

Con il patrocinio di



Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri



# PNEUMOLOGIA 2016

Milano, 16 – 18 giugno 2016 · Centro Congressi Palazzo delle Stelline



Facoltà di Medicina e Chirurgia

---

DIPARTIMENTO BIOMEDICO DI MEDICINA INTERNA E  
SPECIALISTICA

**ASMA SEVERO:  
LE NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE**

Nicola Scichilone

*[nicola.scichilone@unipa.it](mailto:nicola.scichilone@unipa.it)*

# DEFINIZIONE CONDIVISA

*WHO. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma JACI 2010*

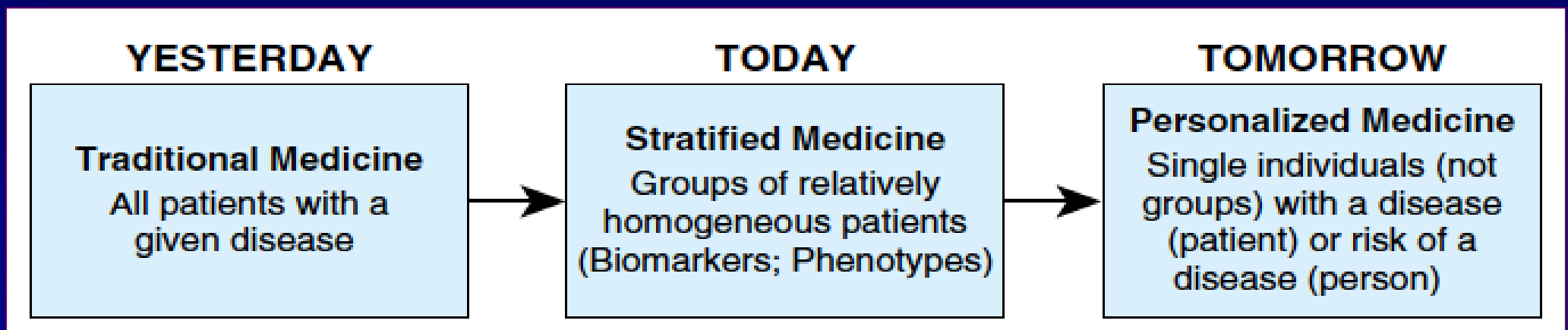
L'asma grave include 3 gruppi:

1. **ASMA GRAVE NON IN TRATTAMENTO:** in cui l'aggiunta di trattamento anche modesto può ottenere un BUON CONTROLLO di asma
2. **ASMA GRAVE DIFFICILE-DA-TRATTARE:** in cui fattori associati (scarsa aderenza al trattamento, fattori di aggravamento, comorbidità, scarso accesso a risorse sanitarie) hanno ruolo essenziale
3. **ASMA GRAVE RESISTENTE AL TRATTAMENTO:**
  - **ASMA REFRATTARIO E ASMA CS-RESISTENTE:** asma parzialmente o poco controllata nonostante HD-ICS o HD-ICS + LABA, e frequente uso di cicli di CS sistemici; alcuni sono steroide-dipendenti, con deterioramento scalando ICS o OCS
  - Asma in cui il controllo viene raggiunto solo con il più alto livello di terapia raccomandato, includendo la maggior parte dei farmaci anti-asmatici, comprensivi di HD-ICS, LABA, ecc.

# Personalized Respiratory Medicine: Exploring the Horizon, Addressing the Issues

Summary of a BRN-AJRCCM Workshop Held in Barcelona on June 12, 2014

Alvar Agusti<sup>1,2</sup>, Josep Maria Antó<sup>3</sup>, Charles Auffray<sup>4</sup>, Ferran Barbé<sup>2,5</sup>, Esther Barreiro<sup>2,6</sup>, Jordi Dorca<sup>2,7</sup>, Joan Escarrabill<sup>1</sup>, Rosa Faner<sup>1,2</sup>, Laura I. Furlong<sup>8</sup>, Judith Garcia-Aymerich<sup>3</sup>, Joaquim Gea<sup>2,6</sup>, Bertil Lindmark<sup>9</sup>, Eduard Monsó<sup>2,10</sup>, Vicente Plaza<sup>11</sup>, Milo A. Puhan<sup>12</sup>, Josep Roca<sup>1,2</sup>, Juan Ruiz-Manzano<sup>2,13</sup>, Laura Sampietro-Colom<sup>1</sup>, Ferran Sanz<sup>8</sup>, Luis Serrano<sup>14,15</sup>, James Sharpe<sup>14,15</sup>, Oriol Sibila<sup>11</sup>, Edwin K. Silverman<sup>16</sup>, Peter J. Sterk<sup>17</sup>, and Jacob I. Sznajder<sup>18</sup>



# The Asthma Syndrome

Symptoms of asthma, episodic breathlessness, wheeze, cough

## Asthma Endotypes

Distinct disease entities which may be present in clusters of phenotypes and each having a specific biological mechanism

Endotype 1	Endotype 2	Endotype 3	Endotype 4	Endotype 5
Allergen driven	Severe eosinophilic non-allergic	Aspirin sensitive	Broncho-pulmonary mycosis	Endotypes not yet identified or rare

Treatment:  
Inhaled GCS, LABA, anti-LTs, anti-IgE

Treatment:  
Inhaled GCS, LABA, oral GCS

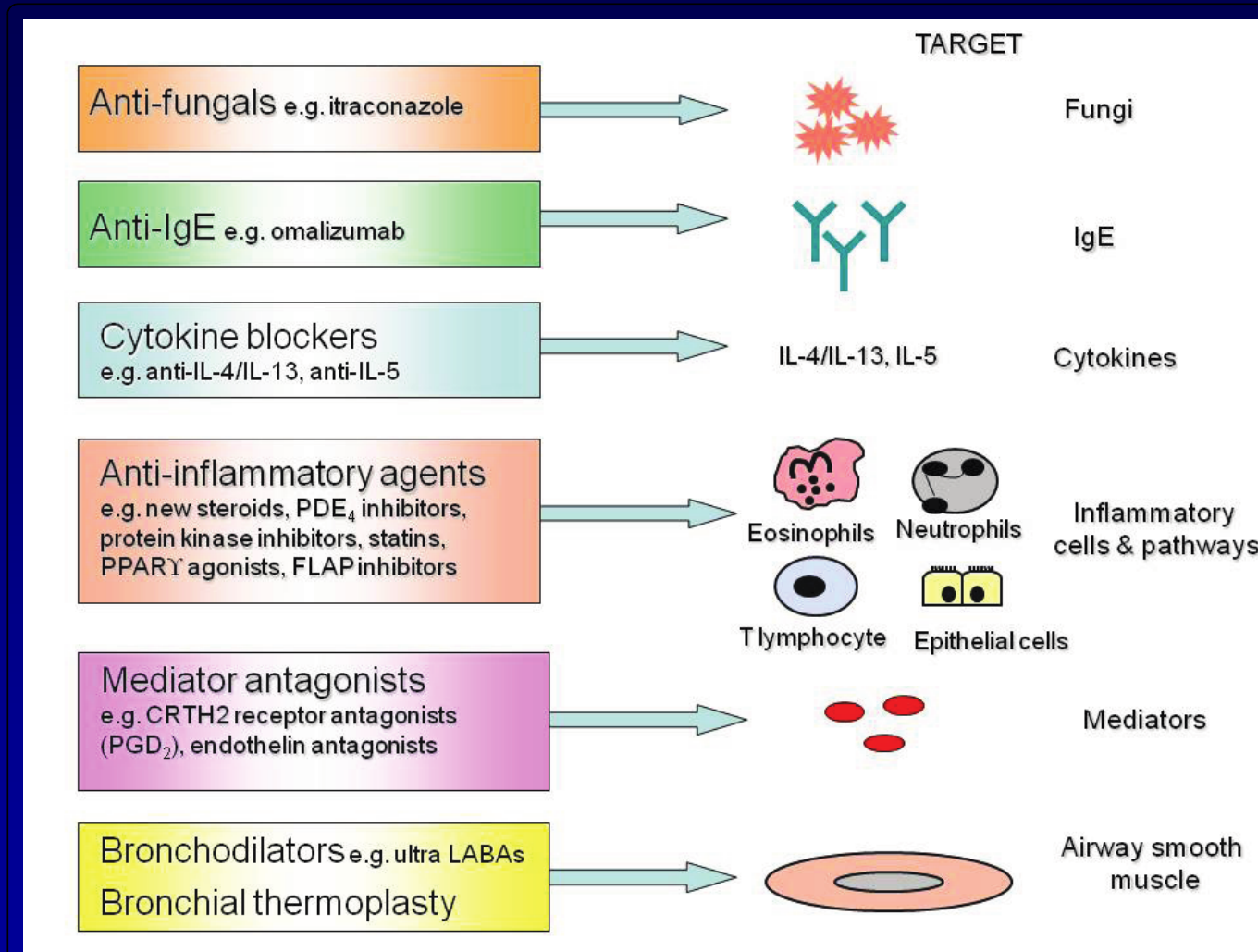
Treatment:  
Inhaled GCS, LABA, anti-LTs, intense treatment often required

Treatment:  
Inhaled GCS, LABA, anti-IgE

Treatment:  
conventional or new approaches



# Specifiche terapie per specifici sottogruppi



Donna di 41 anni, asma dall'adolescenza, poliposi nasale,  
MRGE, peggioramento clinico negli ultimi 5 anni  
(diversi accessi in P.S., sintomi scarsamente controllati da  
terapia ICS/LABA ad alte dosi)



**PRONTO SOCCORSO - P.O. V. CERVELLO**

Verbale n. 000000

Pagina 1 di 2

Accettazione 23/01/2014 09:52  
 Ingresso PS 23/01/2014 11:02  
 Dimissione 23/01/2014 14:53

Sesso Femmina

Sig. \_\_\_\_\_  
 Nato a \_\_\_\_\_  
 Domiciliato a \_\_\_\_\_  
 Residente a \_\_\_\_\_  
 Cod. Sanitario \_\_\_\_\_ Cod. Fiscale \_\_\_\_\_  
 Nazionalità ITALIA  
 Modalità di arrivo AUTONOMO  
 Sintomo RIF. DISPNEA E FAME D'ARIA IN PAZ. CON STORIA DI ASMA BRONCHIALE ALLERGICO.  
 Proven. paziente ALTRO  
 Modalità di trauma \_\_\_\_\_  
 Triage \_\_\_\_\_ Colore Triage GIALLO  
 Medico Accettante \_\_\_\_\_

Rilievi rilevati	23/01/2014 09:52	FREQUENZA CARDIACA	84 bpm r
	23/01/2014	SAT. O2	99% in a.a.
	23/01/2014 09:52	PRESSIONE ARTERIOSA	125/75

Anamnesi  
 23/01/2014 11:02  
 AN NON ESIBITA DOCUMENTAZIONE.  
 ASMA BRONCHIALE. NEGA DI ESSERE INCINTA.  
 RIFERISCE DI AVERE PRATICATO TERAPIA CON ZITROMAX E VELAMOX (?) SINO A QUALCHE GIORNO ADDIETRO.  
 VIENE IN PRONTO SOCCORSO PER INCREMENTO DELLA DISPNEA E TOSSE CON ESPETTORATO BIANCASTRO. NON FEBBRE.

Esame Obiettivo  
 23/01/2014 11:02  
 PAZ COLLABORANTE, LUCIDA, ORIENTATA. DISPNOICA A RIPOSO. AL TORACE: REPERTO DI BRONCOSPASMO DIFFUSO. ATTIVITA' CARDIACA RITMICA NORMATICA. PAO 120/70 MMHG. PH 7.465 PCO2 30.9 PO2 65.6 SO2 95.2 LAC 0.7 HCO3 21.9

Prestazioni  
 23/01/2014 11:02 897 VISITA GENERALE  
 23/01/2014 12:19 91492 PRELIEVO DI SANGUE VENOSO

Laboratorio  
 23/01/2014 14:33 ESEGUITI ESAMI EMATOCHIMICI: VEDI ALLEGATI  
 23/01/2014 14:33  
 23/01/2014 14:35

Radiologici  
 23/01/2014 12:20 87441 RX TORACE

Consulenza  
 VC - PNEUMOLOGIA 1  
 23/01/2014 13:25 897 CONSULENZA PNEUMOLOGICA

**PRONTO SOCCORSO - P.O. V. CERVELLO**

Verbale n.

Accettazione 09/03/2014 10:43  
 Ingresso PS 09/03/2014 11:52  
 Dimissione 10/03/2014 13:09

Sesso Femmina

LA \_\_\_\_\_  
 Nato a \_\_\_\_\_  
 Domiciliato a \_\_\_\_\_  
 Residente a \_\_\_\_\_  
 Cod. Sanitario \_\_\_\_\_ Cod. Fiscale \_\_\_\_\_  
 Nazionalità \_\_\_\_\_  
 Modalità di arrivo \_\_\_\_\_  
 Sintomo PAZ CON STORIA DI ASMA BRONCHIALE ALLERGICO  
 Proven. paziente \_\_\_\_\_  
 Modalità di trauma \_\_\_\_\_  
 Triage \_\_\_\_\_ Colore Triage GIALLO  
 Medico Accettante \_\_\_\_\_

Rilievi rilevati	09/03/2014 10:43	FREQUENZA CARDIACA	90 bpm rit
	09/03/2014 11:52	SAT. O2	95 % in aa
	09/03/2014 11:52	PRESSIONE ARTERIOSA	110/80 mmhg
	10/03/2014 13:09	FREQUENZA CARDIACA	100 bpm
	10/03/2014 13:09	SAT. O2	94 % in aa
	10/03/2014 13:09	PRESSIONE ARTERIOSA	105/65 mmhg
	10/03/2014 13:09	SAT. O2	95% con O2 a 2 l

PA RIFERITA DISPNEA DA STANOTTE E DOLORE IN EMICOSTATO DESTRO IN PZ CON STORIA DI ASMA

PA PZ DISPNOICA TORACE REPERTO DI BRONCOSPASMO TONI CARDIACI NETTI IN SUCCESSIONE RITMICA  
 PA RX TORACE TENUE ADDENSAMENTO ILARE EMIDIAFRAMMI REGOLARI CON SENI COSTO FRENICI LIBERI (MERCADANTE GISELLA GILDA)  
 T 37.4°C. SAO2 IN OSSIGENOTERAPIA 96%.  
 SAO2 IN OSSIGENOTERAPIA 96%. REPERTO BRONCOSPASTICO E DISPNEA A RIPOSO.

