggio abituale nell'adulto                                                                      | Dosaggio abituale nel bambino                                                                                                          | Costo (euro) <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Antileucotrieni</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                             |                                                                                                    |                                                                                                                                        |                           |
| Montelukast – medicinale equivalente<br><i>Singulair</i> (MSD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | cpr da 10 mg; cpr masticabili da 4, 5 mg;<br>granulato orale da 4 mg                        | 10 mg PO una volta/die<br>alla sera <sup>2,3</sup>                                                 | 6 mesi-14 anni: 4 o 5 mg PO<br>una volta/die alla sera <sup>2,4</sup><br>≥ 15 anni: 10 mg PO una volta/die<br>alla sera <sup>2,3</sup> | 15,54<br>18,75            |
| Zafirlukast <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                           | 20 mg PO bid <sup>2,6</sup>                                                                        | 5-11 anni: 10 mg PO bid <sup>2,6</sup><br>≥ 12 anni: 20 mg PO bid <sup>2,6</sup>                                                       | n.d.                      |
| Zileuton <sup>7</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | -                                                                                           | 600 mg PO qid <sup>2,6</sup>                                                                       | ≥ 12 anni: 600 mg PO qid <sup>2,6</sup>                                                                                                | n.d.                      |
| <b>Anticorpo anti-immunoglobulina E (IgE)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                             |                                                                                                    |                                                                                                                                        |                           |
| Omalizumab<br><i>Xolair</i> (Novartis Farma)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | siringhe preriempite da 75 mg/0,5 ml,<br>150 mg/ml                                          | 150-300 mg SC ogni 4 sett. o<br>225-375 mg SC<br>ogni 2 sett. <sup>8</sup>                         | 6-11 anni: 75-300 mg SC<br>ogni 4 sett. o 225-375 mg ogni 2 sett. <sup>8</sup>                                                         | 550,52 <sup>9</sup>       |
| <b>Anticorpi anti-interleuchina-5 (IL-5) e diretti contro la subunità alfa del recettore dell'IL-5<sup>10</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                             |                                                                                                    |                                                                                                                                        |                           |
| Benralizumab<br><i>Fasenra</i> (AstraZeneca)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | siringhe e penne preriempite da 30 mg/ml                                                    | 30 mg SC ogni 4 sett. x 3 volte,<br>quindi ogni 8 sett.                                            | -                                                                                                                                      | 3632,09 <sup>11</sup>     |
| Mepolizumab<br><i>Nucala</i> (GlaxoSmithKline)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | flaconcini monodose da 100 mg; siringhe<br>e penne preriempite da 100 mg/ml <sup>12</sup>   | 100 mg SC ogni 4 sett.                                                                             | 6-11 anni: 40 mg SC ogni 4 sett.<br>≥ 12 anni: 100 mg SC ogni 4 sett.                                                                  | 1792,47 <sup>11</sup>     |
| Reslizumab<br><i>Cinqaero</i> (Teva Italia) <sup>13</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                                           | 3 mg/kg EV ogni 4 sett.                                                                            | -                                                                                                                                      | n.d.                      |
| <b>Anticorpo diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL-4</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                             |                                                                                                    |                                                                                                                                        |                           |
| Dupilumab<br><i>Dupixent</i> (Sanofi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | siringhe preriempite da 200 mg/1,14 ml,<br>300 mg/2 ml; penne preriempite<br>da 300 ml/2 ml | 400 mg SC quindi 200 mg<br>ogni 2 sett. o 600 mg SC<br>quindi 300 mg ogni 2 sett. <sup>14,15</sup> | ≥ 12 anni: 400 mg SC quindi 200 mg<br>ogni 2 sett.<br>o 600 mg SC quindi 300 mg<br>ogni 2 sett. <sup>14,15</sup>                       | 1906,56 <sup>16</sup>     |
| <b>Teofilina<sup>17</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                             |                                                                                                    |                                                                                                                                        |                           |
| <i>Diffumal</i> (Malesci)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | cpr RM da 200, 350 mg                                                                       | 700 mg PO una volta/die<br>alla sera                                                               | 15-20 kg: 200 mg PO una volta/die<br>20-25 kg: 300 mg PO una volta/die<br>> 25 kg: 400 mg PO una volta/die                             | 9,70                      |
| <i>Theo-dur</i> (Recordati)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | cpr RP da 200, 300 mg                                                                       | 200-300 mg PO bid                                                                                  | 15-20 kg: 100 mg PO bid<br>20-25 kg: 150 mg PO bid<br>> 25 kg: 200 mg PO bid                                                           | 4,62                      |
| RM = a rilascio modificato; RP = a rilascio prolungato<br>*Possono essere disponibili altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi.<br>1. Costo al pubblico per un trattamento di 30 giorni al dosaggio per adulti più basso indicato in tabella.<br>2. Il montelukast va assunto una volta al giorno alla sera, con o senza cibo. Il granulato di montelukast deve essere assunto entro 15 minuti dall'apertura della bustina. Lo zafirlukast va assunto un'ora prima o due ore dopo un pasto. Lo zileuton va assunto nell'ora successiva i pasti del mattino e della sera.<br>3. Per la broncocostrizione indotta da esercizio fisico, la dose è di una compressa da 10 mg per i pazienti di età ≥ 15 anni e di una compressa masticabile da 5 mg per i bambini di età compresa tra i 6 e i 14 anni, che va assunta almeno due ore prima dell'attività fisica.<br>4. Dose per bambini di 6 mesi-2 anni: una bustina di granulato orale da 4 mg; 2-5 anni: una compressa masticabile da 4 mg o una bustina di granulato orale da 4 mg; 6-14 anni: una compressa masticabile da 5 mg.<br>5. Farmaco non disponibile in commercio in Italia: revoca su rinuncia.<br>6. I dosaggi indicati in tabella sono quelli in vigore negli USA.<br>7. Farmaco non disponibile in commercio in Italia.<br>8. La dose dipende dal peso corporeo del paziente e dai livelli sierici totali delle IgE. Consultare il foglio illustrativo per istruzioni specifiche sul dosaggio.<br>9. Costo di una siringa preriempita da 150 mg/1 ml.<br>10. Il mepolizumab e il reslizumab hanno come bersaglio IL-5, mentre il benralizumab è diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL-5.<br>11. Costo di un singolo trattamento.<br>12. Le siringhe e le penne preriempite sono destinate all'uso nei pazienti di età ≥ 12 anni.<br>13. Il farmaco ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'EMA tramite procedura centralizzata, ma non è ancora disponibile in commercio in Italia.<br>14. La dose di carico iniziale viene somministrata sotto forma di due iniezioni in siti differenti.<br>15. La dose per i pazienti con asma dipendente dai corticosteroidi orali o con dermatite atopica comorbide da moderata a grave è di 600 mg SC, seguiti da 300 mg ogni due settimane.<br>16. Costo di due dosi da 200 mg.<br>17. Le formulazioni a rilascio prolungato possono non essere intercambiabili. |                                                                                             |                                                                                                    |                                                                                                                                        |                           |

**LAMA per via inalatoria** – La FDA ha approvato il **tiotropio bromuro**, un antimuscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) per via inalatoria, per la terapia di mantenimento dell'asma nei pazienti di età pari o superiore a 6 anni. Nei pazienti con asma da moderato a grave, l'aggiunta del tiotropio a un ICS migliora la funzionalità polmonare e riduce in misura modesta i sintomi e il

rischio di riacutizzazioni. In uno studio, l'utilizzo di un ICS più un LAMA ha aumentato il rischio di ricovero e di morte correlati all'asma nei pazienti neri, rispetto al trattamento con ICS/LABA.<sup>1,14</sup> L'aggiunta del tiotropio al trattamento con ICS/LABA può migliorare la funzionalità polmonare nei pazienti con asma grave scarsamente controllato e ridurre la necessità dei corticosteroidi orali

come farmaci di soccorso, ma non sembra ridurre il rischio di riacutizzazioni o migliorare i sintomi.<sup>14,15</sup>

Anche altri LAMA per via inalatoria possono essere efficaci nel trattamento dell'asma. L'inalatore a tripla combinazione contenente l'ICS fluticasone furoato, il LAMA **umeclidinio** e il LABA vilanterolo (*Trelegy Ellipta*-Glaxo-SmithKline; *Elebrato Ellipta*-A. Menarini), in precedenza approvato per l'uso nella BPCO, è ora approvato dalla FDA, ma non in Italia, anche per la terapia di mantenimento dell'asma negli adulti. In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, condotto su 2436 adulti con asma non controllato da moderato a grave, l'associazione dei tre farmaci ha migliorato la funzionalità polmonare, ma non ha ridotto in maniera significativa i tassi di riacutizzazioni asmatiche annue rispetto a fluticasone furoato/vilanterolo.<sup>16</sup>

**Effetti avversi** – I LAMA hanno un assorbimento sistemico limitato e sono in genere ben tollerati. Causano comunemente secchezza della bocca. Possono inoltre verificarsi irritazione faringea, incremento della pressione intraoculare e ritenzione urinaria.

