

Consensus Multidisciplinare ARIA-ITALIA: poliposi nasale e farmaci biologici

Carlo Lombardi¹ e Giovanni Passalacqua² per ARIA-ITALIA e Società Scientifiche aderenti*

Riccardo Asero³, Diego Bagnasco², Francesco Blasi⁴, Matteo Bonini⁵, Mario Bussi⁶, Rikki F. Canevari⁷, Giorgio Walter Canonica⁸, Paolo Castelnuovo⁹, Lorenzo Cecchi¹⁰, Lorenzo Cosmi¹¹, Matteo Gelardi¹², Enrico Heffler⁸, Luciana Indinnimeo¹³, Massimo Landi¹⁴, Amelia Licari¹⁵, Francesco Liotta¹¹, Alberto Macchi¹⁶, Luca Malvezzi¹⁷, Gianluigi Marseglia¹⁵, Claudio Micheletto¹⁸, Antonino Musarra¹⁹, Diego Peroni²⁰, Giorgio Piacentini²¹, Venerino Poletti²², Luca Richeldi,²³ Angela Santoni²⁴, Michele Schiappoli²⁵, Gianenrico Senna²⁵, Adriano Vaghi²⁶, Alberto Villani²⁷

*Documento approvato da: AAITO: Ass. Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri; AICNA: Accademia Italiana di Citologia Nasale; AIPO: Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri; IAR: Italian Academy of Rhinology; SIAAIC: Soc. Italiana di Allergologia Asma e Immunologia Clinica; SIAIP: Soc. Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica; SIICA: Soc. Italiana di Immunologia Clinica e Allergologia; SIMRI: Soc. Italiana Malattie Respiratorie Infantili; SIO: Soc. Italiana di Otorinolaringoiatria; SIP: Soc. Italiana di Pediatria; SIP/IRS: Soc. Italiana di Pneumologia/Italian Respiratory Society

1 Unit of Allergology, Clinical Immunology & Respiratory Diseases, Fondazione Poliambulanza, Brescia

2 Allergy and Respiratory Diseases – IRCCS Policlinico S.Martino – University of Genoa

3 Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI)

4 Dipartimento Fisiopatologia Medico-chirurgica e Trapianti Università di Milano, IRCCS Fondazione Cà Granda, Policlinico di Milano

5 Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Toraciche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