897 VISITA GENERALE  
 91492 PRELIEVO DI SANGUE VENOSO  
 91492 PRELIEVO DI SANGUE VENOSO

ESEGUITI ESAMI EMATOCHIMICI: VEDI ALLEGATI

87441 RX TORACE

**PRONTO SOCCORSO - P.O. V. CERVELLO**

Accettazione 12/03/2014 12:30  
 Ingresso PS 12/03/2014 16:32  
 Dimissione 12/03/2014 22:24

Sesso Femmina

LA \_\_\_\_\_  
 Nato a \_\_\_\_\_  
 Domiciliato a \_\_\_\_\_  
 Residente a \_\_\_\_\_  
 Cod. Sanitario \_\_\_\_\_ Cod. Fiscale \_\_\_\_\_  
 Nazionalità \_\_\_\_\_  
 Modalità di arrivo \_\_\_\_\_  
 Sintomo MATOLOGIA  
 Proven. paziente \_\_\_\_\_  
 Modalità di trauma \_\_\_\_\_  
 Triage \_\_\_\_\_ Colore Triage GIALLO  
 Medico Accettante \_\_\_\_\_

Rilievi rilevati	12/03/2014 12:30	PRESSIONE ARTERIOSA	160/60
	12/03/2014 16:32	FREQUENZA CARDIACA	102
	12/03/2014 16:32	AT. O2	97
	12/03/2014 22:24	AT. O2	99% in a.a.
	12/03/2014 22:24	PRESSIONE ARTERIOSA	100/65 mmhg a dx e

ISTERE DEL DOLORE EMITRACE DX. RINSECA, UDIVERSI ACCESSI IN PS PER MATOLOGIA. ULTIMO ACCESSO INDICATO IL INCANZA DI POSTI LETTO HA RIFIUTATO

USA PAZIO INTECOSTALE DX SULL'ASCELLARE NON LESIONI ERPETICHE

Tagine eseguita in urgenza, nelle sole condizioni di 'erazioni della densita' pare nchimale aventi volume medio. Non versamento pleurico e/ o falde di ghi principali sono pervi. Note di spondiloartrosi di circa 1,8 cm. nella mammella di destra.

D-DIMERO 110. SI ESEGUE ECG: ELLO ESEGUITO IL 10 MARZO. AL TORACE: MV RONCOSPASMO. PAO 100/65 MMHG A DX E A 'ALORI PRESSORI GIÀ NOTI ALLA PAZIENTE).

VISITA GENERALE  
 PRELIEVO DI SANGUE VENOSO  
 PRELIEVO DI SANGUE VENOSO  
 ELETTROCARDIOGRAMMA



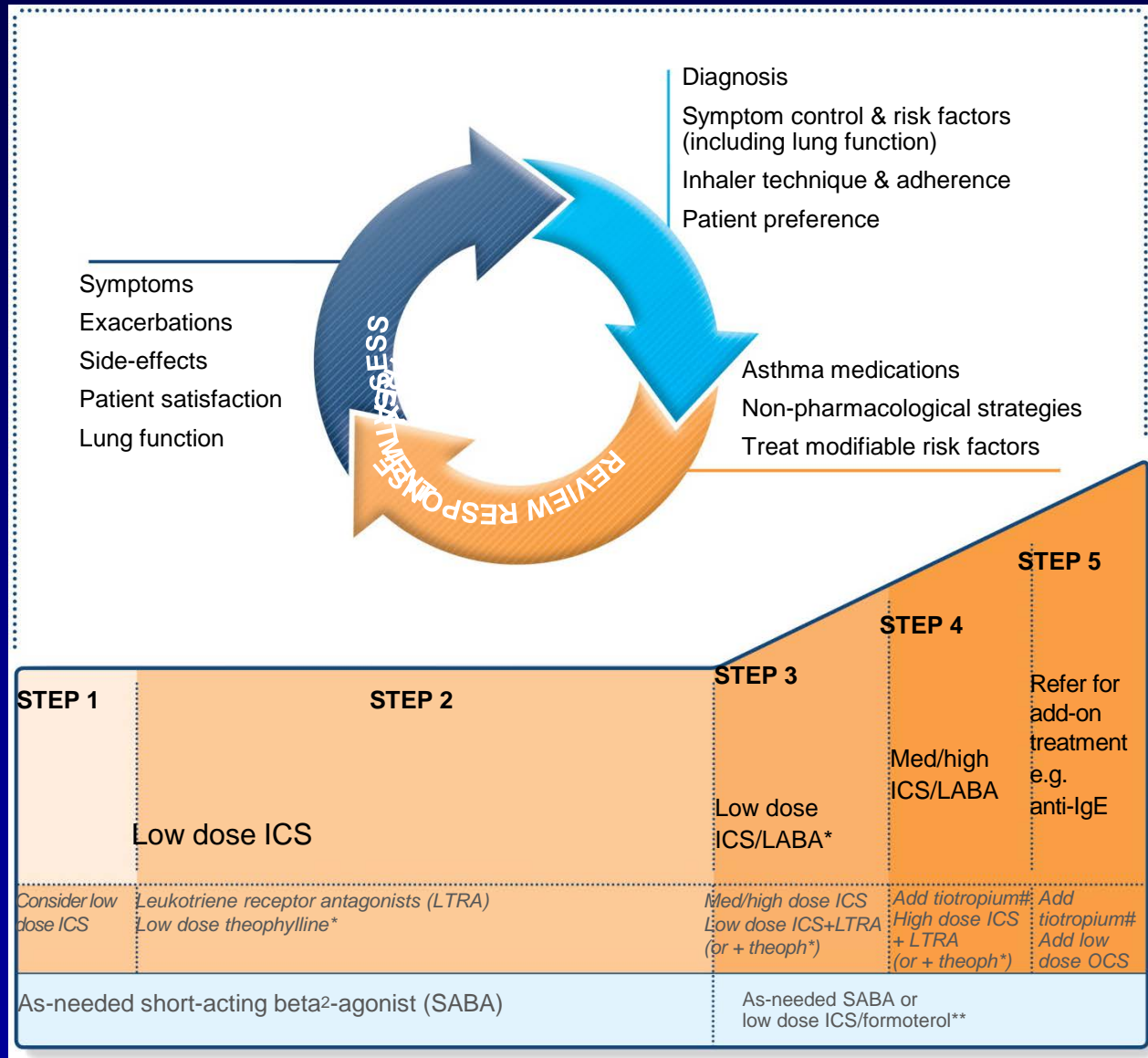
Donna di 41 anni, asma dall'adolescenza, poliposi nasale, MRGE, peggioramento clinico negli ultimi 5 anni (diversi accessi in P.S., sintomi scarsamente controllati da terapia ICS/LABA ad alte dosi)

Asma grave (step 5 GINA)

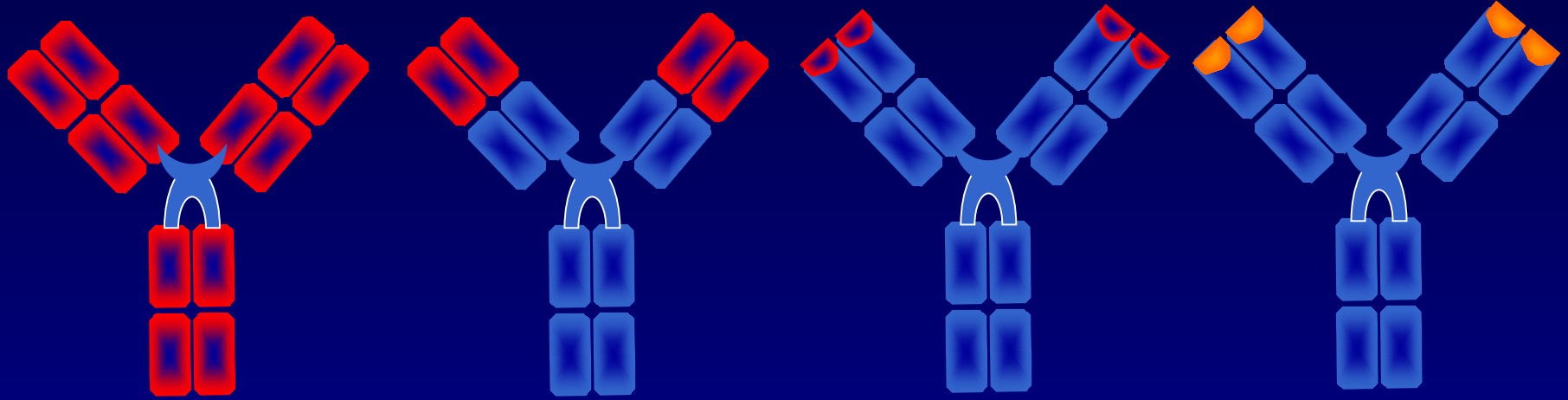
ASMA GRAVE DIFFICILE-DA-TRATTARE

ASMA GRAVE REFRATTARIA O STEROIDO-RESISTENTE

# Stepwise management-pharmacotherapy



# Anticorpi monoclonali



fino al 1975  
...momab

1984, chimerici  
...ximab

1988-91, umanizzati  
...zumab

1994-99, umani  
...mumab

*Umanizzazione*

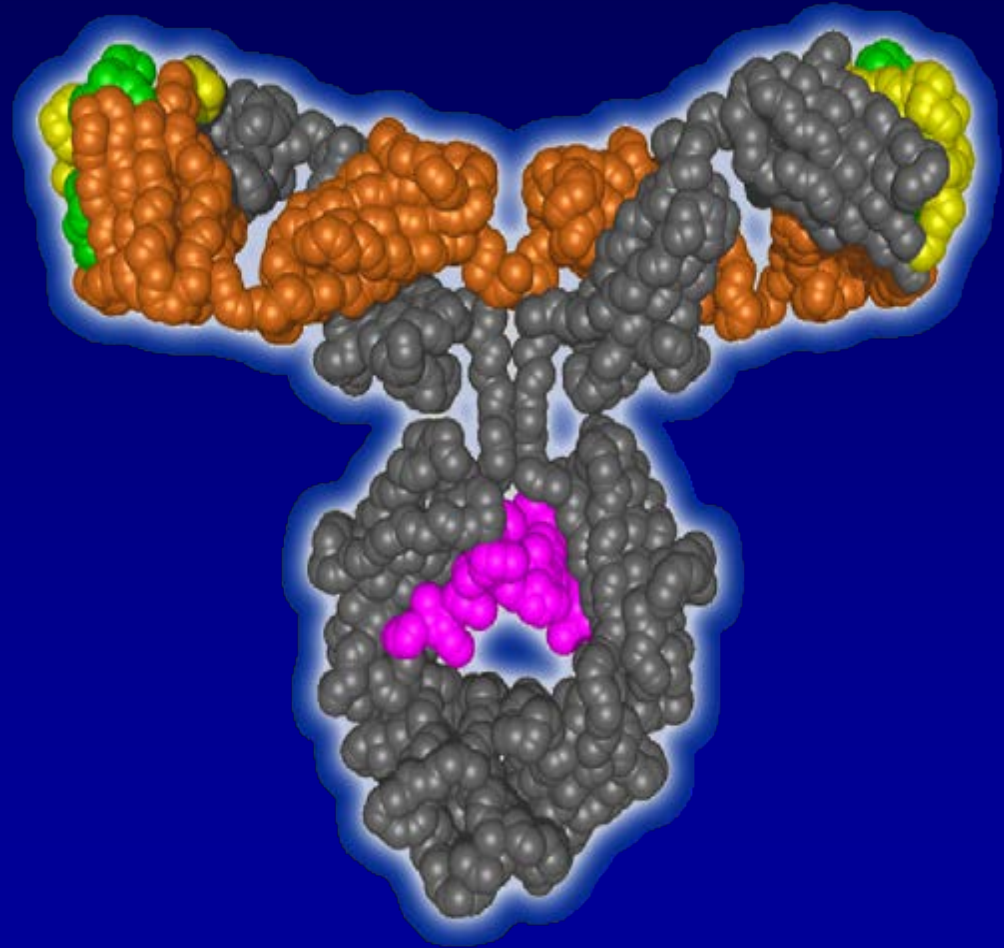
Immunogenici



Limitata  
immunogenicità

# Omalizumab: farmacodinamica

- Anticorpo monoclonale (PM ~150kD)
- “Umanizzato”, Residui murinici <5% nella regione variabile
- Lega solo le IgE circolanti (C $\epsilon$ 3)
- Previene il legame delle IgE a recettori ad alta e bassa affinità
- Forma complessi con le IgE piccoli e biologicamente inerti
- Non fissa il complemento
- Non causa anafilassi



# Studi di fase III di omalizumab in adulti e adolescenti con asma allergico grave

omalizumab somministrato sempre come add-on therapy

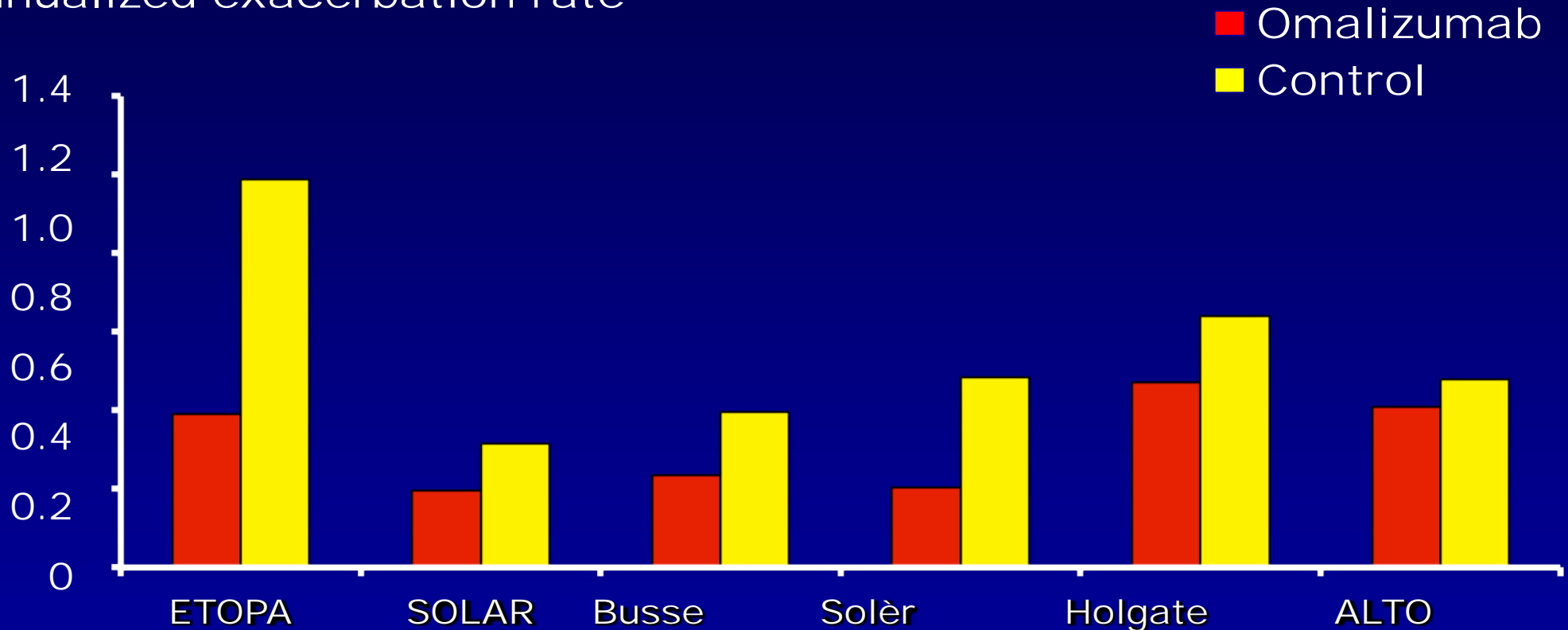
Study	Number of patients	Treatment duration	Efficacy endpoint
INNOVATE study <sup>1</sup>	419	28 weeks	Asthma exacerbation rate
ETOPA study <sup>2</sup>	312	52 weeks	Asthma exacerbation rate
SOLAR study <sup>3</sup>	405	28 weeks	Asthma exacerbation incidence
Busse study <sup>4</sup>	525	52 weeks	Asthma exacerbation rate
Solèr study <sup>5</sup>	546	52 weeks	Asthma exacerbation rate
Holgate study <sup>6</sup>	341	32 weeks	Reduction in inhaled corticosteroid (ICS) use
ALTO study	1,899	24 weeks	Asthma exacerbation rate