**ANTILEUCOTRIENI** – Gli antagonisti dei recettori leucotrienici (LTRA) **montelukast** e **zafirlukast** rappresentano delle alternative al trattamento con ICS a basse dosi per i pazienti che non possono o non desiderano usare un corticosteroide per via inalatoria. Gli antileucotrieni sono meno efficaci degli ICS nel controllo dell'asma. In genere sono anche meno efficaci dei LABA per via inalatoria come terapia aggiuntiva per i pazienti il cui asma non è adeguatamente controllato con un ICS in monoterapia. L'inibitore della 5-lipossigenasi **zileuton** causa un maggior numero di effetti avversi rispetto agli LTRA ed è in genere riservato all'uso come terapia aggiuntiva nell'asma grave.

**Effetti avversi** – Nei pazienti in trattamento con antileucotrieni si sono verificati eventi neuropsichiatrici. La FDA ha fatto inserire un'avvertenza speciale nella scheda tecnica del montelukast poiché durante e dopo il suo utilizzo sono stati segnalati gravi eventi neuropsichiatrici, compresi suicidi effettivi.<sup>17</sup> Sia lo zafirlukast sia (in particolare modo) lo zileuton possono provocare danno epatico potenzialmente letale. Con il montelukast e lo zafirlukast sono stati riportati rari casi di granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), talvolta associati all'interruzione dei corticosteroidi orali.

**TEOFILLINA** – La disponibilità di alternative più sicure ha ridotto in maniera significativa l'impiego della teofillina per l'asma persistente. A volte viene utilizzata nei pazienti il cui asma non è controllato con un ICS e un LABA. Si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni sieriche della teofillina per mantenere livelli di picco tra 10 e 15 µg/ml.

**Effetti avversi** – La teofillina può causare nausea, vomito, nervosismo, cefalea e insonnia, oltre a interagire con molti altri farmaci. A concentrazioni sieriche elevate possono verificarsi ipopotassiemia, iperglicemia, tachicardia, aritmie cardiache, irritabilità neuromuscolare, convulsioni e decesso.

**CORTICOSTEROIDI ORALI** – I corticosteroidi orali vengono comunemente utilizzati per trattare le riacutizzazioni asmatiche gravi. Devono essere usati esclusivamente come farmaci per il controllo dell'asma nel lungo termine nella piccola minoranza di pazienti con asma persistente grave scarsamente controllato.

**FALLIMENTO DELLA TERAPIA STANDARD** – Spesso il fallimento del trattamento farmacologico deriva dalla mancanza di aderenza ai farmaci prescritti, da una scorretta tecnica di inalazione, da condizioni comorbili non controllate, da errata diagnosi o continua esposizione a irritanti ambientali. Il fumo e l'esposizione al fumo passivo possono provocare iperresponsività delle vie aeree e ridurre l'efficacia dei corticosteroidi per via inalatoria. Alcuni pazienti con asma che assumono acido acetilsalicilico o altri FANS possono sperimentare sintomi acuti dell'asma. Nei pazienti con asma, gli antagonisti non selettivi dei recettori beta adrenergici per via orale oppure oftalmica, quali il propranololo o il timololo, possono ridurre l'effetto broncodilatatore dei beta<sub>2</sub>-agonisti endogeni ed esogeni.

**FARMACI BIOLOGICI – Omalizumab** – L'omalizumab (*Xolair*-Novartis Farma), un anticorpo monoclonale anti-IgE ricombinante da somministrare per via sottocutanea, è stato approvato dalla FDA e in Italia per l'uso nei pazienti di età pari o superiore a sei anni con asma allergico persistente da moderato a grave non adeguatamente controllato con un ICS, che hanno una sensibilizzazione specifica ben documentata ad aeroallergeni, come la muffa, i pollini o i derivati dermici degli animali. L'aggiunta dell'omalizumab al trattamento standard ha migliorato la funzionalità polmonare e il controllo dell'asma e ha ridotto le riacutizzazioni, le dosi di mantenimento degli ICS e i ricoveri in ospedale nei pazienti con asma allergico, a prescindere dai livelli di eosinofili al basale; i miglioramenti si sono protratti per almeno quattro anni con il trattamento continuativo.<sup>18</sup>

**Effetti avversi** – L'omalizumab può causare dolore nel sito di iniezione ed ecchimosi. Il suo foglio illustrativo contiene un'avvertenza speciale sul rischio di anafilassi. L'omalizumab deve in genere essere somministrato in una struttura sanitaria da personale preparato a gestire l'anafilassi potenzialmente letale. L'autosomministrazione a casa in pazienti selezionati è oggetto di revisione da

parte della FDA ed è temporaneamente possibile durante la pandemia da COVID-19. I sintomi dell'anafilassi possono presentarsi dopo più di due ore dall'iniezione. Ai pazienti che ricevono l'omalizumab deve essere spiegato come autoiniettarsi immediatamente l'adrenalina in caso di anafilassi.

**Anticorpi anti-interleuchina-5 (IL-5)** – Gli anticorpi monoclonali anti-IL-5 mepolizumab (*Nucala*-Glaxo-SmithKline) e reslizumab (*Cinqaero*-Teva Italia; il farmaco ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'EMA tramite procedura centralizzata, ma non è ancora disponibile in commercio in Italia) e l'anticorpo monoclonale diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL-5 benralizumab (*Fasenra*-Astra-Zeneca) sono approvati dalla FDA e in Italia come terapia di mantenimento aggiuntiva dell'asma eosinofilo grave. Le iniezioni SC di mepolizumab e benralizumab possono essere eseguite a casa con un autoiniettore; il reslizumab viene somministrato tramite infusione EV nell'arco di 20-50 minuti.

Nei pazienti con asma eosinofilo grave, il **mepolizumab** ha ridotto la frequenza delle riacutizzazioni clinicamente significative del 40-60% rispetto al placebo; ha inoltre diminuito il ricorso ai corticosteroidi orali (dose media ridotta del 50% contro lo 0% con il placebo).<sup>19</sup> In uno studio in aperto condotto su pazienti con asma eosinofilo grave non controllato nonostante il trattamento con un ICS a dosi elevate, altri farmaci per il controllo dell'asma e omalizumab, il passaggio dall'omalizumab al mepolizumab ha migliorato in maniera significativa il controllo dell'asma e ridotto i tassi di riacutizzazioni.<sup>20</sup>

Nei pazienti con asma eosinofilo da moderato a grave, il **reslizumab** ha ridotto la frequenza delle riacutizzazioni clinicamente significative del 54% rispetto al placebo.<sup>21</sup> Si è dimostrato più efficace nei pazienti con asma a esordio tardivo (> 40 anni) che in quelli con malattia a esordio precoce.<sup>22</sup> Il reslizumab non è approvato dalla FDA né in Italia per l'uso nei pazienti di età inferiore a 18 anni perché il tasso annuo delle riacutizzazioni in questi pazienti era due volte più alto con il farmaco che con il placebo.

Il **benralizumab** ha ridotto i tassi delle riacutizzazioni di circa il 30-50% nei pazienti di 12-75 anni con asma eosinofilo grave non controllato. Negli adulti con asma eosinofilo grave che assumevano corticosteroidi orali da almeno sei mesi, l'aggiunta del benralizumab ha ridotto in maniera significativa le dosi giornaliere mediane di corticosteroidi orali (del 75% contro il 25% con il placebo).<sup>23</sup>

**Effetti avversi** – Gli effetti avversi più comuni del mepolizumab sono stati reazioni nel sito di iniezione, cefalea, dolore alla schiena e affaticamento. Il reslizumab è stato

associato a dolore in sede orofaringea, innalzamento dei livelli di creatinfosfochinasi, mialgia e, in rari casi, neoplasie maligne. Gli effetti avversi verificatisi con maggiore frequenza con il benralizumab rispetto al placebo negli studi clinici comprendevano cefalea, ipertensione e faringite. Reazioni da ipersensibilità si sono verificate con tutti e tre i farmaci; solo la scheda tecnica del reslizumab presenta un'avvertenza speciale sul rischio di anafilassi.