6 Unità Operativa di Otorinolaringoiatria Ospedale Universitario I.R.C.C.S. San Raffaele, Milano

7 Dipartimento DISC Clinica Otorinolaringoiatra IRCCS Policlinico San Martino – Università di Genova

8 Personalized Medicine, Asthma and Allergy, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan

9 DBSV, Clinica ORL, Università Insubria, Varese, ASST-settelaghi, HNS&FDR center

10 SOS Allergologia e Immunologia Clinica Prato, USL Toscana Centro

11 Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence

12 Clinica Otorinolaringoiatrica - Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Università di Foggia

13 Università degli Studi di Roma "Sapienza", Direttore Scientifico di Area Pediatrica, Società italiana di Pediatria

14 Pediatric National Healthcare System, Turin, Institute of Biomedical Research and Innovation Palermo

15 Department of Pediatrics, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia

16 Clinica ORL- Asst Settelaghi Varese - Università degli Studi dell' Insubria, Varese

17 Otorhinolaryngology Unit, Humanitas University, Humanitas Clinical & Research Center, Rozzano (MI)

18 UOC Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Verona

19 Servizio di Allergologia, Casa della Salute di Scilla, ASP di Reggio Calabria

20 Pediatrics, Dept. of Experimental Medicine, University of Pisa

21 Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili
Università di Verona

22 Dipartimento Toracico Azienda USL ROMAGNA (I)

23 UOC DI PNEUMOLOGIA, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

24 Dipartimento di Medicina Molecolare, Università "Sapienza", Roma

25 Asthma Center and Allergy Unit, University of Verona and General Hospital, Verona

26 ASST Rodhense Pneumologia

27 Unità Operativa Complessa di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino
Gesù, Roma

1. INTRODUZIONE

La rinosinusite cronica (chronic rhinosinusitis, **CRS**) con poliposi nasale (chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, **CRSwNP**) è patologia ad elevata prevalenza e ad alti costi sociali [1]. Nonostante sia relativamente facile da diagnosticare, presenta molti “unmet needs” come le scarse conoscenze sull’eziologia, l’associazione con alcuni fenotipi di asma, e l’epidemiologia. Il trattamento rimane una sfida per lo specialista, che fino a poco tempo fa aveva a disposizione essenzialmente i corticosteroidi (topici o sistemici) e la chirurgia. Fino ad ora la **NP**, dal punto di vista terapeutico, è una patologia di pertinenza prevalentemente ORL e di natura “chirurgica”.

Recentemente, sono stati introdotti in commercio diversi agenti biologici (**anticorpi monoclonali, MAb**) per il trattamento **dell’asma grave**. Tali MAb, agendo sull’infiammazione detta “di tipo 2”, comune anche alla maggior parte delle forme di CRSwNP, hanno dimostrato efficacia anche sulla NP e le ricerche in tal senso sono particolarmente attive. La CRSwNP, per la sua trasversalità clinica, riguarda in varia misura diversi specialisti: allergologi, pneumologi, otorinolaringoiatri, immunologi clinici e, in parte, i pediatri. Si è avvertita quindi la necessità di garantire a tutte le varie figure specialistiche coinvolte (allergologi, immunologi clinici, ORL, pediatri, pneumologi) la diffusione della conoscenza fisiopatologica e delle nuove prospettive terapeutiche con l’auspicio di un condiviso utilizzo ed accesso prescrittivo ai MAb con azione sulla poliposi nasale.

In questo contesto culturale, il panel Italiano di esperti **ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)**, ha ritenuto di coinvolgere le Società Scientifiche del settore per preparare un documento conoscitivo e divulgativo sull’utilizzo dei MAb nella CRSwNP. Il presente documento ha ottenuto l’approvazione di tutte le Società elencate, ciascuna delle quali ha partecipato con i propri esperti.

2. INQUADRAMENTO E DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La CRS è una patologia infiammatoria cronica del naso e dei seni paranasali, che può presentarsi con o senza NP. Si parla pertanto di **CRSwNP** (rinosinusite cronica con poliposi nasale) e senza poliposi nasale (**CRSsNP**). La NP fa parte del quadro della CRSwNP come indicato dal documento EPOS, quindi i termini NP o CRSwNP sono equivalenti [2].

Gli studi epidemiologici forniscono per la CRS, in generale, dati variabili di prevalenza a seconda delle aree geografiche tra il 2 ed il 14% [3-6]. Per quanto riguarda specificamente la CRSwNP i dati si stimano intorno all’ 1-5%, anche qui con variabilità geografica [7]. L’asma è presente in percentuali variabili dal 30% al 60% dei soggetti con NP, mentre la NP è presente in

percentuali che arrivano fino al 70% nei soggetti con asma grave [8-10]. L'inquadramento è complicato dalla sovrapposizione e dall'influenza sulla NP di diversi fattori e comorbilità, tra cui asma, sensibilità all'aspirina, dermatite atopica, allergia e fumo di tabacco. Inoltre, malattie come la rinosinusite fungina, alcune vasculiti e la fibrosi cistica possono associarsi a NP.

Il ruolo dell'allergia nella NP è sempre stato fonte di dibattito. Fino ad un secolo fa si pensava che l'allergia (rinite allergica in particolare) fosse causa diretta della NP, mentre gli studi più recenti hanno mostrato che la NP è presente in circa il 2-4% dei soggetti allergici, come nella popolazione generale [11, 12]. Per contro nei soggetti con NP la presenza di atopia risulta elevata ma non esistono sufficienti evidenze per poter concludere che essa giochi un ruolo causale nella patogenesi [13]. Al momento le uniche correlazioni "forti" si osservano tra rinite ed asma e tra asma grave e poliposi, ma non tra poliposi e rinite.