1. Humbert M, et al. *Allergy* 2005; 2. Ayres JG, et al. *Allergy* 2004; 3. Vignola AM, et al. *Allergy* 2004;  
4. Busse W, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 5. Solèr M, et al. *Eur Respir J* 2001;  
6. Holgate ST, et al. *Clin Exp Allergy* 2004



# Omalizumab riduce le riacutizzazioni asmatiche

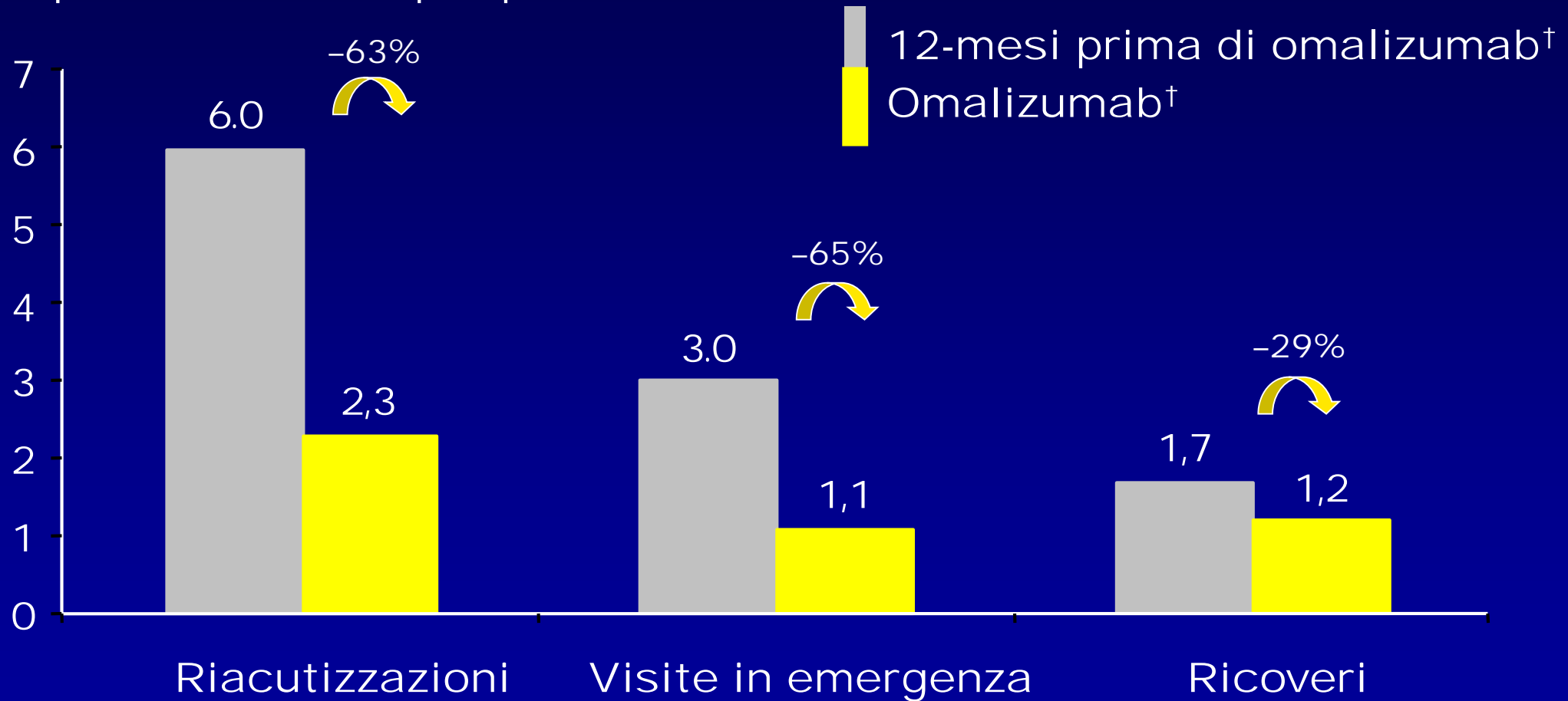
Annualized exacerbation rate



*Ayres JG, et al. Allergy 2004  
Vignola AM, et al. Allergy 2004; Busse W, et al. JACI 2001  
Lanier BQ, et al. AAAI 2003; Solèr M, et al. ERJ 2001  
Buhl R, et al. ERJ 2002; 8. Holgate ST, et al. Clin Exp Allergy 2004*

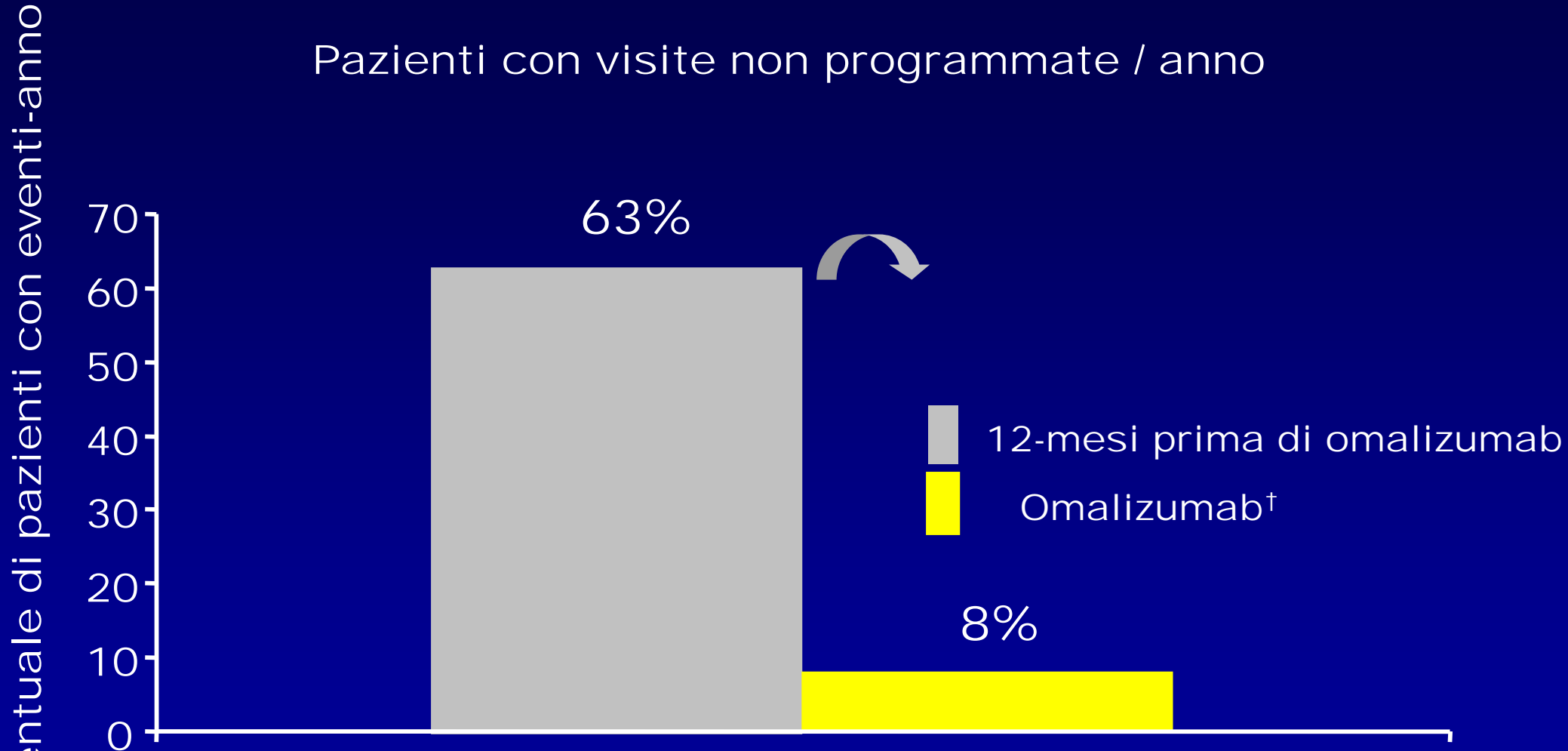
# Real-Life: diminuzione degli eventi correlati all'asma

Frequenza di eventi per pazienti-anno



# Studio real-life italiano

Pazienti con visite non programmate / anno



<sup>†</sup> Pazienti trattati con omalizumab per >4 mesi (n=134)

Donna di 41 anni, asma dall'adolescenza, poliposi nasale, MRGE, peggioramento clinico negli ultimi 5 anni (diversi accessi in P.S., sintomi scarsamente controllati da terapia ICS/LABA ad alte dosi)

Asma grave (step 5 GINA)

Valutata eleggibilità ad anti-IgE:

La paziente non risponde ai criteri di inclusione

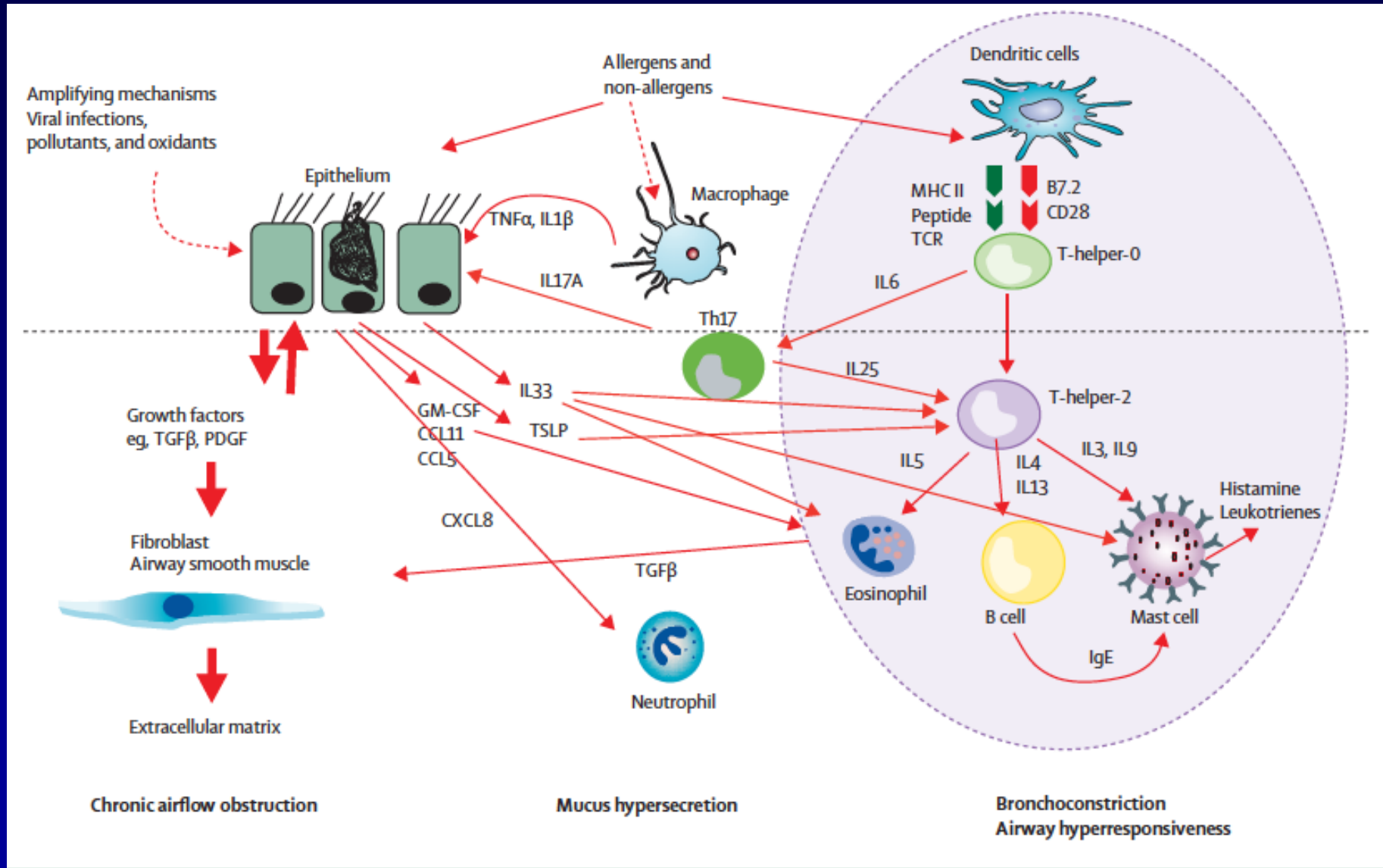
Table 1 | **Biological drugs in asthma treatment**

Drug	Mechanism of action	Effects	Development*
Omalizumab	Binds free IgE	Reduces exacerbations, improves symptoms and quality of life	FDA- and EMA-approved
Mepolizumab	Blocks IL-5	Decreases the number of eosinophils and frequency of exacerbations, as well as prednisone consumption	Phase II/III
Reslizumab	Blocks IL-5	Decreases the number of sputum eosinophils and enhances FEV1	Phase II
Benralizumab	Inhibits binding of IL-5 to IL-5R $\alpha$	Depletes the number of peripheral blood eosinophils	Phase I/II
Pascolizumab	Blocks IL-4	No significant clinical efficacy	Phase II
Altrakinecept	Soluble IL-4R	No significant clinical efficacy	Phase II
Pitrakinra	Inhibits binding of IL-4 and/or IL-13 to IL-4R $\alpha$	May prevent a decrease in FEV1 after allergen challenge	Phase II
Tralokinumab	Blocks IL-13	Reduces airway eosinophilia	Phase I/II
Anrukinzumab	Blocks IL-13	Inhibits allergen-induced late-phase asthmatic responses	Phase II
Lebrikizumab	Blocks IL-13	Enhances FEV1 in patients with high serum levels of periostin	Phase II
MEDI-528	Blocks IL-9	Reduces airway inflammation and hyper-responsiveness in mice	Phase II
MT203	Blocks GM-CSF	Decreases survival and activation of eosinophils	Phase II
Secukinumab	Blocks IL-17	Data not yet available	Phase II; NCT01478360
Golimumab	Blocks TNF $\alpha$	May increase the risk of infections and malignancies	Suspended
Infliximab	Blocks TNF $\alpha$	Reduces PEF oscillations and asthma exacerbations	Phase II
Etanercept	Soluble TNF $\alpha$ receptor	Conflicting data; see main text	Phase II

\*Unless given in the table, details of ClinicalTrials.gov identifiers or publications are given in the main text. EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IgE, immunoglobulin E; IL-4, interleukin-4; IL-4R $\alpha$ , IL-4 receptor- $\alpha$ ; PEF, peak expiratory flow; TNF $\alpha$ , tumour necrosis factor- $\alpha$ .