**Anticorpo anti-interleuchina-4 (IL-4)** – La FDA ha approvato il **dupilumab** (*Dupixent*-Sanofi), un antagonista diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL-4 che inibisce la via di segnalazione di IL-4 e IL-13, come terapia di mantenimento aggiuntiva dell'asma da moderato a grave con fenotipo eosinofilo o dell'asma dipendente dai corticosteroidi orali.<sup>24</sup> In due studi clinici randomizzati in doppio cieco, condotti su più di 2700 pazienti in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi per via inalatoria più uno o due farmaci aggiuntivi per il controllo dell'asma, l'aggiunta del dupilumab ha ridotto in maniera significativa il tasso annuo di riacutizzazioni gravi di circa il 50-70% rispetto al placebo.<sup>25,26</sup> In uno studio randomizzato della durata di 24 settimane condotto su 210 pazienti con asma grave in trattamento con dosi giornaliere di corticosteroidi orali, l'aggiunta del dupilumab ha prodotto una riduzione media della dose dei corticosteroidi orali del 70% contro il 42% registrato con l'aggiunta del placebo.<sup>27</sup> Le riduzioni dei tassi di riacutizzazioni e i miglioramenti della funzionalità polmonare si sono protratti per un massimo di tre anni con il trattamento continuativo.<sup>28</sup>

**Effetti avversi** – Negli studi clinici, gli effetti avversi più comuni del dupilumab sono stati reazioni nel sito di iniezione (14-18%). Sono state segnalate polmonite e vasculite eosinofila, compatibili con l'EGPA; non è stato tuttavia stabilito un rapporto di causa-effetto. Nei pazienti trattati con il dupilumab si è verificata congiuntivite. Aumenti transitori degli eosinofili nel sangue sono comuni. In rari casi si è verificata anafilassi.

**IMMUNOTERAPIA CON ALLERGENI** – In alcuni pazienti con asma di natura allergica, l'immunoterapia specifica può portare, nel lungo periodo, a una riduzione dei sintomi dell'asma, delle riacutizzazioni e della necessità dei farmaci.<sup>29</sup> Le evidenze al momento disponibili sono a favore dell'uso delle iniezioni sottocutanee rispetto alle compresse sublinguali.<sup>1</sup>

**TERMOPLASTICA BRONCHIALE** – Approvata dalla FDA per l'uso nei pazienti adulti con asma persistente grave non adeguatamente controllato con un ICS e un LABA, la termoplastica bronchiale non migliora la funzionalità polmonare, ma determina modesti miglioramenti della qualità della vita specifica per l'asma e ha

ridotto i tassi delle riacutizzazioni; questi effetti possono durare fino a cinque anni.<sup>30</sup> L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questa procedura non sono note. Durante e dopo il trattamento si sono verificati un peggioramento dell'asma, emottisi, atelettasia e infezioni delle vie respiratorie inferiori che hanno reso necessario il ricovero in ospedale.<sup>1,31</sup>

**BRONCOSTRIZIONE INDOTTA DA ESERCIZIO FISICO** – L'uso di un SABA appena prima dell'attività fisica previene la broncospasmo indotta da esercizio fisico (EIB) per 2-4 ore dall'inalazione. Nei pazienti che continuano a manifestare sintomi nonostante l'impiego di un SABA prima dell'esercizio fisico o che hanno bisogno di un SABA su base quotidiana, è necessario avviare la terapia di mantenimento con ICS o aumentare il dosaggio. L'antileucotriene montelukast è approvato dalla FDA e in Italia per la prevenzione dell'EIB; ne è stata dimostrata l'efficacia già a due ore e fino a 24 ore dalla somministrazione.

**GRAVIDANZA** – I sintomi e le riacutizzazioni acute dell'asma scarsamente controllato aumentano il rischio di complicanze, tra cui preeclampsia, taglio cesareo, mortalità perinatale, parto prematuro e basso peso alla nascita.<sup>32</sup>

Il **salbutamolo** è il SABA preferenziale per l'uso in gravidanza, mentre gli **ICS** (la **budesonide** è il meglio studiato) sono da preferirsi per la terapia di mantenimento, in quanto riducono il rischio di riacutizzazioni nella madre e non sembra che abbiano effetti avversi sulla funzionalità surrenalica fetale. I **LABA** (usati con gli ICS), la **teofilina** e il **montelukast** sembrano essere sicuri durante la gravidanza. Con il **zileuton** è stata riportata teratogenicità negli animali.

Da uno studio osservazionale prospettico condotto su 230 donne in gravidanza esposte all'**omalizumab**, l'83% delle quali per l'intera durata della gravidanza, non sono emerse evidenze di un aumento del rischio di anomalie congenite maggiori.<sup>33</sup> L'**immunoterapia con allergeni** e il trattamento con omalizumab non devono in genere essere avviati durante la gravidanza, ma possono proseguire (senza aumento della dose).

Non sono disponibili studi adeguati sugli **anticorpi anti-IL-5** nelle donne incinte; negli studi sugli animali non vi sono evidenze di danno fetale. Le segnalazioni di casi sull'uso del **dupilumab** nelle donne in gravidanza non hanno dimostrato alcun rischio di esiti avversi per la madre o il feto associati al farmaco, ma sono necessari ulteriori dati.

1. Expert Panel Working Group of the NHLBI. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1217.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). Available at [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed December 3, 2020.
3. K Sumino et al. A pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in African-American children with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:176.
4. JK Mukker et al. Ciclesonide: a pro-drug approach for mitigation of side effects of inhaled corticosteroids. *J Pharm Sci* 2016; 105: 2509.
5. HW Kelly et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367:904.
6. PM O'Byrne et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:1865.
7. ED Bateman et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:1877.
8. R Beasley et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380:2020.
9. J Hardy et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 919.
10. DM Sobieraj et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1485.
11. DA Stempel et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med* 2016; 375:840.
12. WW Busse et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting  $\beta_2$ -agonists. *N Engl J Med* 2018; 378:2497.
13. FDA Drug Safety Communication. December 20, 2017. Available at: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589587.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589587.htm). Accessed December 3, 2020.
14. DM Sobieraj et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1473.
15. KM Kew and K Dahri. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD011721.
16. LA Lee et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2020 Sep 9 (epub).
17. In breve: Eventi neuropsichiatrici con montelukast. *Medical Letter* 2020; 49:81.
18. KM MacDonald et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15:553.
19. Mepolizumab per l'asma eosinofilo grave. *Medical Letter* 2016; 45:35.
20. KR Chapman et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019; 74:1716.
21. Reslizumab per l'asma eosinofilo grave. *Medical Letter* 2016; 45:106.
22. G Brusselle et al. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 43:39.
23. Benralizumab per l'asma eosinofilo grave. *Medical Letter* 2018; 47:55.
24. Dupilumab per l'asma. *Medical Letter* 2019; 48:32.
25. S Wenzel et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388:31.

26. M Castro et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:2486.
27. KF Rabe et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:2475.
28. M Wechsler et al. Dupilumab is well tolerated and shows sustained efficacy in patients with asthma: Liberty Asthma Traverse. 78th Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); virtual meeting; Nov. 13-15, 2020. Abstract P219.
29. K Xu et al. Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: a meta-analysis and systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121:186.
30. NC Thomson. Recent developments in bronchial thermoplasty for severe asthma. *J Asthma Allergy* 2019; 12:375.
31. PI Bonta et al. Bronchial thermoplasty in severe asthma: best practice recommendations from an expert panel. *Respiration* 2018; 95:289.
32. H Wang et al. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, whole-course management, and medication safety. *Can Respir J* 2020; 2020:9046842.
33. JA Namazy et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145:528.

## CASIRIVIMAB E IMDEVIMAB PER LA COVID-19

La FDA ha rilasciato l'autorizzazione all'uso d'emergenza (EUA) per gli anticorpi monoclonali di Regeneron, tuttora in fase di sperimentazione, casirivimab (REGN10933) e imdevimab (REGN10987), da somministrare insieme per infusione endovenosa per il trattamento della COVID-19 da lieve a moderata nei pazienti adulti e pediatrici ( $\geq 12$  anni e peso  $\geq 40$  kg) ad alto rischio di progressione della malattia verso una condizione grave e/o di ricovero ospedaliero (vedi Tabella 1).<sup>1</sup> Il bamlanivimab (LY-CoV555-Eli Lilly), un altro anticorpo monoclonale, ha ottenuto la EUA per la stessa indicazione il 9 novembre 2020.<sup>2</sup>

Gli anticorpi monoclonali possono essere correlati a un peggioramento degli *outcome* clinici se somministrati a pazienti ospedalizzati con COVID-19 che richiedano ossigeno ad alto flusso o ventilazione meccanica. Il casirivimab e l'imdevimab non sono autorizzati per l'uso in pazienti ricoverati per COVID-19 o che necessitino di ossigenoterapia per COVID-19.

**MECCANISMO D'AZIONE** – Il casirivimab e l'imdevimab si legano a diversi domini di legame del recettore della proteina spike del SARS-CoV-2, bloccandone l'adesione al recettore umano ACE2.