La NP riduce la qualità della vita (QoL) dei pazienti affetti ed il sintomo "ostruzione nasale" è certamente il maggior responsabile del disagio nella vita di tutti i giorni, associato a iposmia/anosmia e ai disturbi del sonno. Non sono da trascurare i costi dovuti alla necessità di ripetuti interventi chirurgici ed agli effetti collaterali degli steroidi orali (OCS), che spesso vengono assunti per lunghi periodi: osteoporosi, diabete, cataratta, obesità, ipertensione, glaucoma e ritardo dell'accrescimento in età pediatrica.

3. ASPETTI CLINICI E TERAPIA ATTUALE

I **sintomi/segni principali della NP**, variamente associati, sono: ostruzione nasale, scolo nasale (purulento) anteriore/posteriore, dolore facciale (frontale, mascellare), ipo/anosmia e disturbi del sonno. Possono anche essere presenti disgeusia, senso di ovattamento auricolare e tosse. Come accennato sopra, in una quota rilevante di pazienti è presente asma (spesso grave) ed in circa un terzo è presente anche ipersensibilità ad aspirina e FANS [1, 14]. La presentazione clinica non è del tipo tutto o nulla, ma ingravescente nel tempo. L'iposmia/anosmia è spesso precoce e segno indicativo di poliposi massiva. Per definizione devono essere presenti due o più sintomi uno dei quali deve essere ostruzione nasale o rinorrea (anteriore o posteriore) a cui si aggiungono dolore facciale o iposmia. Tali sintomi devono durare almeno da 12 settimane.

Tuttavia, per la diagnosi sono **indispensabili riscontri obiettivi**, che comprendono obbligatoriamente l'endoscopia nasale e/o la TC dei seni paranasali, mentre la radiografia convenzionale del massiccio facciale non è utile né diagnostica [1] A questo proposito esistono

sistemi ormai standard di stadiazione per quantificare la gravità della patologia. I più utilizzati sono le scale Nasal Polyp Score (endoscopica) e Lund-McKay (TC) e (TAB. 1 e 2)[15, 16].

Tabella 1. Nasal polyp score (NPS)

Rilievi endoscopici (punteggio per ogni lato)
0 = no polipi
1= piccoli polipi nel meato medio/edema
2 = meato medio bloccato
3 = polipi che si estendono oltre il meato medio, senza una ostruzione completa oppure che si estendono al recesso sfeno-etmoidale
4 = poliposi nasale massiva

Tabella 2. Stadiazione TC Lund-Mackay

Seni paranasali (punteggio per ogni lato)
Mascellare (0,1,2)
Etmoidale anteriore (0,1,2)
Etmoidale posteriore (0,1,2)
Sfenoidale (0,1,2)
Frontale (0,1,2)
Complesso osteomeatale (0,2)*
Legenda: 0 = senza anormalità, 1 = opacamento parziale, 2 = opacamento totale; * 0 = senza ostruzione, 2 = ostruito; punteggio massimo = 12 per lato

Nei trial clinici più recenti, viene definita grave una CRSwNP che presenta un NPS \geq 5 (con un punteggio minimo di 2 in ogni cavità nasale).

Il parametro validato e definito in letteratura e maggiormente utilizzato per definire l'impatto dei sintomi sulla qualità della vita del paziente (QoL) e l'eventuale non controllo della patologia è il punteggio del Sino-Nasal Outcome Test a 22 item **SNOT-22**. Tale questionario è compilato autonomamente dal paziente. Ha un punteggio massimo di 110 (massimo impatto della malattia) ed una differenza clinicamente rilevante di 8 punti. Un punteggio >50 solitamente individua una NP grave.

Esistono altri sistemi di valutazione che possono essere utilizzati in associazione ai criteri principali, per quantificare la gravità della poliposi e la sua percezione.