# I target della terapia dell'asma



## STRATEGIES FOR ANTAGONIZING EOSINOPHILS

As eosinophils play a contributing role to allergic inflammation, asthma, and hypereosinophilic syndromes, eosinophil depletion has been a tantalizing target for treatment of these conditions. Since IL-5 is a specific mediator of eosinophil differentiation and survival, IL-5 and its receptor have evolved as drug targets (Fig. 1). Alternative strategies for antagonizing eosinophilic inflammation include targeting eotaxin, eosinophil adhesion molecules, or eosinophil signaling pathways. However, the greatest success has resided in targeting IL-5 or IL-5R $\alpha$ .

### Targeting IL-5

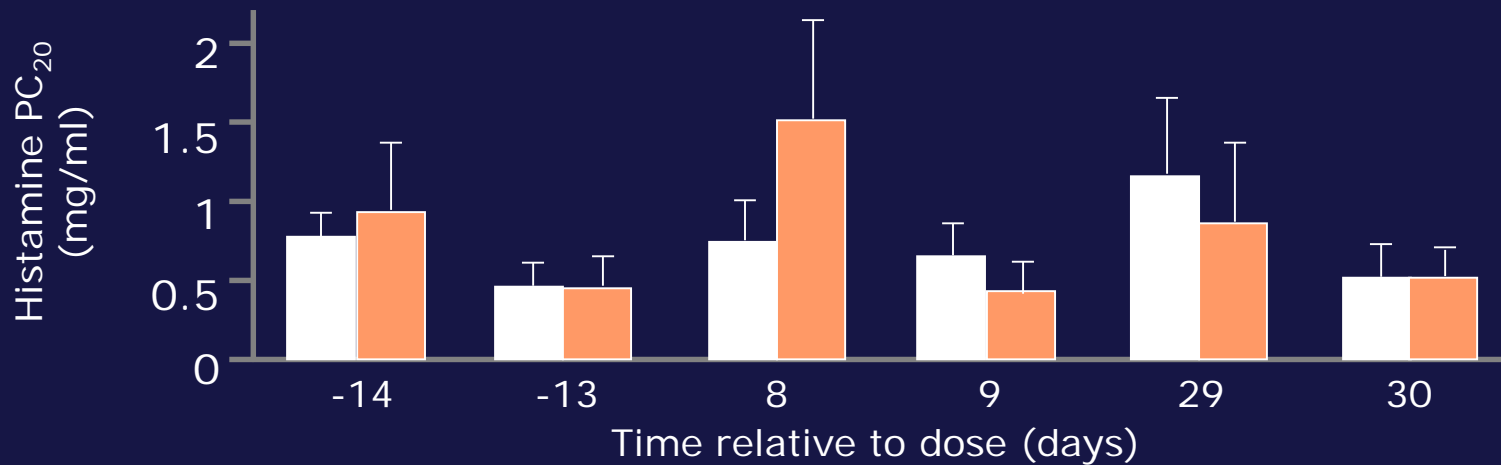
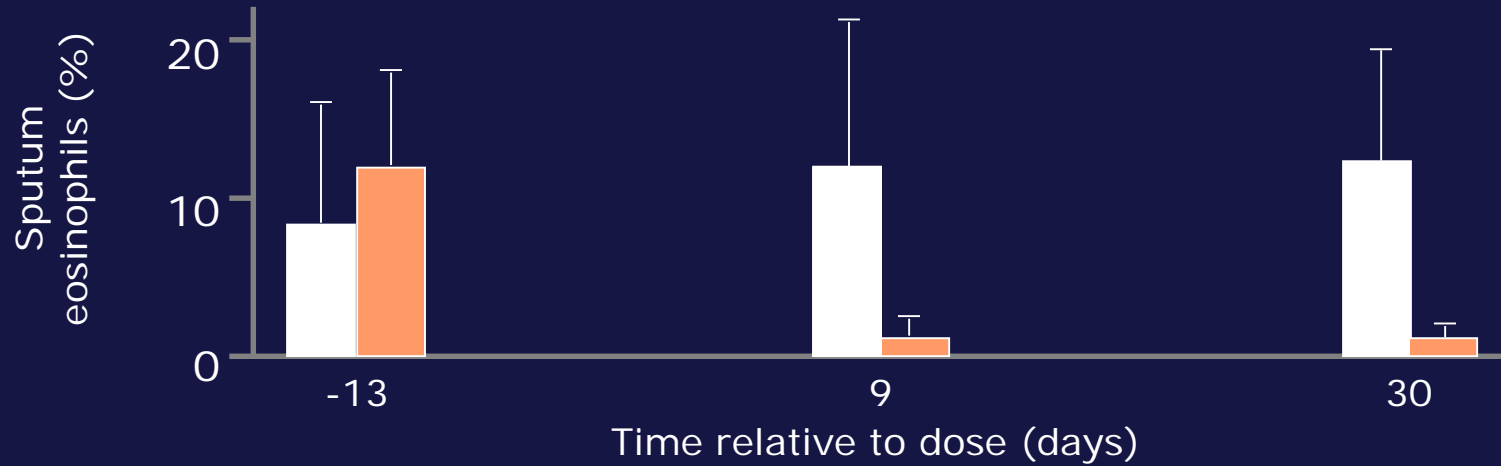
Mepolizumab  
Reslizumab