**STUDIO CLINICO** – La FDA ha concesso l'autorizzazione sulla base dei risultati provvisori di una sperimentazione in doppio cieco in fase 1/2, tuttora in corso, dopo che 799 pazienti ambulatoriali con COVID-19 da lieve a moderata avevano completato almeno 28 giorni di trattamento.<sup>3</sup>

Tab. 1. Pazienti ammissibili considerati ad alto rischio<sup>1</sup>

### Pazienti con uno o più dei seguenti criteri:

- BMI  $\geq 35$
- Malattia renale cronica
- Diabete
- Malattia immunosoppressiva
- Attualmente in trattamento immunosoppressivo
- Età  $\geq 65$  anni

### Pazienti $\geq 55$ anni con uno o più dei seguenti criteri:

- Malattie cardiovascolari
- Ipertensione
- BPCO o altre malattie respiratorie croniche

### Pazienti di 12-17 anni con uno o più dei seguenti criteri

- BMI  $\geq 85^{\circ}$  percentile per età e sesso<sup>2</sup>
- Anemia falciforme
- Malattie cardiache congenite o acquisite
- Disturbi dello sviluppo neurologico (ad es. paralisi cerebrale)
- Patologia con dipendenza da dispositivo medico (ad es. tracheostomia, gastrostomia o ventilazione a pressione positiva [non correlata a COVID-19])
- Asma, malattia reattiva delle vie aeree o altre malattie respiratorie croniche che richiedono trattamento farmacologico giornaliero

BMI = indice di massa corporea; BPCO = broncopneumopatia polmonare ostruttiva cronica

1. I pazienti adulti e pediatrici (età  $\geq 12$  anni e peso  $\geq 40$  kg) con uno o più dei criteri elencati sono considerati ad alto rischio di progressione verso la COVID-19 grave e/o il ricovero ospedaliero. (FDA. Scheda informativa per gli operatori sanitari. Autorizzazione all'uso d'emergenza (EUA) di casirivimab e imdevimab. Disponibile su: <https://bit.ly/36NmbDm>. Ultimo accesso: 10 dicembre 2020).

2. Sulla base dei grafici di crescita del CDC (<https://bit.ly/36U0twf>). Ultimo accesso: 10 dicembre 2020.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un'unica infusione endovenosa di 2400 mg di casirivimab e imdevimab (1200 mg ciascuno), 8000 mg di casirivimab e imdevimab (4000 mg ciascuno) o placebo entro tre giorni dal risultato positivo al test per SARS-CoV-2. La riduzione media ponderata nel tempo della carica virale dal basale al settimo giorno, l'*endpoint* primario, è stata significativamente maggiore con gli anticorpi somministrati in *pool* rispetto al placebo. L'*endpoint* secondario predefinito di visite mediche per COVID-19 (definite come ospedalizzazione, accesso al Pronto Soccorso, visita d'urgenza o visita ambulatoriale/a distanza con telemedicina) entro 28 giorni si è verificato nel 2,8% dei pazienti che hanno ricevuto il casirivimab e l'imdevimab e nel 6,5% di quelli che hanno ricevuto il placebo, una differenza statisticamente significativa.

I risultati con le due dosi di casirivimab e imdevimab sono stati simili per tutti gli *endpoint*.

Un'analisi *post hoc* ha rilevato che il 2% dei pazienti trattati con casirivimab e imdevimab e il 4% dei pazienti trattati con placebo sono stati ricoverati in ospedale o in Pronto Soccorso per COVID-19 entro 28 giorni dal trattamento; tra i pazienti ad alto rischio di progressione della malattia, i tassi sono stati del 3% con il casirivimab e l'imdevimab e del 9% con il placebo. Il tempo medio di miglioramento dei sintomi è stato di 5 giorni con il casirivimab e l'imdevimab e di 6 giorni con il placebo.

Non sono disponibili studi che mettano direttamente a confronto il casirivimab e l'imdevimab con il bamlanivimab.

**EFFETTI AVVERSI** – Negli studi clinici a seguito dell'uso del casirivimab e dell'imdevimab sono state segnalate reazioni correlate all'infusione e un caso di anafilassi.<sup>3</sup>

**DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE** – Il casirivimab e l'imdevimab sono confezionati separatamente, ma sono autorizzati ad essere somministrati insieme esclusivamente in un'unica infusione per via endovenosa; il dosaggio autorizzato è di 1200 mg di casirivimab e 1200 mg di imdevimab in infusione della durata di almeno 60 minuti. Gli anticorpi devono essere somministrati il prima possibile dopo un test positivo per SARS-CoV-2 ed entro dieci giorni dall'insorgenza dei sintomi. I pazienti devono essere trattati in una struttura dotata di personale e apparecchiature per la gestione delle crisi anafilattiche e devono essere monitorati per le reazioni di ipersensibilità durante la somministrazione del farmaco e almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione. La soluzione diluita per infusione deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione. Se l'uso immediato non è possibile, può essere conservata in frigorifero per un massimo di 36 ore e a temperatura ambiente per un massimo di quattro ore, incluso il tempo di infusione.

**CONCLUSIONI** – La FDA ha rilasciato l'autorizzazione all'uso d'emergenza (EUA) degli anticorpi monoclonali casirivimab (REGN10933) e imdevimab (REGN10987), da somministrare insieme per infusione endovenosa per il trattamento della COVID-19. La somministrazione degli anticorpi ai pazienti ambulatoriali ad alto rischio con diagnosi recente di COVID-19 da lieve a moderata ha ridotto la carica virale e il rischio di ospedalizzazione e di accessi al Pronto Soccorso. Resta da mettere a confronto il casirivimab e l'imdevimab con il bamlanivimab, un altro anticorpo monoclonale reso anch'esso disponibile mediante procedura EUA della FDA.

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. November 21, 2020. Available at: <https://bit.ly/2IhDxP5>. Accessed December 10, 2020.

2. Procedura EUA per il bamlanivimab, un anticorpo monoclonale per la COVID-19. Medical Letter 2021; 50:9.

3. FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. Available at: <https://bit.ly/36NmbDm>. Accessed December 10, 2020.

## BARICITINIB PER LA COVID-19

La FDA ha rilasciato l'autorizzazione all'uso d'emergenza (EUA) dell'inibitore orale delle Janus-chinasi (JAK) baricitinib (*Olumiant*-Lilly negli USA; *Olumiant*-Eli Lilly in

Italia) per il trattamento della COVID-19 confermata o sospetta in pazienti ospedalizzati di età superiore ai due anni che necessitino di ossigeno supplementare, ventilazione meccanica o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO); l'EUA richiede che il baricitinib venga usato in associazione con il farmaco antivirale remdesivir, somministrato per via endovenosa (*Veklury*-Gilead Sciences).<sup>1</sup> Il baricitinib è disponibile per il trattamento dell'artrite reumatoide dal 2018,<sup>2</sup> mentre il remdesivir è stato recentemente approvato dalla FDA per il trattamento della COVID-19 in pazienti ospedalizzati di età superiore ai 12 anni e di peso superiore ai 40 kg; con procedura EUA il remdesivir è disponibile anche per il trattamento di altri pazienti ospedalizzati.<sup>3</sup>

**MECCANISMO D'AZIONE** – Gli enzimi JAK trasducono i segnali mediati dalle citochine proinfiammatorie, inclusa l'interleuchina 6.

L'inibizione delle JAK da parte del baricitinib può mitigare la risposta di queste citochine al SARS-CoV-2 e limitare i danni polmonari nei pazienti con COVID-19 grave. Il baricitinib può anche ridurre la capacità del SARS-CoV-2 di invadere le cellule umane ospiti.<sup>4</sup>

**STUDIO CLINICO** – L'autorizzazione si è basata principalmente sui risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco (ACTT-2; riassunto nel foglio informativo della FDA), condotto su 1033 adulti ospedalizzati con infezione confermata da SARS-CoV-2, radiografie positive per infiltrazioni polmonari,  $SpO_2 \leq 94\%$  e necessità di ossigeno supplementare o di ventilazione meccanica. I pazienti hanno ricevuto 4 mg di baricitinib o placebo una volta al giorno per 14 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, oltre al remdesivir per via endovenosa per un periodo massimo di 10 giorni.