- **VAS**: visual analog scale; scala grafica continua di gravità da 0 a 10.

- **UPSIT/Sniffing test:** valutazione dell'olfatto mediante il riconoscimento o meno di aromi standard.
- **PNIF:** picco di flusso inspiratorio nasale .

In **tabella 3** sono sintetizzati i criteri diagnostici per la CRSwNP.

Tabella 3. Criteri diagnostici per la CRSwNP.

<p>Infiammazione del naso e dei seni paranasali che è caratterizzata da 2 o più sintomi; almeno uno di questi deve essere ostruzione (congestione) nasale e/o scolo nasale : ostruzione nasale e/o congestione e/o scolo nasale (anteriore o posteriore) con o senza dolore facciale con o senza riduzione o perdita dell'olfatto con segni endoscopici di poliposi nasale o evidenza di poliposi nasale alla TC</p>

Il trattamento attuale della NP si basa su: irrigazioni nasali con soluzione salina, steroidi nasali, steroidi sistemici e chirurgia endoscopica (ESS) [1]. L'uso delle irrigazioni nasali saline è raccomandata da molte linee guida, sebbene l'evidenza derivante da studi randomizzati sia limitata e di non adeguata qualità. In linea di massima, gli steroidi nasali vengono utilizzati per rallentare la crescita dei polipi, ritardare la chirurgia o prevenire le recidive dopo chirurgia. Lo steroide sistemico (OCS), a cicli o in trattamento continuativo, viene utilizzato in caso di poliposi massiva, recidivante o invalidante. Gli steroidi sistemici sono efficaci sui sintomi e sull'iposmia, ma sono gravati dai noti effetti collaterali e pertanto il loro utilizzo continuativo non è raccomandato. L'uso ripetuto di OCS nella pratica clinica è molto comune, tanto che vengono utilizzati molto più di frequente e per periodi di tempo molto più lunghi di quanto le linee guida EPOS 2012 raccomandino (≤ 2 settimane) [17]

Lo standard of care è comunque la chirurgia endoscopica (ESS), per rendere pervi gli osti dei seni paranasali, seguita dal trattamento con steroide nasale. Il problema di fondo è l'elevata incidenza di recidive dopo chirurgia, che a loro volta richiedono il ricorso a steroide sistemico. Va ricordato che l'approccio chirurgico si limita a disostruire le cavità nasali e ampliare gli osti dei seni paranasali, ripristinando al meglio la funzione respiratoria e permettendo ai corticosteroidi intranasali di raggiungere la mucosa dei seni. Non è risolutivo in quanto non agisce sulle cause della malattia.

I polipi nasali sono rari nel bambino con meno di 10 anni di età e dovrebbero indurre in prima istanza a valutare la fibrosi cistica e le discinesie ciliari. Il cardine della terapia della CRS in età pediatrica è il trattamento medico con appropriata terapia antibiotica, e il trattamento delle comorbidità ad esempio la rinite allergica e l'asma. La terapia chirurgica si giustifica solo per una piccola percentuale di bambini. La terapia antibiotica è la stessa della rinosinusite acuta, con una durata maggiore, in genere 3-4 settimane. La scelta antimicrobica dovrebbe includere farmaci attivi contro lo stafilococco.

I farmaci biologici, rappresentano al momento una possibile vantaggiosa integrazione o miglioramento della terapia standard, ovviamente in determinate condizioni.

4. FISIOPATOLOGIA E IMMUNOLOGIA

In questi ultimi anni è migliorata la conoscenza della fisiopatologia e dell'immunologia che stanno alla base della NP e si è riconosciuto nell'infiammazione tipo 2 il comune denominatore di alcune forme di NP e dell'asma. L'infiammazione di tipo 2 è guidata da entrambi i comparti del sistema immunitario, innato (ILC2) e adattativo (cellule Th2).