### Targeting the IL-5 Receptor

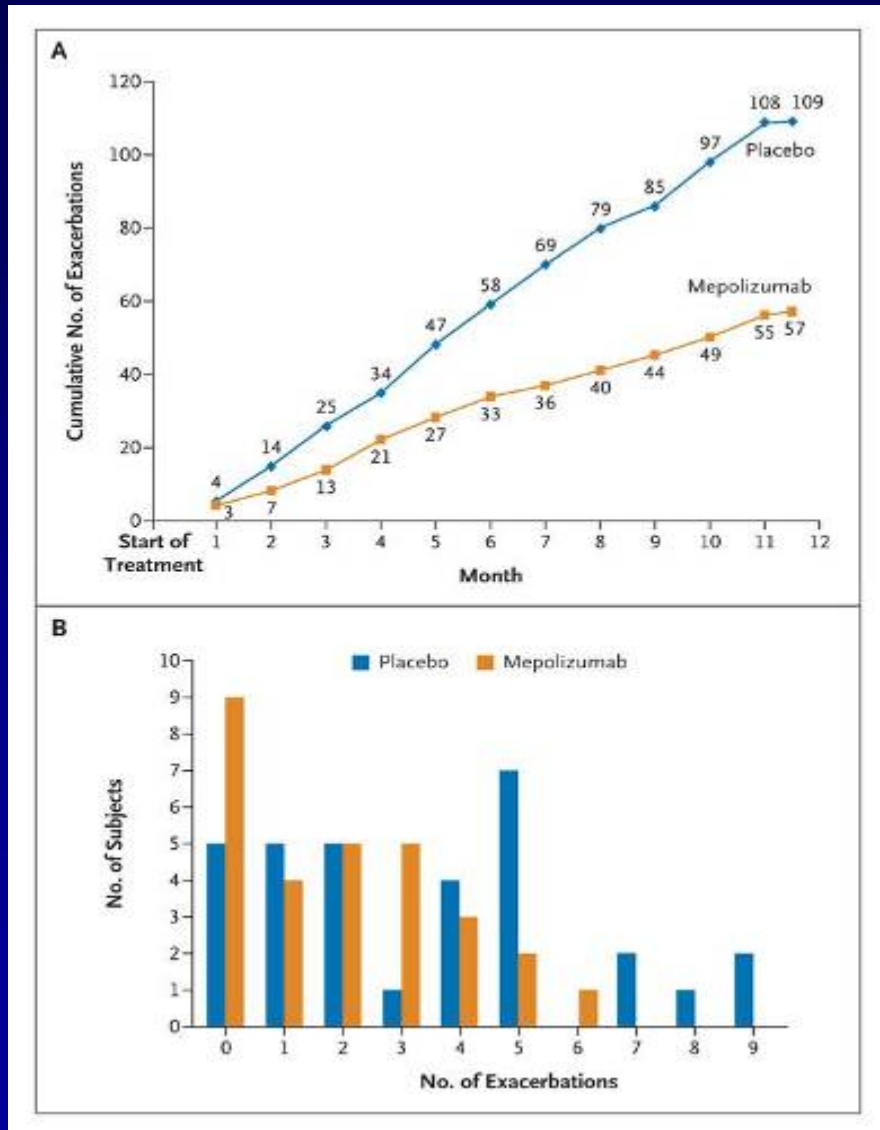
Benralizumab

# Effect of Mepolizumab on sputum eosinophils and histamine PC<sub>20</sub>

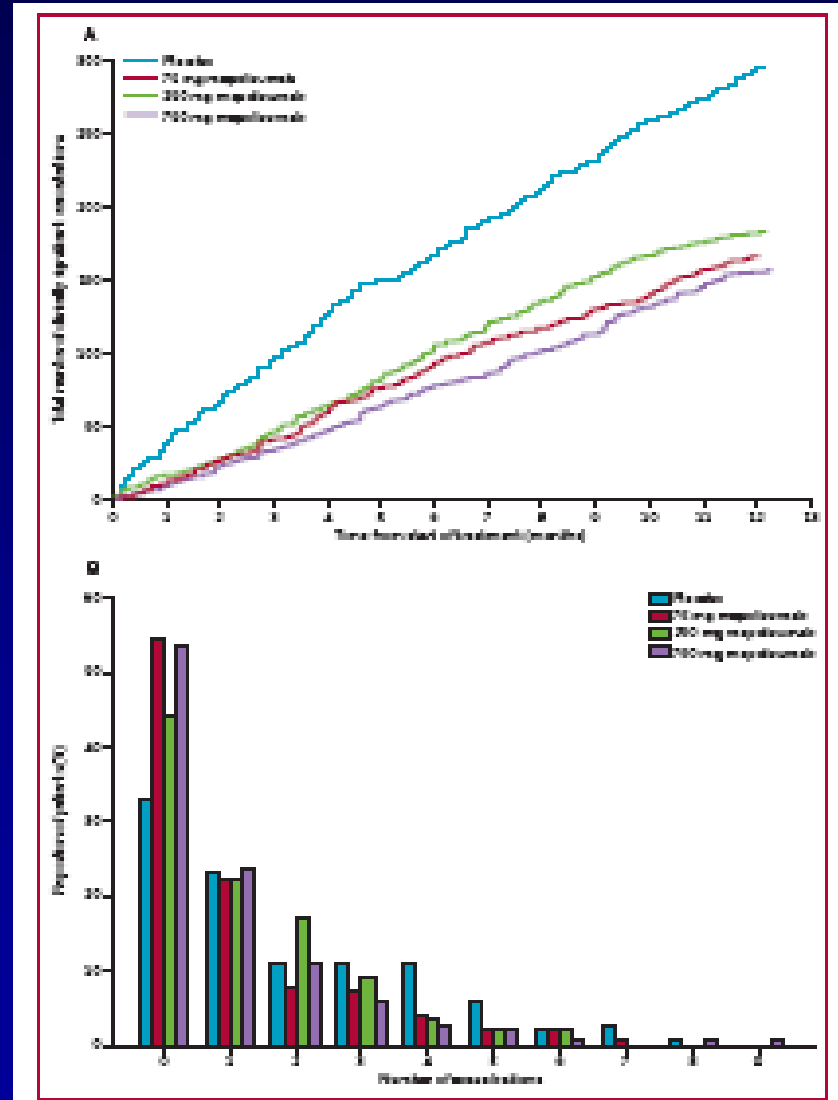
- Placebo group
- 10mg/kg group



# Mepolizumab: effect on severe exacerbations



Haldar et al. NEJM 2009

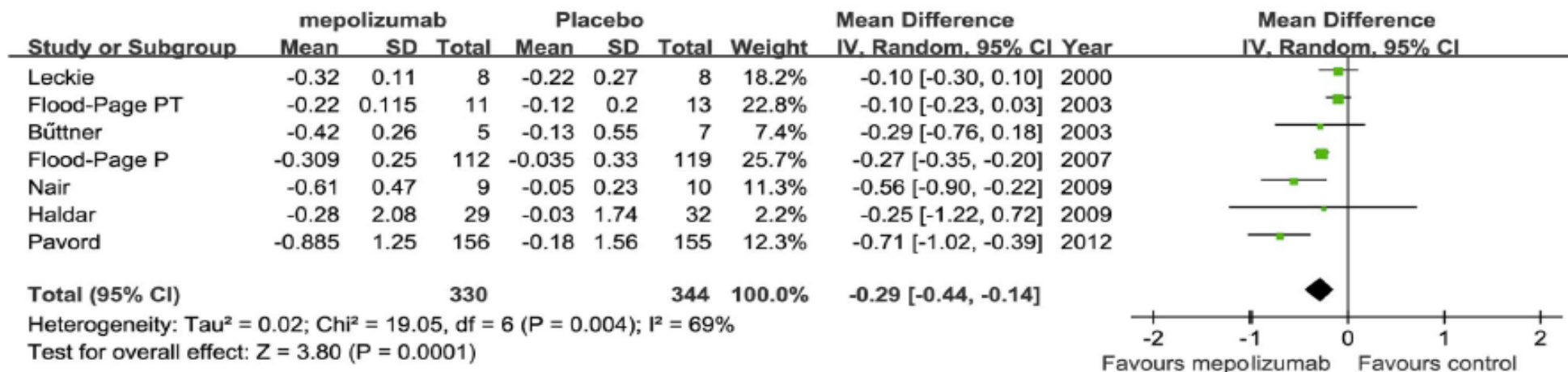


Pavord et al. Lancet 2012

# Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials

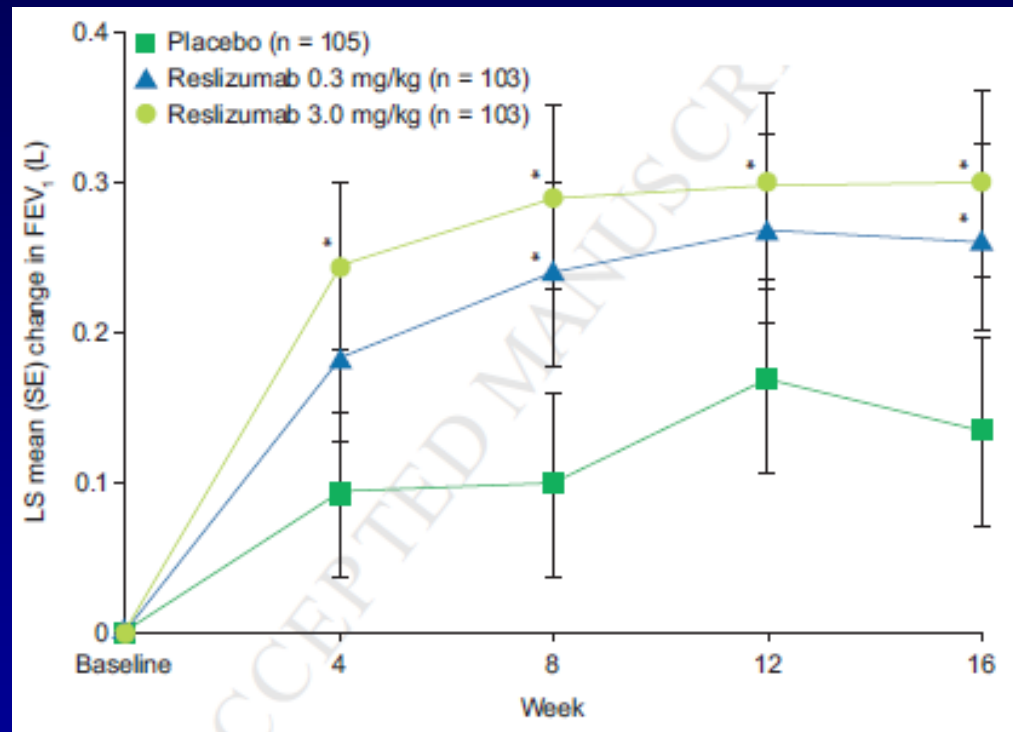
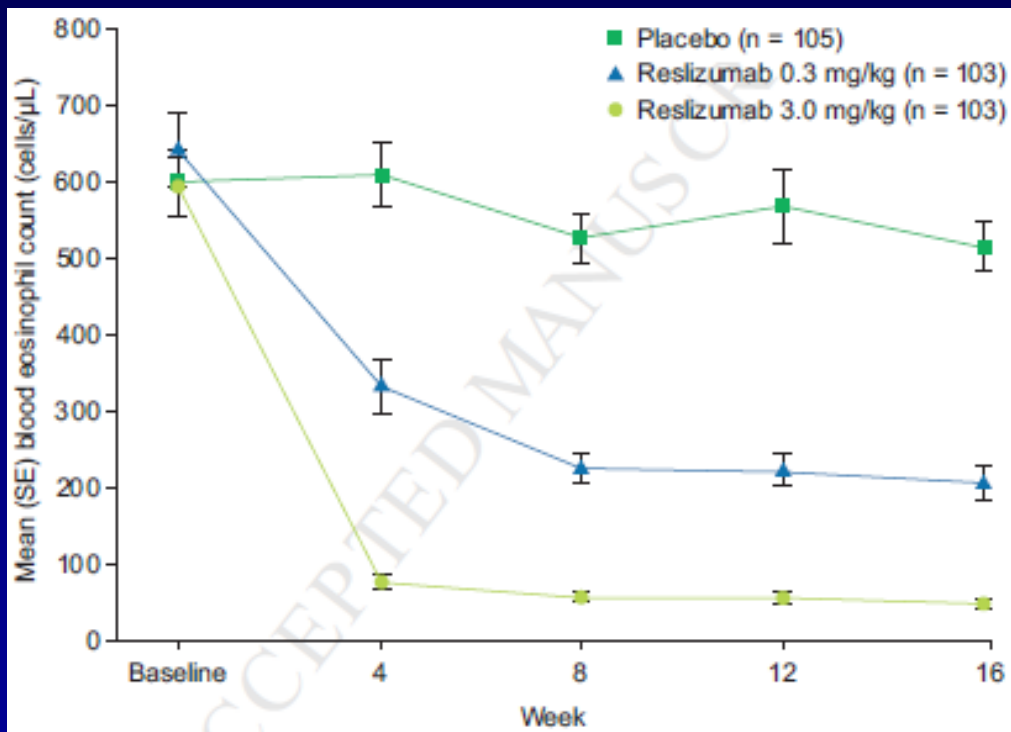
Yao Liu, Song Zhang, Dao-wei Li, Shu-juan Jiang\*

Department of Respiratory Medicine, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong, China



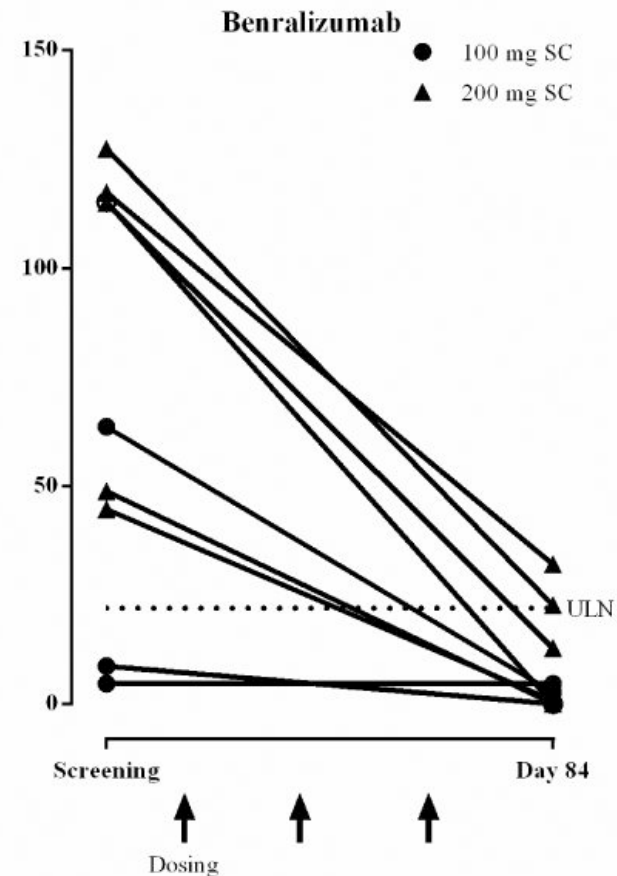
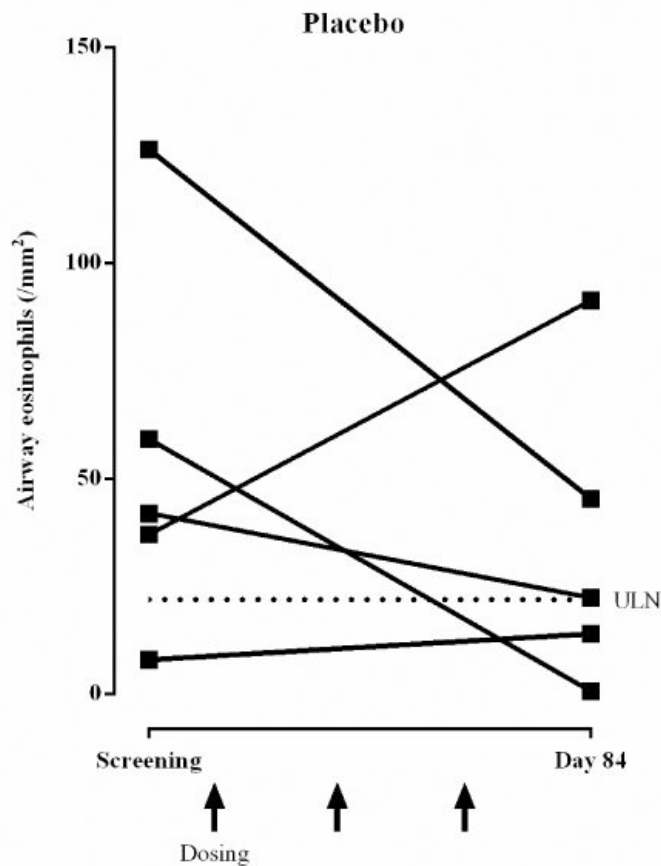


# Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels



# Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia

Michel Laviolette, MD,<sup>a</sup> David L. Gossage, MD,<sup>b\*</sup> Gail Gauvreau, PhD,<sup>c</sup> Richard Leigh, MD, PhD,<sup>d</sup> Ron Olivenstein, MD,<sup>e</sup> Rohit Katial, MD,<sup>f</sup> William W. Busse, MD,<sup>g</sup> Sally Wenzel, MD,<sup>h</sup> Yanping Wu, PhD,<sup>b</sup> Vivekananda Datta, MD, PhD,<sup>b</sup> Roland Kolbeck, PhD,<sup>b</sup> and Nestor A. Molfino, MD, MSc<sup>b,†</sup> *Quebec City, Quebec, Hamilton, Ontario, and Calgary, Alberta, Canada, Gaithersburg, Md, Denver, Colo, Madison, Wis, and Pittsburgh, Pa*





Sede Legale Viale Strasburgo n.233 – 90146 Palermo  
Medicina

Tel 091/7801111 - P.I. 05841780827

UNITA' OPERATIVA COMPLESSA di PNEUMOLOGIA 2°

P.O. "V. Cervello" – via Trabucco, 180 - 90146 – Palermo

Direttore: Prof. Mario Spatafora

Tel. 091/680.2910 (Segreteria) - 091/680.2659 (Rapporto) - 091/680.2549 (Medici) - 091/6802654 (Allergologia) - Fax: 091/688.28.42



Dipartimento Biomedico di

Interna e Specialistica (Di.Bi.MIS)

SEZIONE di PNEUMOLOGIA

Palermo, 16/07/2014 V1

Paziente 4117  
nata il: 24/1/1950 cm.

Anamnesi e terapia farmacologica: Asma severo non controllato, poliposi nasale, MRGE.  
Trattamento con Flixotide (beclometasone/formoterolo) due volte al dì ed al bisogno.

Il paziente viene informato sulla possibilità di partecipare allo studio clinico SIROCCO e viene valutato come possibile candidato.

Il paziente rispecchia i criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

Il paziente accetta la partecipazione allo studio e firma:

- Modulo di consenso informato per il paziente adulto (versione n 1; datata 18/07/2013) in duplice copia. Per errore viene fatto firmare anche lo spazio dedicato alla firma del testimone imparziale. In realtà la paziente è in grado di leggere e scrivere.
- informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali (versione n1; datata 18/07/2013) in duplice copia
- consenso informato alla ricerca genetica (versione n1; datata 18/07/2013) in duplice copia

Vengono consegnati al paziente il foglio informativo, la lettera al medico di famiglia ed il tesserino di partecipazione allo studio.

Il paziente viene arruolato nello studio SIROCCO e registrato nel IWRS con E-CODE: 4115003

procedure durante la visita 1:

Valutazione parametri vitali, PAO 120/70 mmHg; FC 65 bpm; SaO2 98% in aa, T corporea 36,8°C.

EOT: MV ridotto su tutto l'ambito polmonare con sibili espiratori diffusi.

Esame fisico completo: nella norma. Paziente sovrappeso. Non linfadenomegalie palpabili.

ECG: nei limiti.

Prelievo sangue venoso, delle urine e test di gravidanza (negativo). Si specifica alla paziente di utilizzare metodi contraccettivi per tutta la durata del trial.

ACQ:

Question	Answer
P3_Q1	Many times
P4_Q2	Severe symptoms
P5_Q3	Extremely limited
P6_Q4	A very great deal
P7_Q5	Most of the time
P8_Q6	9-12 puffs/inhalations most days

## Informativa e Manifestazione Del Consenso Al Trattamento Dei Dati Personali

Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato verso placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Benralizumab (MEDI-563) in aggiunta ad una combinazione di corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio e un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione in pazienti con asma non controllato (SIROCCO)

Codice Studio: D3250C00017 Centro No: 41150

Codice di arruolamento: E-4115003

Nome e Cognome Paziente: ...

## Measurement Pre PFT 11/Sep/2014 09:15

Parameter	Unit	Pred	BEST	%Pred	1st	2nd	3rd
					09:15	09:17	09:21
FEV1	[L]	2.69	0.79	29.45	0.71	*0.77	*0.79
FVC	[L]	3.28	1.55	47.12	*1.40	1.28	*1.55
FEF25-75	[L/s]	2.91	0.32	11.06	0.31	0.42	0.32
PEF	[L/s]		2.38		*2.38	*2.09	1.97
E-code**			---E---		---DE---	---DE---	---E---

# Quattro mesi dopo...

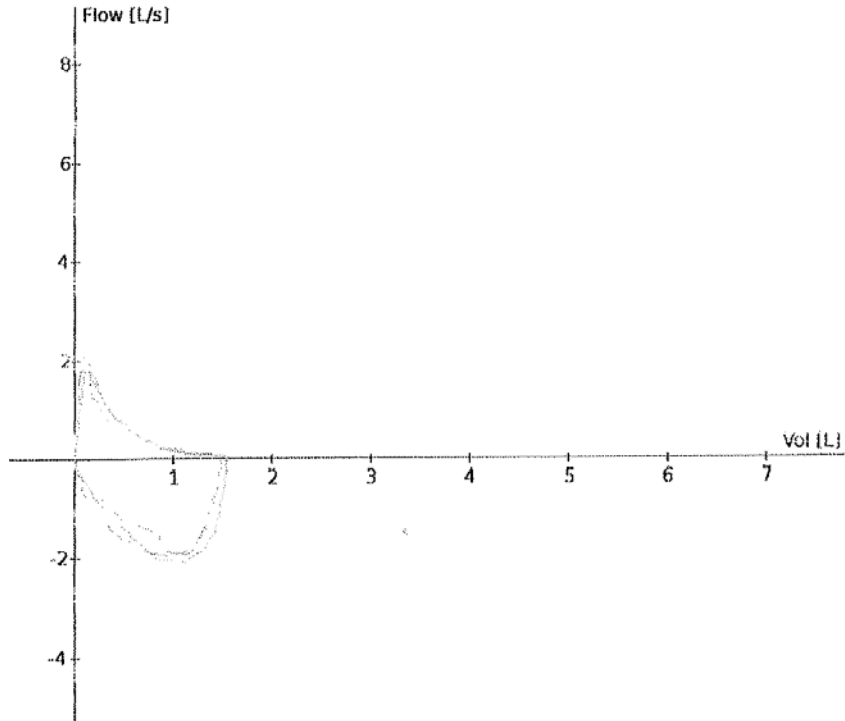
## Measurement Pre PFT 11/Sep/2014 09:15