Il tempo medio di recupero entro 29 giorni dalla randomizzazione, l'*endpoint* primario, è stato più breve con il baricitinib che con il placebo (7 vs 8 giorni;  $p=0,047$ ). Rispetto al gruppo controllo, i pazienti che assumevano baricitinib avevano anche maggiori probabilità di miglioramenti della condizione clinica al quindicesimo giorno (OR 1,26; IC al 95% 1,01-1,57) e minori probabilità di raggiungere l'*endpoint* composito di decesso, progressione verso la ventilazione meccanica non invasiva o invasiva (tra quelli che al basale ricevevano ossigeno o ventilazione meccanica) e peggioramento della condizione clinica (OR 0,74; IC al 95% 0,56-0,99). Al giorno 29, il 4,7% dei pazienti che hanno ricevuto baricitinib e il 7,1% di quelli che hanno ricevuto placebo sono deceduti; questa differenza non è statisticamente significativa.<sup>5</sup>

**EFFETTI AVVERSI** – Nello studio ACTT-2 si sono verificati complessivamente effetti avversi gravi meno frequen-

Tab. 1. Aggiustamenti del dosaggio del baricitinib per la COVID-19

| Pazienti di età ≥ 9 anni                                                 | Pazienti di età 2-8 anni    |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Dosaggio abituale</b>                                                 |                             |
| 4 mg una volta al giorno                                                 | 2 mg una volta al giorno    |
| <b>eGFR 30- &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>                        |                             |
| 2 mg una volta al giorno                                                 | 1 mg una volta al giorno    |
| <b>eGFR 15- &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>                        |                             |
| 1 mg una volta al giorno                                                 | Sconsigliato                |
| <b>eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>                            |                             |
| Sconsigliato                                                             | Sconsigliato                |
| <b>ALC &lt; 200 cellule/mcL o ANC &lt; 500 cellule/mcL</b>               |                             |
| Considerare l'interruzione                                               | Considerare l'interruzione  |
| <b>Aumento di AST o ALT e sospetto danno epatico</b>                     |                             |
| Interrompere il trattamento                                              | Interrompere il trattamento |
| ALC = conta assoluta dei leucociti; ANC = conta assoluta dei neutrofili. |                             |

temente nel gruppo baricitinib che nel gruppo controllo. L'uso del baricitinib per altre indicazioni è stato associato a infezioni gravi, eventi tromboembolici, reazioni di ipersensibilità e aumento dei livelli degli enzimi epatici. Nello studio ACTT-2 si è verificato un maggior numero di casi di tromboembolia venosa ed embolia polmonare con il baricitinib che con il placebo (21 vs 16 e 5 vs 2, rispettivamente); nessuna di queste differenze è statisticamente significativa.<sup>5</sup>

**INTERAZIONI FARMACOLOGICHE** – I forti inibitori di OAT3 come il probenecid possono aumentare l'esposizione al baricitinib, il cui dosaggio deve pertanto essere ridotto nei pazienti che assumono contemporaneamente un forte inibitore di OAT3.

**DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE** – Il baricitinib è disponibile in compresse da 2 e 4 mg, che possono essere assunte per via orale o schiacciate e somministrate tramite gastrostomia o sondino nasogastrico. Il dosaggio autorizzato per il trattamento della COVID-19 è di 4 mg una volta al giorno nei pazienti di età pari o superiore a nove anni e 2 mg una volta al giorno nei bambini di due-otto anni. Gli aggiustamenti del dosaggio e le sospensioni per insufficienza renale e anomalie negli esami di laboratorio sono riassunti nella Tabella 1. La durata ottimale del trattamento con baricitinib per la COVID-19 non è nota, ma la FDA raccomanda di somministrare il farmaco per 14 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due casi si verifichi per primo.

**CONCLUSIONI** – L'inibitore orale delle Janus-kinasi (JAK) baricitinib (*Olumiant*-Ely Lilly), utilizzato in associazione con il farmaco antivirale EV remdesivir (*Veklury*-Gilead Sciences), ha ridotto di un giorno il tempo mediano di recupero nei pazienti ricoverati per

COVID-19, radiografie positive per infiltrazioni polmonari, SpO<sub>2</sub> ≤ 94% e necessità di ossigeno supplementare o di ventilazione meccanica. Il baricitinib aumenta il rischio di tromboembolia venosa ed è costoso.

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes drug combination for treatment of COVID-19. November 19, 2020. Available at: <https://bit.ly/3INvV4I>. Accessed December 10, 2020.
2. Baricitinib per l'artrite reumatoide. Medical Letter 2018; 47:118.
3. Remdesivir per la COVID-19. Medical Letter 2021; 50:10.
4. YC Tsai and TF Tsai. Oral disease-modifying antirheumatic drugs and immunosuppressants with antiviral potential, including SARS-CoV2 infection: a review. Ther Adv Musculoskelet Dis 2020; 12:1.
5. FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of baricitinib. Available at: <https://bit.ly/2JXpaA1>. Accessed December 10, 2020.
6. Approximate WAC. WAC = wholesaler acquisition cost or manufacturer's published price to wholesalers; WAC represents a published catalogue or list price and may not represent an actual transactional price. Source: Analysource® Monthly. December 5, 2020. Reprinted with permission by First Databank, Inc. All rights reserved. ©2020. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy)

## OFATUMUMAB PER LA SCLEROSI MULTIPLA

La FDA ha approvato la formulazione sottocutanea dell'anticorpo umano ricombinante anti-CD20 ofatumumab (*Kesimpta*-Novartis negli USA; in Europa il farmaco ha ricevuto il parere positivo del CHMP in data 28 gennaio 2021; non disponibile in commercio in Italia) per il trattamento degli adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SM), tra cui la sindrome clinicamente isolata (episodio neurologico iniziale), la SM recidivante remittente (SMRR) e la SM secondariamente progressiva attiva (SMSP). *Kesimpta* è il secondo anticorpo anti-CD20 a essere approvato per queste indicazioni; il primo è stato l'ocrelizumab EV (*Ocrevus*-Roche) per il trattamento della SM primariamente progressiva.<sup>1</sup> Dal 2010 è disponibile la formulazione EV dell'ofatumumab (*Arzerra*-Novartis; non disponibile in commercio in Italia) per il trattamento della leucemia linfocitica cronica (LLC).<sup>2</sup>

**SM recidivante remittente** – Circa l'85% dei pazienti con SM ha una diagnosi iniziale di malattia recidivante remittente. Molti di questi pazienti svilupperanno la SMSP.

**Farmaci per via parenterale** – Per molti anni i farmaci per il trattamento di prima linea della SM recidivante remittente sono stati usati l'interferone beta e il glatiramer acetato. Sono meno efficaci nel ridurre i tassi di ricaduta rispetto agli anticorpi monoclonali natalizumab, ocrelizumab e alemtuzumab, ma questi ultimi sono stati correlati all'insorgenza di neoplasie e a un aumento del tasso di infezioni. Con il natalizumab e l'alemtuzumab è stata segnalata la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), un'infezione potenzialmente fatale causata dal virus JC; questa evenienza è motivo di preoccupazione

## FARMACOLOGIA

|                         |                                        |
|-------------------------|----------------------------------------|
| Classe                  | Anticorpo monoclonale diretto da CD20  |
| Formulazione            | 20 mg/0,4 ml siringhe e penne monodose |
| Via di somministrazione | Sottocutanea                           |
| Metabolismo             | Proteolisi                             |
| Emivita                 | 16 giorni                              |

anche con l'uso di altri anticorpi monoclonali.<sup>3</sup>

**Farmaci per via orale** – I modulatori del recettore della sfingosina 1-fosfato (ad es. il fingolimod) teriflunomide, dimetilfumarato e diroximel fumarato sono comode alternative ai farmaci parenterali, ma sono meno efficaci degli anticorpi monoclonali nel ridurre i tassi di ricaduta.<sup>3</sup> Sono stati segnalati casi di PML anche con alcuni farmaci non biologici per la SM, come il fingolimod e il dimetilfumarato.

**MECCANISMO D'AZIONE** – L'ofatumumab si lega all'antigene di superficie CD20 espresso sui linfociti B maturi e pre-B, determinando la lisi cellulare. L'infiammazione mediata dalle cellule B è correlata a malattie neurodegenerative e all'accumulo di disabilità nei pazienti con SM.<sup>4,5</sup>

**STUDI CLINICI** – La FDA ha approvato l'ofatumumab per il trattamento della SM sulla base dei risultati di due studi in doppio cieco (ASCLEPIOS I e II) condotti su un totale di 1882 adulti con SM recidivante.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 20 mg di ofatumumab per via sottocutanea a intervalli di quattro settimane (dopo dosi di carico di 20 mg nei giorni 1, 7 e 14) o 14 mg di teriflunomide per via orale una volta al giorno per un massimo di 30 mesi. (Negli studi clinici, la teriflunomide ha avuto un'efficacia simile a quella degli interferoni e del glatiramer acetato per il trattamento della SM, ma sembra essere inferiore agli altri farmaci orali e agli anticorpi monoclonali). Il tasso di ricaduta annualizzato, l'*endpoint* primario, è stato significativamente più basso con l'ofatumumab che con la teriflunomide. I pazienti del gruppo ofatumumab avevano anche minori probabilità di avere un peggioramento della disabilità o un accumulo di disabilità rispetto al gruppo teriflunomide (vedi Tabella 2). Non si sono registrate differenze significative tra i due gruppi in percentuale di miglioramento della disabilità a sei mesi o di riduzione del volume cerebrale.<sup>6</sup>

**EFFETTI AVVERSI** – Negli studi ASCLEPIOS si sono verificati infezione delle vie respiratorie superiori, reazioni sistemiche e locali correlate all'iniezione, cefalea, infezione delle vie urinarie, mal di schiena e diminuzione dei livelli di immunoglobulina M nel sangue più frequentemente con l'ofatumumab che con la teriflunomide. Le reazioni sistemiche legate all'iniezione sono state più co-

## RIEPILOGO: OFATUMUMAB

- Anticorpo anti-CD20 somministrato per via sottocutanea, approvato dalla FDA per il trattamento degli adulti con forme recidivanti di SM, tra cui sindrome clinicamente isolata, malattia recidivante remittente e SM secondariamente progressiva attiva.
- Dopo l'ocrelizumab, è il secondo anticorpo anti-CD20 approvato per il trattamento della SM recidivante.
- In due studi in doppio cieco si sono registrati ridotti tassi di ricaduta e di accumulo di disabilità, nonché un rallentamento della progressione della disabilità rispetto al teriflunomide somministrato per via orale.
- Può causare reazioni sistemiche legate all'iniezione (in particolare dopo la prima dose), ridurre i livelli di immunoglobulina M nel sangue e aumentare il rischio di infezione.
- Non sono note l'efficacia e la sicurezza dell'ofatumumab rispetto all'ocrelizumab.

muni entro le 24 ore dalla prima iniezione.

Con l'ofatumumab EV per il trattamento della LLC si è verificata PML fatale; le dosi usate per la LLC sono più alte di quelle per la SM. L'utilizzo di altri anticorpi anti-CD20 in pazienti con infezione da virus dell'epatite B (HBV) ha determinato la riattivazione dell'HBV, insufficienza epatica e decesso; l'ofatumumab è controindicato per l'uso nei pazienti con infezione da HBV attiva.

**COVID-19** – A seguito di infezione da SARS-CoV-2, la terapia immunosoppressiva può aumentare il rischio di morbilità e mortalità. Una *review* ha identificato 435 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 in trattamento con anticorpi che impoveriscono le cellule CD20; sono stati segnalati 81 ricoveri e sette decessi. Gli autori hanno concluso che la deplezione delle cellule B determinata dagli anticorpi anti-CD20 non influisce sull'eliminazione del virus.<sup>7</sup>

**GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO** – Non sono disponibili dati adeguati sull'uso dell'ofatumumab nelle donne in gravidanza o allattamento. Nei neonati le cui madri hanno ricevuto gli anticorpi anti-CD20 in gravidanza sono stati segnalati deplezione delle cellule B periferiche e linfocitopenia transitorie. Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento di ofatumumab e per sei mesi dopo l'interruzione del farmaco. I vaccini vivi non devono essere somministrati ai neonati e ai bambini esposti all'ofatumumab *in utero* fino a replezione delle cellule B.

**INTERAZIONI FARMACOLOGICHE** – L'ofatumumab può ridurre l'efficacia dei vaccini. I vaccini *in vivo* non devono essere somministrati entro quattro settimane prima dell'inizio del trattamento con l'ofatumumab o prima della replezione delle cellule B dopo l'interruzione del trattamento. Se possibile, i vaccini inattivati devono essere somministrati almeno due settimane prima dell'avvio dell'ofatumumab. L'uso dell'ofatumumab con altri immunosoppressori, compresi i corticosteroidi sistemici, può aumentare il rischio di infezione.

Tab. 1. Risultati degli studi ASCLEPIOS I e II<sup>1</sup>

|                                                                        | Ofatumumab (n=465) | Teriflunomide (n=462) | Ofatumumab (n=481) | Ofatumumab (n=481) |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Tasso di ricaduta annualizzato <sup>2</sup>                            | 0,11               | 0,22                  | 0,10               | 0,25               |
| Peggioramento confermato della disabilità <sup>3</sup>                 |                    |                       |                    |                    |
| Oltre tre mesi                                                         | 11,3%              | 15,4%                 | 10,5%              | 14,6%              |
| Oltre sei mesi                                                         | 8,2%               | 13,0%                 | 8,0%               | 10,9%              |
| Lesioni di nuova insorgenza/peggioramento alla risonanza magnetica T24 | 0,72               | 4,00                  | 0,64               | 4,15               |
| Lesioni alla risonanza magnetica al gadolinio T1 <sup>4</sup>          | 0,01               | 0,45                  | 0,03               | 0,51               |

1. SL Hauser et al. N Engl J Med 2020; 6:546. Differences between ofatumumab and teriflunomide for all listed endpoints are statistically significant.  
2. L'endpoint primario.  
3. Definito come un aumento dalla linea base di  $\geq 1,5$  punti da 0,  $\geq 1$  punto da 1,0-5,0 o  $\geq 0,5$  punti da 5,5 per almeno tre o sei mesi sulla Expanded Disability Status Scale (una scala da 0 a 10 in cui ai punteggi più alti corrisponde una disabilità più grave).  
4. Numero medio di lesioni per scansione.

**DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE** – Il dosaggio raccomandato dell'ofatumumab per il trattamento della SM è di 20 mg somministrati per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio alle settimane 0, 1, 2 e 4 e una volta al mese. Il farmaco può essere autosomministrato dal paziente stesso o somministrato da un *caregiver* presso il proprio domicilio.

Prima di iniziare il trattamento con l'ofatumumab, i pazienti devono essere sottoposti a screening per l'HBV e ai test delle immunoglobuline quantitative sieriche; se un paziente è positivo all'antigene o agli anticorpi dell'HBV senza malattia attiva o se presenta bassi livelli di immunoglobuline sieriche, prima di avviare il trattamento occorre richiedere il consulto di uno specialista. Il monitoraggio delle immunoglobuline sieriche deve protrarsi durante e dopo il trattamento fino alla replezione delle cellule B.

**CONCLUSIONI** – La formulazione sottocutanea dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab (*Kesimpta*-Novartis; in Europa il farmaco ha ricevuto il parere positivo del CHMP in data 28 gennaio 2021; non disponibile in commercio in Italia) riduce i tassi di ricaduta e l'accumulo di disabilità, e ritarda la progressione della malattia nei pazienti con sclerosi multipla (SM). Le infezioni e le reazioni legate all'iniezione sono comuni. L'ofatumumab, che può essere autosomministrato dal paziente stesso

presso il proprio domicilio, non è stato ancora messo a confronto con l'ocrelizumab EV (*Ocrevus*-Roche), l'altro anticorpo monoclonale anti-CD20 approvato per il trattamento della SM.

1. Ocrelizumab (Ocrevus) for MS. Med Lett Drugs Ther 2017; 59:98.
2. Ofatumumab per la leucemia linfatica cronica. Medical Letter 2010; 39:71.
3. Farmaci per la sclerosi multipla. Medical Letter 2016; 45:95.
4. S Faissner and R Gold. Progressive multiple sclerosis: latest therapeutic developments and future directions. Ther Adv Neurol Disord 2019; 12:1.
5. F Sellebjerg et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing and progressive multiple sclerosis. CNS Drugs 2020; 34:269.
6. SL Hauser et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 2020; 383:546.
7. D Baker et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. Clin Exp Immunol 2020; 202:149.

## AMISULPRIDE EV PER LA NAUSEA E IL VOMITO POST-OPERATORI

La FDA ha approvato l'amisulpride EV (*Barhemsys*-Acacia negli USA; non disponibile in commercio in Italia), un antagonista selettivo dei recettori della dopamina-2 e -3 ( $D_2/D_3$ ), per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV) negli adulti. È il primo antiemetico approvato per il trattamento di soccorso del PONV nei pazienti sintomatici nonostante la profilassi antiemetica. In Europa e in Italia sono disponibili formulazioni orali di amisulpride per il trattamento della schizofrenia e degli episodi psicotici acuti.