Parameter	Unit	Pred	BEST	%Pred	1st 09:15	2nd 09:17	3rd 09:21
FEV1	[L]	2.69	0.79	29.45	0.71	*0.77	*0.79
FVC	[L]	3.28	1.55	47.12	*1.40	1.28	*1.55
FEF25-75	[L/s]	2.91	0.32	11.06	0.31	0.42	0.32
PEF	[L/s]		2.38		*2.38	*2.09	1.97
E-code**			---E--		---DE--	---DE--	---E--

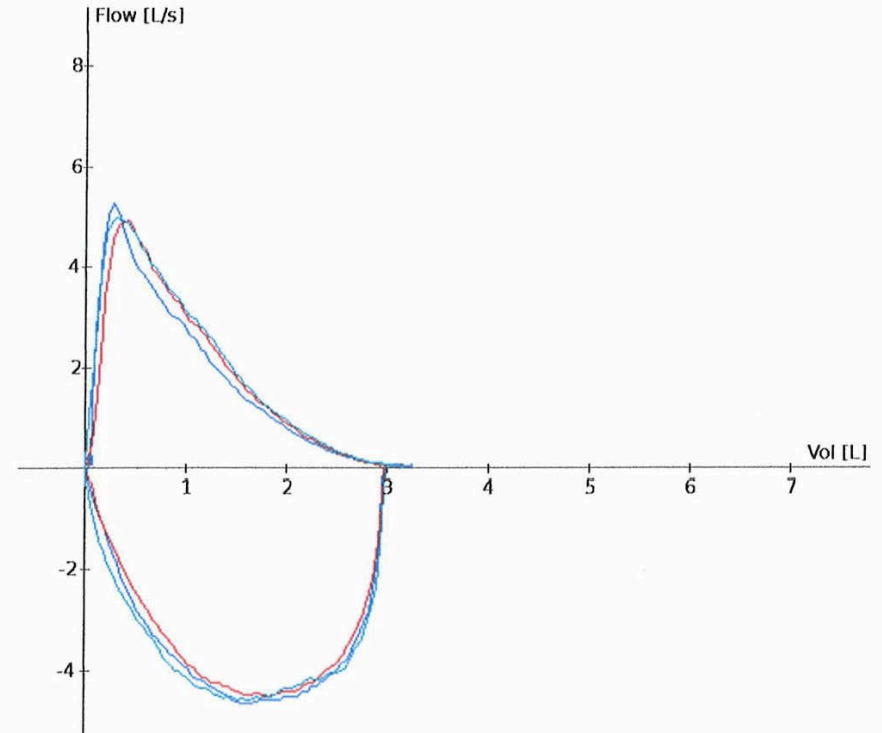
## Measurement Pre PFT 09/Jan/2015 09:22

Parameter	Unit	Pred	BEST	%Pred	1st 09:22	2nd 09:25	3rd 09:26
FEV1	[L]	2.69	2.17	80.52	2.06	*2.14	*2.17
FVC	[L]	3.28	3.24	98.78	*3.24	3.13	*3.16
FEF25-75	[L/s]	2.91	1.36	46.88	1.05	1.33	1.36
PEF	[L/s]		5.28		*5.28	4.92	*5.00
E-code**			-----		-----	-----	-----

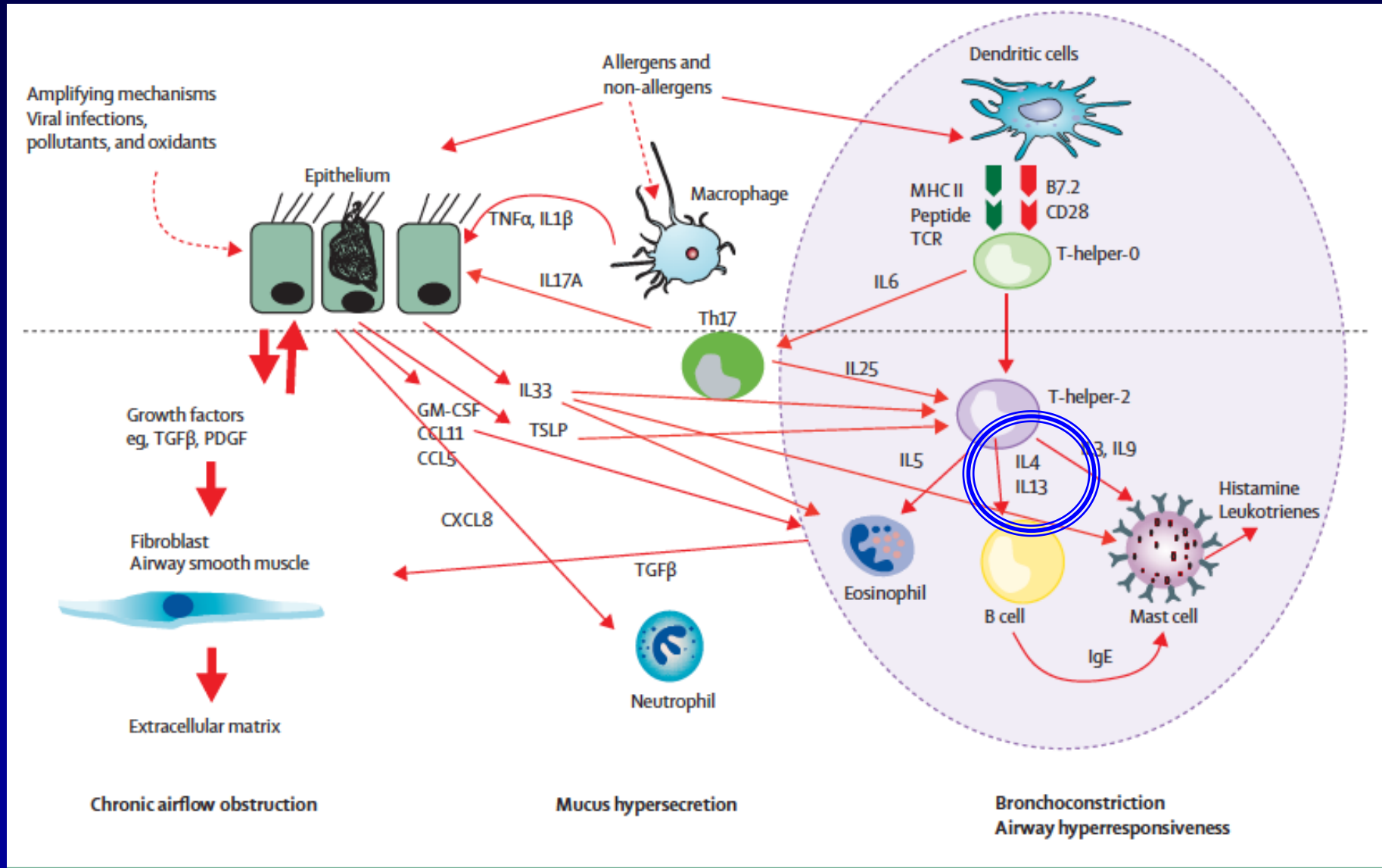
### Curves of all efforts:



### Curves of all efforts:



# I target della terapia dell'asma

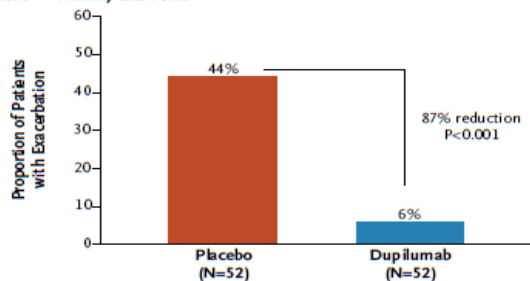


ORIGINAL ARTICLE

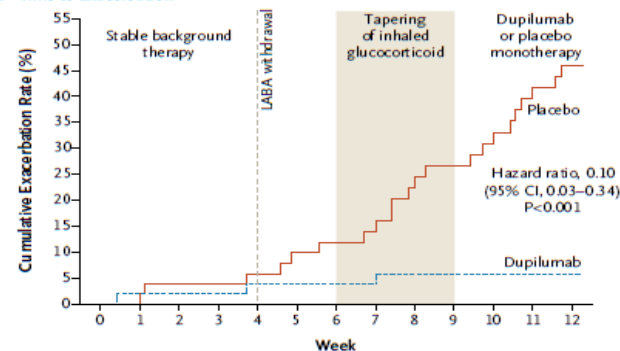
# Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels

Sally Wenzel, M.D., Linda Ford, M.D., David Pearlman, M.D., Sheldon Spector, M.D., Lawrence Sher, M.D., Franck Skobieranda, M.D., Lin Wang, Ph.D., Stephane Kirkesseli, M.D., Ross Rocklin, M.D.,

**A Exacerbations — Primary End Point**



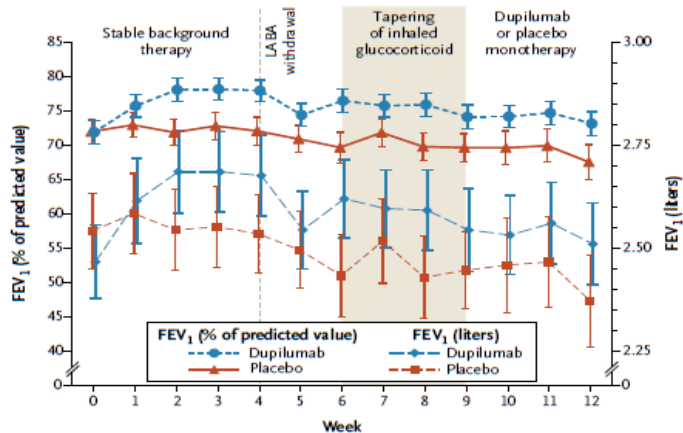
**B Time to Exacerbation**



**No. at Risk**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dupilumab	52	51	51	51	50	50	50	50	47	45	44	43	42
Placebo	52	52	50	50	48	44	43	41	37	35	32	28	24

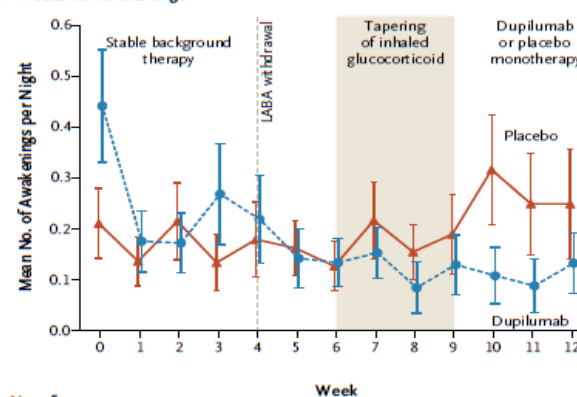
**C FEV<sub>1</sub>**



**No. of Patients**

FEV <sub>1</sub> (% of predicted value)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dupilumab	52	51	52	52	50	49	52	52	47	46	46	45	45
Placebo	52	52	51	51	50	49	47	46	45	43	41	40	36
FEV <sub>1</sub> (liters)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dupilumab	52	51	52	52	50	49	52	52	47	46	46	45	45
Placebo	52	52	51	51	50	49	47	46	45	43	41	40	36

**D Nocturnal Awakenings**



**No. of Patients**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dupilumab	52	51	52	52	50	49	52	52	47	46	46	45	45
Placebo	52	51	51	52	50	49	47	46	45	42	41	40	36

# CLINICAL TRIAL PROTOCOL

**A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma**

---

**COMPOUND: Dupilumab**

**STUDY NUMBER: EFC13579**

dopo 6 mesi...

Pz n. 1: invariata

Pz n. 2: migliorata

Pz n. 3: graduale miglioramento



# CLINICAL TRIAL PROTOCOL

A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma

**COMPOUND: Dupilumab**

**STUDY NUMBER: EFC13579**

Palermo,  
15/04/2016

Palermo, 15/04/2016

Paziente: G

Paziente: P

Data di nascita:

: 3289186686

Data di nascita:

Telefono: 3483400932

VISITA	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
EOS cell/mcL	1020	1220		1660		2080		2720	2730
EOS %	12.2	15%		15.2%		25.1%		25.9%	27.1%

VISITA	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
					Lab. Loc				
EOS cell/mcL	310	680	2450	2500	1820	810		330	360
EOS %	4.4	11.7	30.4	28.8	22.7	17.3		6%	6.2%

Palermo, 15/04/2016

Paziente: C

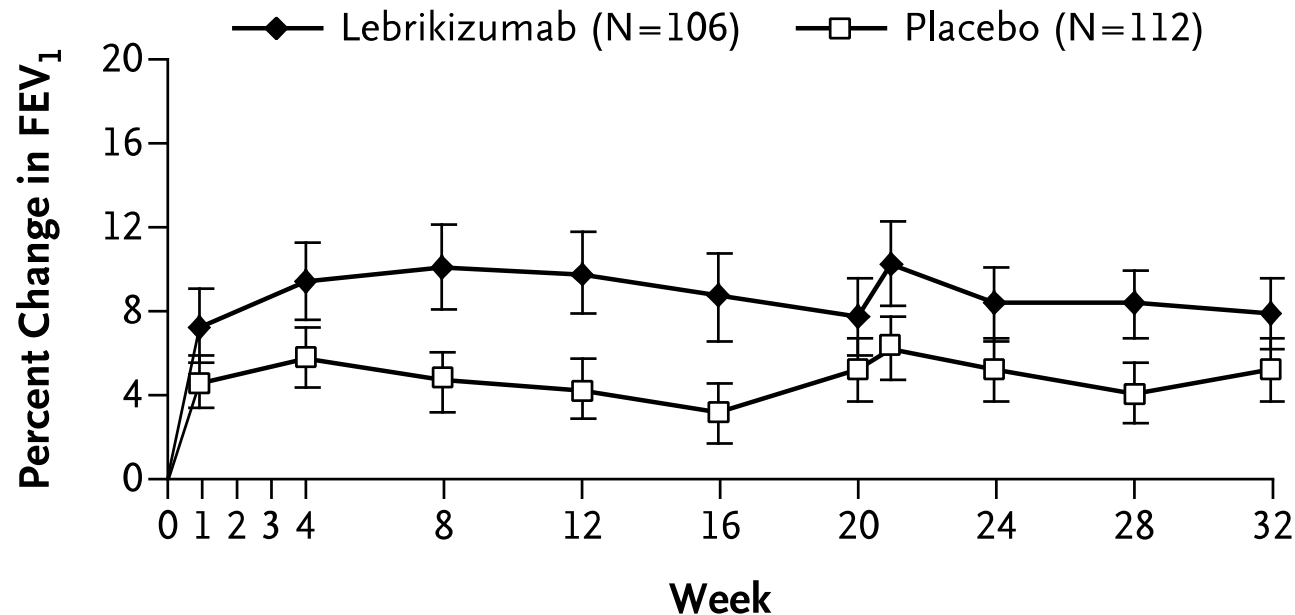
Data di nascita:

Telefono: 3391967750

VISITA	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
EOS cell/mcL	1080	1360	500	1220		420		1210	1240
EOS %	17	21.7	6.1	17.1		6.5		18.2	16.1

# Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma

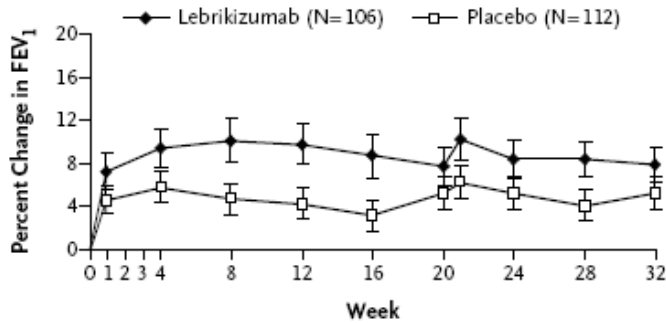
Jonathan Corren, M.D., Robert F. Lemanske, Jr., M.D., Nicola A. Hanania, M.D., Phillip E. Korenblat, M.D., Merdad V. Parsey, M.D., Ph.D., Joseph R. Arron, M.D., Ph.D., Jeffrey M. Harris, M.D., Ph.D., Heleen Scheerens, Ph.D., Lawren C. Wu, Ph.D., Zheng Su, Ph.D., Sofia Mosesova, Ph.D., Mark D. Eisner, M.D., M.P.H., Sean P. Bohlen, M.D., Ph.D., and John G. Matthews, M.B., B.S., Ph.D.