**PONV** – I fattori di rischio per il PONV sono nausea e vomito pre-operatori, un'anamnesi di PONV o cinetosi, sesso femminile, assenza di tabagismo, età inferiore ai 50 anni e uso post-operatorio di oppioidi.<sup>1,2</sup>

Gli antagonisti dei recettori  $5-HT_3$  come l'ondansetron (*Zofran*-Novartis e altri; disponibile anche come medicinale equivalente) sono i farmaci più efficaci per la prevenzione e il trattamento del PONV, ma possono causare un prolungamento dell'intervallo QT, sedazione e sintomi

Tab. 2. Anticorpi monoclonali anti-CD20 per la SM

| Farmaco                                   | Formulazioni                  | Dosaggio                                                                      | Costo (euro) <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Ocrelizumab<br><i>Ocrevus</i> (Genentech) | flaconcino<br>da 300 mg/10 ml | 600 mg EV<br>ogni sei mesi                                                    | 37.237,16 <sup>2</sup>    |
| Ofatumumab<br><i>Kesimpta</i> (Novartis)  | -                             | 20 mg SC alle<br>sett. 0, 1, 2, e<br>4, quindi una<br>volta/mese <sup>4</sup> | n.d.                      |

- \* Possono essere disponibili altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi
1. Costo al pubblico per 1 anno di trattamento alla dose di mantenimento abituale per gli adulti indicata in tabella.
  2. Farmaco solo uso ospedaliero.
  3. Il farmaco ha ricevuto il parere positivo del CHMP in data 28 gennaio 2021; non disponibile in commercio in Italia.
  4. I dosaggi indicati in tabella sono quelli in vigore negli USA.

extrapiramidali. Altri farmaci utilizzati per la prevenzione e il trattamento del PONV sono elencati nella Tabella 2. Nei pazienti ad alto rischio di PONV, la profilassi con più di due antiemetici con diversi meccanismi d'azione è preferibile alla monoterapia.<sup>1</sup>

I pazienti con PONV devono essere sottoposti a trattamento antiemetico indipendentemente dal fatto che abbiano ricevuto o meno la profilassi antiemetica. Nei pazienti che non l'hanno ricevuta, in genere si prova prima un antagonista del recettore 5-HT<sub>3</sub>. Nei pazienti con emesi nonostante il trattamento profilattico, si deve ricorrere a un antiemetico appartenente a una classe diversa.

**MECCANISMO D'AZIONE** – L'attivazione dei recettori D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> nella zona trigger del chemocettore (CTZ) situata nell'area postrema stimola il centro del vomito e induce l'emesi. L'amisulpride inibisce selettivamente i recettori D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>.

**STUDI CLINICI** – La FDA ha approvato l'amisulpride EV sulla base dei risultati di quattro studi clinici, due dei quali ne hanno valutato l'efficacia per la prevenzione del PONV nei pazienti sottoposti ad anestesia generale e chirurgia elettiva e due dopo anestesia generale e chirurgia elettiva. I risultati di questi studi sono riassunti nella Tabella 1.

**Prevenzione** – Uno studio statunitense randomizzato in doppio cieco condotto su 342 pazienti con più di due fattori di rischio per PONV e prossimi a un intervento chirurgico, ha rilevato che un numero significativamente maggiore di pazienti che hanno ricevuto un'unica dose di 5 mg di amisulpride all'induzione dell'anestesia ha ottenuto una risposta completa (nessun vomito/crampi addominali o uso di farmaci antiemetici di soccorso entro 24 ore dall'intervento) rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo. In uno studio analogo europeo condotto su 347 pazienti, la differenza nei tassi di risposta completa tra amisulpride e placebo non è stata statisticamente significativa.<sup>3</sup>

In un altro studio in doppio cieco, 1147 pazienti con tre o quattro fattori di rischio per PONV sono stati randomizzati a ricevere un'unica dose di 5 mg di amisulpride o placebo all'induzione dell'anestesia, oltre a un antiemetico standard non dopaminergico (principalmente ondansetron o desametasone). Un numero significativo di pazienti che hanno ricevuto l'amisulpride ha avuto una risposta completa rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo.<sup>4</sup>

#### FARMACOLOGIA

|                  |                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------------|
| Classe           | Antagonista del recettore D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> |
| Formulazione     | 5 mg/2 ml fiale monodose                                 |
| T <sub>max</sub> | 1-2 minuti                                               |
| Metabolismo      | Sconosciuto                                              |
| Emivita          | 4-5 ore                                                  |

**Trattamento** – In uno studio in doppio cieco, 560 pazienti che non hanno ricevuto la profilassi antiemetica prima dell'intervento e con insorgenza di PONV entro 24 ore dall'intervento sono stati randomizzati a ricevere un'unica dose di 5 o 10 mg di amisulpride o placebo.<sup>5</sup> In un altro studio in doppio cieco, 702 pazienti che hanno ricevuto la profilassi antiemetica standard (uno o più antiemetici non dopaminergici, principalmente un antagonista del recettore 5-HT<sub>3</sub> o desametasone) prima dell'intervento con insorgenza di PONV entro 24 ore dall'intervento sono stati randomizzati a ricevere un'unica dose di 5 o 10 mg di amisulpride o placebo.<sup>6</sup>

In entrambi gli studi, l'*endpoint* primario era la risposta completa, definita come assenza di emesi (esclusa l'emesi entro i primi 30 minuti) o di antiemetici di soccorso entro 24 ore dall'inizio del trattamento; un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con 10 mg di amisulpride ha avuto la risposta completa rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo.

**EFFETTI AVVERSI** – L'amisulpride può causare un innalzamento dei livelli di prolattina, brividi, ipopotassiemia, ipotensione procedurale, distensione addominale e dolore da infusione. Il prolungamento dell'intervallo QT si verifica con modalità dose-dipendente. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, crossover in volontari sani,

Tab. 1. Risultati degli studi clinici pilota sull'amisulpride EV

| Studio                                             | Schema terapeutico | Risposta completa <sup>1</sup> |
|----------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| <b>Prevenzione</b>                                 |                    |                                |
| TJ Gan <i>et al</i> <sup>2</sup><br>n=342 (USA)    | Amisulpride 5 mg   | 46,9%*                         |
|                                                    | Placebo            | 33,8%                          |
| TJ Gan <i>et al</i> <sup>2</sup><br>n=347 (Europa) | Amisulpride 5 mg   | 57,4%                          |
|                                                    | Placebo            | 46,6%                          |
| P Kranke <i>et al</i> <sup>3</sup><br>n=1147       | Amisulpride 5 mg4  | 57,7%*                         |
|                                                    | Placebo4           | 46,6%                          |
| <b>Trattamento</b>                                 |                    |                                |
| KA Candiotti <i>et al</i> <sup>5</sup><br>n=560    | Amisulpride 5 mg   | 31,4%*                         |
|                                                    | Amisulpride 10 mg  | 31,4%*                         |
|                                                    | Placebo            | 21,5%                          |
| AS Habib <i>et al</i> <sup>6</sup><br>n=702        | Amisulpride 5 mg   | 33,8%                          |
|                                                    | Amisulpride 10 mg  | 41,7%*                         |
|                                                    | Placebo            | 28,5%                          |

\* Differenza statisticamente significativa rispetto al placebo

1. *Endpoint* primario. Negli studi sulla prevenzione, la risposta completa è stata definita come assenza di vomito/crampi addominali o uso di farmaci antiemetici di soccorso entro 24 ore dopo l'intervento chirurgico. Negli studi sul trattamento, la risposta completa è stata definita come nessuna emesi (esclusa l'emesi entro i primi 30 minuti) o uso di farmaci antiemetici di soccorso entro 24 ore dall'inizio del trattamento.

2. TJ Gan *et al*. *Anesthesiology* 2017; 126:268.

3. P Kranke *et al*. *Anesthesiology* 2018; 128:1099.

4. Oltre ad un antiemetico standard non dopaminergico (principalmente ondansetron o desametasone).

5. I pazienti non hanno ricevuto la profilassi antiemetica prima dell'intervento. Solo 560 dei 1988 pazienti hanno avuto il PONV entro 24 ore dall'intervento. KA Candiotti *et al*. *Anesth Analg* 2019; 128:1098.

6. I pazienti hanno ricevuto la profilassi con uno o più antiemetici non dopaminergici (principalmente un antagonista del recettore 5-HT<sub>3</sub> o desametasone) prima dell'intervento chirurgico. Solo 702 dei 2285 pazienti hanno avuto il PONV entro 24 ore dall'intervento. AS Habib *et al*. *Anesthesiology* 2019; 130:203).

Tab. 2. Alcuni farmaci per la prevenzione e il trattamento del PONV<sup>1</sup>

| Farmaco*                                                     | Alcune formulazioni                                                                                         | Dosaggio abituale per la prevenzione negli adulti <sup>2</sup>                                                                                  | Dosaggio abituale per il trattamento negli adulti <sup>2</sup>  | Costo (euro) <sup>3</sup> |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Anticolinergici</b>                                       |                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                 |                           |
| Scopolamina <sup>4</sup>                                     | -                                                                                                           | 1 cerotto la sera prima dell'intervento o 2 ore prima dell'induzione dell'anestesia; rimuovere 24 ore dopo l'intervento chirurgico <sup>5</sup> | Tenere il cerotto per 2 giorni nel post-operatorio <sup>5</sup> | n.d.                      |
| <b>Antistaminici</b>                                         |                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                 |                           |
| Dimenidrinato <sup>6</sup>                                   | -                                                                                                           | 1 mg/kg EV o 50 mg IM o EV prima dell'intervento chirurgico <sup>5</sup>                                                                        | 1 mg/kg EV <sup>5</sup>                                         | n.d.                      |
| <b>Corticosteroidi</b>                                       |                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                 |                           |
| Desametasone <sup>6</sup>                                    | -                                                                                                           | 4-5 mg EV all'induzione dell'anestesia <sup>5</sup>                                                                                             | Non applicabile <sup>5</sup>                                    | n.d.                      |
| <b>Antagonisti del recettore 5-HT<sub>3</sub></b>            |                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                 |                           |
| Granisetron – medicinale equivalente                         | fiale da 1 mg/ml                                                                                            | 1 mg EV prima dell'induzione dell'anestesia                                                                                                     | 1-3 mg EV al giorno nel post-operatorio                         | 13,18                     |
| Ondansetron – medicinale equivalente                         | cpr rivestite e orodispersibili da 4, 8 mg compresse; sciroppo da 4 mg/5 ml; fiale da 4 mg/2 ml e 8 mg/4 ml | 4 mg EV o IM all'induzione dell'anestesia o 16 mg PO un'ora prima dell'induzione                                                                | 4 mg EV o IM                                                    | 4,71 <sup>7</sup>         |
| Zofran (Novartis Farma)                                      |                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                 | 10,47 <sup>7</sup>        |
| Palonosetron <sup>6</sup>                                    | -                                                                                                           | 0,075 mg EV all'induzione dell'anestesia <sup>5</sup>                                                                                           | 0,075 mg EV <sup>5</sup>                                        | n.d.                      |
| <b>Antagonista dei recettori D<sub>2</sub></b>               |                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                 |                           |
| Droperidolo <sup>8</sup> – medicinale equivalente            | flaconcini da 2,5 mg/ml                                                                                     | 0,625-1,25 mg EV 30 minuti prima del termine previsto dell'intervento                                                                           | 0,625-1,25 mg EV ogni 6 ore come richiesto                      | 8,20 <sup>9</sup>         |
| <b>Antagonista dei recettori D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub></b> |                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                 |                           |
| Amisulpride <sup>6</sup>                                     | -                                                                                                           | 5 mg EV nell'arco di 1-2 min all'induzione dell'anestesia <sup>5</sup>                                                                          | 10 mg EV nell'arco di 1-2 min <sup>5</sup>                      | n.d.                      |
| <b>Antagonista dei recettori NK<sub>1</sub></b>              |                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                 |                           |
| Aprepitant <sup>6</sup>                                      | -                                                                                                           | 40 mg PO entro 3 ore dall'induzione <sup>5</sup>                                                                                                | Non applicabile <sup>5</sup>                                    | n.d.                      |
| <b>Fenotiazine</b>                                           |                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                 |                           |
| Prometazina <sup>6,10</sup>                                  | -                                                                                                           | 6,25-12,5 mg EV all'induzione dell'anestesia <sup>5</sup>                                                                                       | Non applicabile <sup>5</sup>                                    | n.d.                      |
| Proclorperazina <sup>6</sup>                                 | -                                                                                                           | 5-10 mg IM 1-2 ore prima dell'induzione dell'anestesia o EV 15-30 minuti prima dell'induzione dell'anestesia <sup>5</sup>                       | 5-10 mg EV <sup>5</sup>                                         | n.d.                      |

PONV = nausea e vomito post-operatori  
 \* Possono essere disponibili altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi.  
 1. Alcuni dei farmaci e dei dosaggi qui elencati non sono stati approvati dalla FDA per tale uso.  
 2. In caso di insufficienza epatica o renale possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio.  
 3. Costo al pubblico per una dose al dosaggio minimo abituale negli adulti indicato in tabella per la prevenzione del PONV.  
 4. Non disponibile in commercio in Italia.  
 5. I dosaggi indicati in tabella sono quelli in vigore negli USA.  
 6. Farmaco non approvato in Italia per questa indicazione.  
 7. Costo di una fiala da 4 mg/2 ml.  
 8. Raramente utilizzato negli Stati Uniti a causa delle preoccupazioni relative al prolungamento dell'intervallo QT e alla morte cardiaca improvvisa, anche se il rischio di eventi cardiaci avversi è basso con le dosi utilizzate per la prevenzione.  
 9. Costo di un flaconcino.  
 10. L'Institute for Safe Medication Practices non raccomanda l'uso della prometazina iniettabile a causa del rischio di gravi danni ai tessuti.

una dose di 10 mg di amisulpride per via endovenosa, somministrata da sola o in associazione con ondansetron, non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'intervallo QT.<sup>7</sup> L'amisulpride deve essere usata con cautela nei pazienti che presentano condizioni che prolungano l'intervallo QT, pazienti che assumono altri farmaci che prolungano l'intervallo QT o pazienti che presentano anomalie elettrolitiche, disturbi della conduzione cardiaca o insufficienza cardiaca. L'uso del farmaco deve essere evitato nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita.

**INTERAZIONI FARMACOLOGICHE** – L'uso dell'amisulpride con agonisti della dopamina come la levo-

dopa può ridurre l'efficacia di entrambi i farmaci e deve essere evitato. Anche l'uso concomitante di amisulpride e droperidolo deve essere evitato, poiché può comportare un prolungamento dell'intervallo QT additivo. Quando l'amisulpride viene utilizzato con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT si raccomanda il monitoraggio ECG.<sup>8</sup>

**GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO** – Non sono disponibili dati sull'uso dell'amisulpride nelle donne in gravidanza. Non sono stati osservati effetti negativi sullo sviluppo della prole delle femmine di animali gravide a cui è stata somministrata.

## RIEPILOGO: AMISULPRIDE

- Antagonista EV del recettore D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> approvato dalla FDA per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito postoperatori (PONV) negli adulti.
- Riduce l'incidenza dell'emesi quando viene somministrato per la prevenzione del PONV da solo o in associazione con un antiemetico di una classe diversa.
- Riduce l'incidenza dell'emesi quando viene somministrato per il trattamento del PONV in pazienti che non hanno ricevuto la profilassi preoperatoria o con nausea/vomito nonostante la profilassi.
- Si verifica prolungamento dell'intervallo QT con modalità dose-dipendente.

L'amisulpride è stata rilevata nel latte umano a concentrazioni da 11 a 20 volte superiori a quelle riscontrate nel plasma umano dopo la somministrazione di dosi orali multiple (200-400 mg/giorno). Gli antagonisti del recettore D<sub>2</sub> possono aumentare i livelli di prolattina nel siero, il che può portare a un aumento reversibile della produzione di latte. Non sono stati segnalati effetti avversi nei neonati allattati al seno di madri che hanno ricevuto l'amisulpride; per ridurre al minimo l'esposizione al farmaco, le donne possono prendere in considerazione di tirare e poi eliminare il latte materno per 48 ore dopo l'assunzione.

**DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE** – Il dosaggio raccomandato dell'amisulpride per la prevenzione del PONV è di 5 mg EV somministrati al momento dell'induzione dell'anestesia. Per il **trattamento del PONV**, si raccomanda un'unica dose di 10 mg EV. L'amisulpride deve essere somministrata per infusione della durata di 1-2 minuti. Il farmaco è soggetto a fotodegradazione e

deve essere utilizzato entro 12 ore dalla rimozione della fiala dalla confezione.

**CONCLUSIONI** – L'antagonista EV dei recettori D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> amisulpride (*Barhemsys*-Acacia negli USA; non disponibile in commercio in Italia) ha ridotto l'incidenza della nausea e del vomito post-operatori (PONV) quando viene somministrato come profilassi o come trattamento di soccorso. Non è stato paragonato agli antiemetici convenzionali come l'ondansetron e il desametasone, entrambi disponibili come medicinali equivalenti. Con l'amisulpride può verificarsi il prolungamento dell'intervallo QT.

1. TJ Gan et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118:85.
2. E Obrink et al. Post-operative nausea and vomiting: update on predicting the probability and ways to minimize its occurrence, with focus on ambulatory surgery. *Int J Surg*. 2015; 15:100.
3. TJ Gan et al. Intravenous amisulpride for the prevention of postoperative nausea and vomiting: two concurrent, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 2017; 126:268.
4. P Kranke et al. Amisulpride prevents postoperative nausea and vomiting in patients at high risk: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2018; 128:1099.
5. KA Candiotti et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous amisulpride as treatment of established postoperative nausea and vomiting in patients who have had no prior prophylaxis. *Anesth Analg* 2019; 128:1098.
6. AS Habib et al. Amisulpride for the rescue treatment of postoperative nausea or vomiting in patients failing prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Anesthesiology* 2019; 130:203.
7. GM Fox et al. Intravenous amisulpride does not meaningfully prolong the QTc interval at doses effective for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2019 Dec 9 (epub).
8. RL Woosley et al. QT drugs list. Available at [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org). Accessed December 10, 2020.