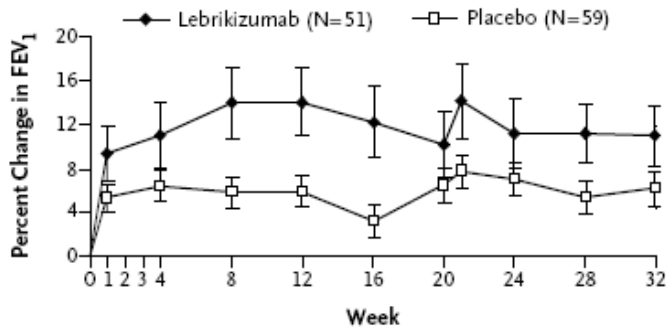
# Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma

Jonathan Corren, M.D., Robert F. Lemanske, Jr., M.D., Nicola A. Hanania, M.D., Phillip E. Korenblat, M.D., Merdad V. Parsey, M.D., Ph.D., Joseph R. Arron, M.D., Ph.D., Jeffrey M. Harris, M.D., Ph.D., Heleen Scheerens, Ph.D., Lawren C. Wu, Ph.D., Zheng Su, Ph.D., Sofia Mosesova, Ph.D., Mark D. Eisner, M.D., M.P.H., Sean P. Bohlen, M.D., Ph.D., and John G. Matthews, M.B., B.S., Ph.D.

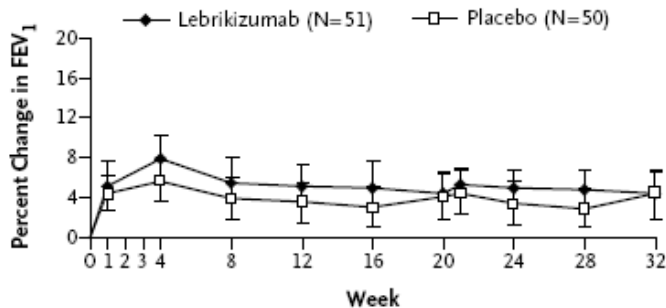
**A Total Cohort**



**B High-Periostin Subgroup**



**C Low-Periostin Subgroup**

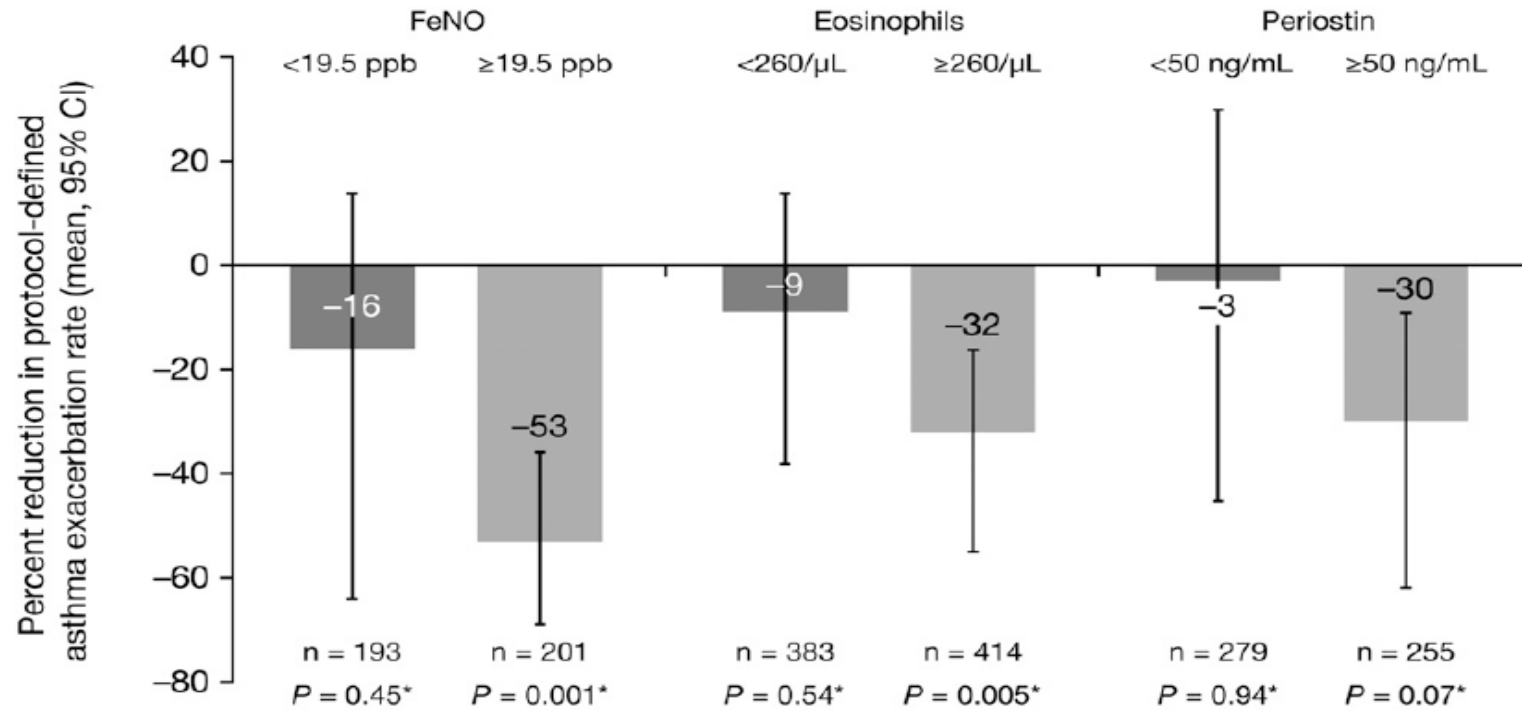


Change in parameter at 24 weeks  
 FEV<sub>1</sub> (%)      Severe exacerbation  
 (% reduction vs placebo)

Periostin high	11.1	67%
Periostin low	5.0	29%
FE <sub>NO</sub> high	10.7	79%
FE <sub>NO</sub> low	4.8	-4%

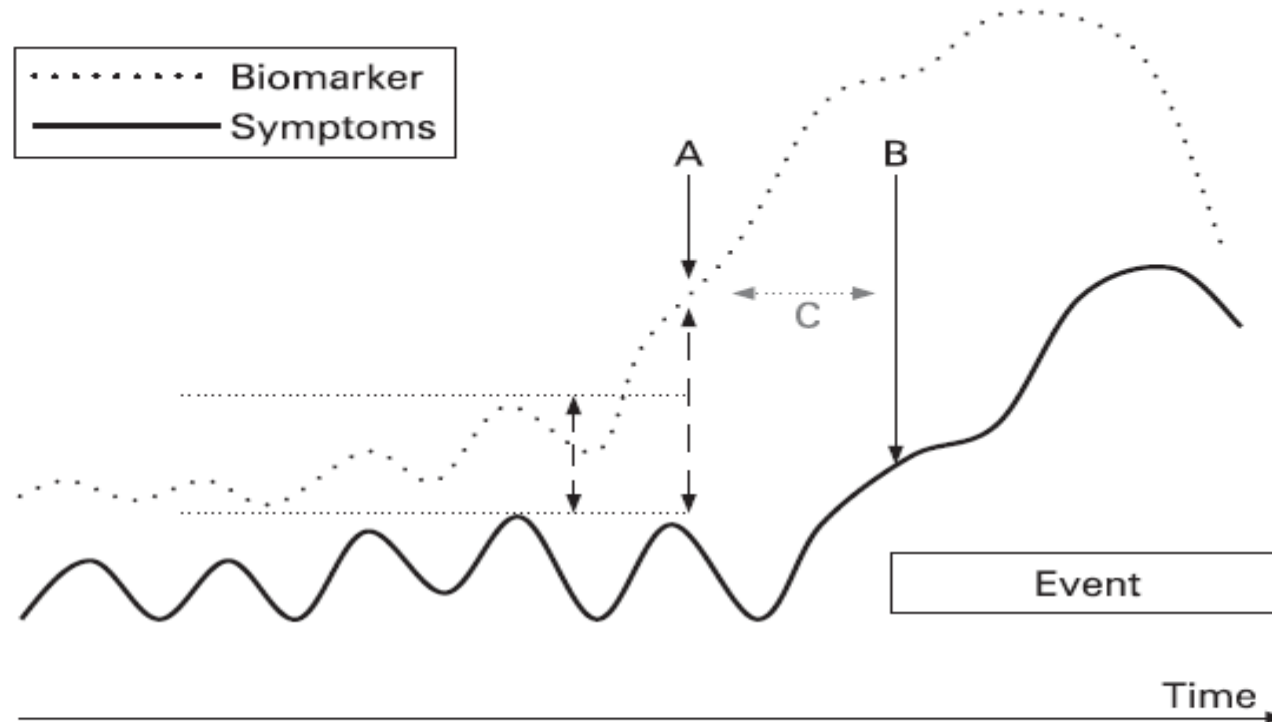
# Exploring the Effects of Omalizumab in Allergic Asthma

## An Analysis of Biomarkers in the EXTRA Study



	Exacerbation rates					
	Low FeNO at baseline	High FeNO at baseline	Low eosinophils at baseline	High eosinophils at baseline	Low periostin at baseline	High periostin at baseline
Omalizumab	0.60	0.50	0.65	0.70	0.73	0.66
Placebo	0.71	1.07	0.72	1.03	0.72	0.93

## II biomarcatore ideale



**Figure 2** Using a biomarker to predict future clinical event or status. A, Point at which biomarker rises beyond “normal range” and the signal is meaningful. B, Point at which symptoms become apparent. C, Interval of time during which intervention may be applied. This needs to be greater than the time required for an intervention to abort or modify the exacerbation. The time interval may be days or years depending on the disease (eg, asthma or chronic obstructive pulmonary disease), the event or outcome (eg, exacerbation or chronic respiratory failure).

Donna di 46 anni, sinusite frontale e mascellare, rinite allergica a dermatofagoide e parietaria, ipertiroidismo, frequenti accessi al P.S., sintomi scarsamente controllati da terapia ICS/LABA ad alte dosi + montelukast)

## Asma grave (step 5 GINA)

Inizia trattamento con anti-IgE:

sviluppa reazioni sistemiche dopo somministrazione del farmaco



Sede Legale Viale Strasburgo n.233 – 90146 Palermo  
Medicina  
Tel 091/7801111 - P.I. 05841780827  
(Di.Bi.MIS)

**UNITA' OPERATIVA COMPLESSA di PNEUMOLOGIA 2°**

P.O. "V. Cervello" – via Trabucco, 180 - 90146 – Palermo

Direttore: Prof. Mario Spatafora

Tel. 091/680.2910 (Segreteria) - 091/680.2659 (Reparto) - 091/680.2549 (Medici) - 091/6802654 (Allergologia) - Fax: 091/688.28.42



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

Dipartimento Biomedico di

Interna e Specialistica

**SEZIONE di PNEUMOLOGIA**

Palermo, 15/10/2014, V1

Paziente 4.  
nata il: 11/06/1969, sesso F, Peso 74 Kg, h 160 cm.

Anamnesi e terapia farmacologica: Asma severo non controllato, Asma bronchiale. Sinusite frontale e mascellare. Rinite allergica. Ipertrofia dei turbinati. Iposmia. Ipertiroidismo. Frequenti riacutizzazioni di asma trattate con corticosteroidi sistemici. Trattamento con Fluticasone/formeterolo 250/100 mcg 2 inalazioni mattina e sera. Frequente ricorso a salbutamolo al bisogno. Montelukast 10 mg1

Il paziente viene informato sulla possibilità di partecipare allo studio clinico SIROCCO e viene valutato come possibile candidato.

Il paziente rispecchia i criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

Il paziente accetta la partecipazione allo studio e firma:

- Modulo di consenso informato per il paziente adulto (versione n 1; datata 18/07/2013) in duplice copia
- informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali (versione n1; datata 18/07/2013) in duplice copia
- la paziente non ha fornito il consenso genetico.

Vengono consegnati al paziente il foglio informativo, la lettera al medico di famiglia ed il tesserino di partecipazione allo studio.

Paziente istruita all'uso di contraccettivi.

Il paziente viene arruolato nello studio SIROCCO e registrato nel IWRS con E-CODE: 4115005

procedure durante la visita 1:

Valutazione parametri vitali, PAO 130/70 mmHg; FC 84 bpm; SaO2 95% in aa, T corporea 36,5°C, FR 14.

Ore 9.00:Visita generale. EOT: MV ridotto su tutto l'ambito polmonare, presenza di sibili espiratori diffusi.

Esame fisico completo: nella norma. Paziente sovrappeso. Non linfonodi palpabili.

ECG: ritmo sinusale. FC 81 bpm,

Prelievo sangue venoso, delle urine e test di gravidanza (negativo)

ACQ:

Question	Answer
----------	--------

P3\_Q1 Several times  
P4\_Q2 Moderate symptoms  
P5\_Q3 Extremely limited

Me  
Par

FEV  
FVC  
FEF  
PEF  
E-CC

Me  
Par

FEV  
FVC  
FEF  
PEF  
E-CC



Sede Legale Viale Strasburgo n.233 – 90146 Palermo  
Medicina  
Tel 091/7801111 - P.I. 05841780827  
(Di.Bi.MIS)

**UNITA' OPERATIVA COMPLESSA di PNEUMOLOGIA 2°**

P.O. "V. Cervello" – via Trabucco, 180 - 90146 – Palermo

Direttore: Prof. Mario Spatafora

Tel. 091/680.2910 (Segreteria) - 091/680.2659 (Reparto) - 091/680.2549 (Medici) - 091/6802654 (Allergologia) - Fax: 091/688.28.42



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

Dipartimento Biomedico di

Interna e Specialistica

**SEZIONE di PNEUMOLOGIA**

Palermo, 29/07/2015, V IPD

Paziente/  
Nato il: 1.

Terapia farmacologica invariata.

La paziente decide di uscire dal trial clinico in quanto non ha avvertito alcun beneficio clinico. Persiste la necessità di praticare il broncodilatatore al bisogno e la scarsa capacità di esercizio fisico. La paziente edotta sulle opzioni di follow up accetta di continuare con la visita di follow up a 12 settimane dopo l'ultima somministrazione del farmaco (opzione 1 del modulo di consenso informato).

Paziente libera da farmaco dalle 20.00 di ieri sera.

09,30: SaO2 94% in aria ambiente, frequenza cardiaca 88 bpm. Fresp 12 a/min;PAO 120/75 mmHg; temperatura corporea 35,5°C.peso 70 Kg, h 160 cm. EOT: mv ridotto su tutto l'ambito polmonare con sibili espiratori alle manovre forzate. Esame obiettivo addominale nella norma. Esame fisico generale nella norma. Esame neurologico nella norma.

09,38: Spirometria pre broncodilatatore

10,07: spirometria post broncodilatatore.

10,20: prelievo campione ematico, urine e test di gravidanza negativo.

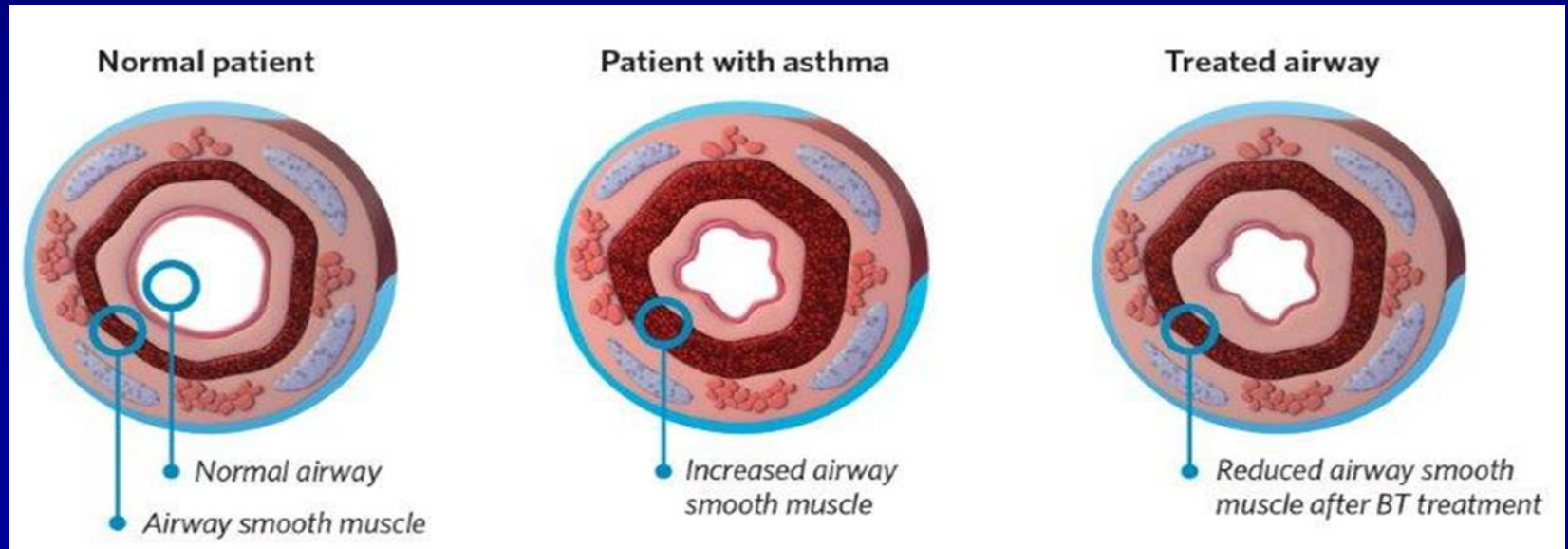
11,20: processazione campioni e congelamento a -20°C.

11,20: ECG nei limiti

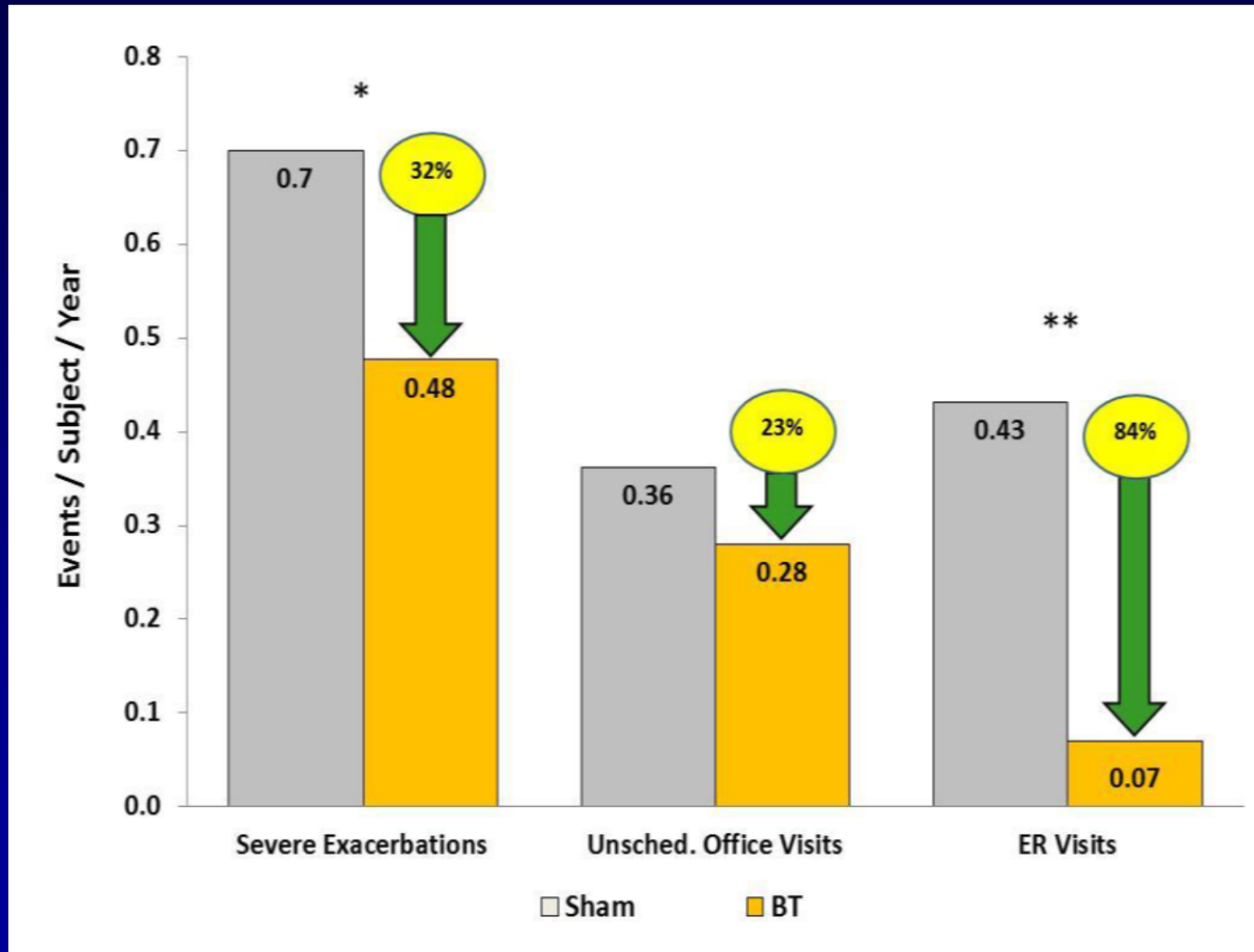
La paziente verrà contattata per proseguire il follow up.



# Termoplastica Bronchiale



# ASTHMA INTERVENTIONAL RESEARCH 2



# International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma

Kian Fan Chung<sup>1,2,21</sup>, Sally E. Wenzel<sup>3,21</sup>, Jan L. Brozek<sup>4</sup>, Andrew Bush<sup>1,2</sup>, Mario Castro<sup>5</sup>, Peter J. Sterk<sup>6</sup>, Ian M. Adcock<sup>1</sup>, Eric D. Bateman<sup>7</sup>, Elisabeth H. Bel<sup>6</sup>, Eugene R. Bleeker<sup>8</sup>, Louis-Philippe Boulet<sup>9</sup>, Christopher Brightling<sup>10</sup>, Pascal Chanez<sup>11</sup>, Sven-Erik Dahlen<sup>12</sup>, Ratko Djukanovic<sup>13</sup>, Urs Frey<sup>14</sup>, Mina Gaga<sup>15</sup>, Peter Gibson<sup>16</sup>, Qutayba Hamid<sup>17</sup>, Nizar N. Jajour<sup>18</sup>, Thais Mauad<sup>19</sup>, Ronald L. Sorkness<sup>18</sup> and W. Gerald Teague<sup>20</sup>

TABLE 1 Continued

Context	Recommendation	Strength	Quality of evidence	Values and preferences	Remarks
Bronchial thermoplasty	8 We recommend that bronchial thermoplasty is performed in adults with severe asthma only in the context of an Institutional Review Board approved independent systematic registry or a clinical study (recommendation, quality evidence)	Strong	Very low	This recommendation places a higher value on avoiding adverse effects, on an increased use of resources, and on a lack of understanding of which patients may benefit, and a lower value on the uncertain improvement in symptoms and quality of life	<p>This is a strong recommendation, because of the very low confidence in the currently available estimates of effects of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Both potential benefits and harms may be large and the long-term consequences of this new approach to asthma therapy utilising an invasive physical intervention are unknown. Specifically designed studies are needed to define its effects on relevant objective primary outcomes, such as exacerbation rates, and on long-term effects on lung function.</p> <p>Studies are also needed to better understand the phenotypes of responding patients, its effects in patients with severe obstructive asthma (FEV<sub>1</sub> &lt;60% of predicted value) or in whom systemic corticosteroids are used, and its long-term benefits and safety.</p> <p>Further research is likely to have an important impact on this recommendation.</p>

HRCT: high-resolution computed tomography; F<sub>ENO</sub>: exhaled nitric oxide fraction; OCS: oral corticosteroids; DL<sub>CO</sub>: transfer factor of the lung for carbon monoxide; ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s.

Include only open studies  Exclude studies with unknown status

Rank	Status	Study
1	Recruiting	<u>Unravelling Targets of Therapy in Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma</u> <b>Conditions:</b> Asthma; Bronchial Asthma <b>Interventions:</b> Procedure: Bronchial thermoplasty; Device: Alair system (Boston Scientific, USA)
2	Enrolling by invitation	<u>Hyperpolarized Magnetic Resonance Imaging in Asthma Pre- and Post-Bronchial Thermoplasty</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Interventions:</b> Procedure: Conventional Bronchial Thermoplasty; Procedure: Image Guided Bronchial Thermoplasty
3	Not yet recruiting	<u>Bronchial Thermoplasty: Mechanism of Action and Defining Asthma Phenotype</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Intervention:</b> Procedure: Bronchial Thermoplasty
4	Recruiting	<u>Registry of Bronchial Thermoplasty (BT) Procedures EMEA BT Registry.</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Intervention:</b> Device: Alair System (Bronchial Thermoplasty)
5	Recruiting	<u>Efficacy of Bronchial Thermoplasty in Korean</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Intervention:</b> Procedure: bronchial thermoplasty system
6	Recruiting	<u>A Prospective Observational Study of Biopredictors of Bronchial Thermoplasty Response in Patients With Severe Refractory Asthma (BTR Study)</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Intervention:</b> Device: Alair system
7	Recruiting	<u>Bicentric Prospective Study, Evaluating Bronchial THERMOPLASTY in a Patient Presenting Severe Uncontrolled Asthma</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Intervention:</b> Device: ALAIR, radiofrequency catheter for bronchial THERMOPLASTY
8	Recruiting	<u>Bronchial Thermoplasty for Severe Asthmatics Guided by HXe MRI</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Interventions:</b> Drug: HXe MRI guided treatment sequence for BT; Other: Standard treatment sequence for BT (control)
9	Recruiting	<u>Study of Physiopathological Mechanisms and Results of Treatment With Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Intervention:</b> Device: ALAIR Catheter. Radiofrequency system.
10	Completed Has Results	<u>Asthma Intervention Research (AIR) Trial</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Interventions:</b> Procedure: Bronchial thermoplasty with the Alair System; Drug: Conventional therapy with ICS+LABA
11	Recruiting	<u>Spirometric Response to Bronchial Thermoplasty in Patients With Severe Asthma</u> <b>Condition:</b> Asthma <b>Intervention:</b> Procedure: Bronchial Thermoplasty
12	Recruiting	<u>Bronchial Thermoplasty: Effect on Neuronal and Chemosensitive Component of the Bronchial Mucosa</u> <b>Condition:</b> Severe Persistent Asthma <b>Intervention:</b> Device: catheter ALAIR

# La terapia personalizzata nell'asma grave

TABLE 9 Potential phenotype-targeted therapies in severe asthma<sup>#</sup>

Characteristic	Associations	Specifically targeted treatments
<b>Severe allergic asthma</b>	Blood and sputum eosinophils High serum IgE High FeNO	Anti-IgE (adults and children) Anti-IL-4/IL-13 Anti-IL-4 receptor
<b>Eosinophilic asthma</b>	Blood and sputum eosinophils Recurrent exacerbations High FeNO	Anti-IL-5 Anti-IL-4/IL-13 Anti-IL-4 receptor
<b>Neutrophilic asthma<sup>†</sup></b>	Corticosteroid insensitivity Bacterial infections	Anti-IL-8 CXCR2 antagonists Anti-LTB4 (adults and children) Macrolides (adults and children)
<b>Chronic airflow obstruction</b>	Airway wall remodelling as increased airway wall thickness	Anti-IL-13 Bronchial thermoplasty
<b>Recurrent exacerbations</b>	Sputum eosinophils in sputum Reduced response to ICS and/or OCS	Anti-IL5 Anti-IgE (adults and children)
<b>Corticosteroid insensitivity</b>	Increased neutrophils in sputum <sup>†</sup>	p38 MAPK inhibitors Theophylline (adults and children) Macrolides (adults and children)

FeNO: exhaled nitric oxide fraction; IL: interleukin; LTB4: leukotriene B4; ICS: inhaled corticosteroid; OCS: oral corticosteroid; MAPK: mitogen-activated protein kinase. <sup>#</sup>: Unless otherwise stated, these potential treatments apply to adults; <sup>†</sup>: neutrophilic asthma is rare in children.

Grazie per l'attenzione!