Gli studi effettuati sull'asma **[18-20]**, specialmente l'asma grave, hanno individuato alcune caratteristiche particolari che conducono alla "porzione" Th2 prevalente della malattia: coinvolgimento delle Innate Lymphoid Cell 2 (ILC2) e di citochine (TSLP, IL-25, IL-23), come effettori precoci conseguenti all'eventuale danno epiteliale. La complessa macchina immunologica si attiva poi con i linfociti T helper 2 e le loro tipiche citochine (IL-4, IL-5, IL-13). In particolare:

- IgE specifiche: sono il trigger della reazione allergica, ed innescano la degranolazione mastocitaria a seguito del contatto con l'allergene.
- IL-4 regola la differenziazione delle cellule T naïve in cellule Th2;
- IL-5 promuove la maturazione, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili
- IL-13 è coinvolta nell'iperplasia delle cellule caliciformi, nella produzione di muco e nella differenziazione mucociliare delle cellule epiteliali nasali
- IL-4 e IL-13 svolgono entrambi un ruolo nello switch della classe di cellule B verso la produzione di IgE, stimolano il traffico di eosinofili nei tessuti, inducono la sintesi di chemochine (eotaxina-3, TARC) e l'espressione delle molecole di adesione che promuovono la migrazione delle cellule infiammatorie al sito di infiammazione.

In questo contesto, possono essere coinvolte l'allergia, i cosiddetti superantigeni o l'intolleranza all'aspirina **[21-24]**. Non è possibile esaminare qui in dettaglio tutti i risultati delle osservazioni immunologiche, patogenetiche e cliniche condotte fino ad ora, ma il risultato globale,

nonostante la presenza a tutt'oggi di "grey zones", è che esiste una via infiammatoria comune (detta appunto di tipo 2) condivisa da alcune forme di asma e di poliposi nasale (**FIGURA 1**). Una caratteristica abbastanza distintiva è la presenza e l'attivazione degli eosinofili (che in larga parte infiltrano i polipi di questo tipo di infiammazione). Tale caratteristica non si osserva ad esempio nel polipo antrocoanale e nei polipi associati alla fibrosi cistica o alle discinesie ciliari ed è meno importante nei polipi delle popolazioni asiatiche, dove tende a prevalere una polarizzazione TH1/TH17 con infiammazione neutrofilica [25]. L'infiammazione di tipo 2, condivisa con l'asma, è la base concettuale dell'utilizzo dei farmaci biologici per il trattamento della NP.

5. I FARMACI BIOLOGICI NELLA POLIPOSIS NASALE

L'asma è nella grande maggioranza dei casi sostenuta da una cascata infiammatoria di tipo 2 ed è a tutt'oggi la più conosciuta in dettaglio. Essa rappresenta quindi il prototipo di studio anche per l'identificazione e la caratterizzazione dei migliori trattamenti nell'ambito della medicina di precisione. In tale modello sono essenzialmente coinvolte le citochine IL-4, IL-5, IL-13 e, nelle forme strettamente associate a sensibilizzazione allergica, anche le immunoglobuline E (IgE). Tale tipo di infiammazione è condivisa anche da molte forme di NP. I farmaci biologici attualmente disponibili (anti-IgE, anti-IL4R α , anti-IL5, and anti-IL5R α) per l'asma grave stanno avendo, per questo motivo, uno sviluppo clinico anche in poliposi nasale, con studi RCT e di fase 2 e fase 3, dei quali dupilumab e omalizumab hanno concluso la fase 3 e dupilumab è già autorizzato per l'indicazione in poliposi nasale sia da EMA che da FDA e, in molti Paesi, già commercializzato. Ovviamente, i meccanismi di azione dei MAb variano, e variano quindi l'efficacia, l'insorgenza di azione, e la durata. I dati sperimentali si basano spesso nel caso della NP su case reports (utilizzo off-label), ma esistono anche studi RDBPC che iniziano a fornire indicazioni utili nell'approccio clinico. Qui di seguito vengono descritti i risultati sperimentali di tali studi (**TABELLA 4**). Da segnalare che non sono attualmente disponibili esperienze con farmaci biologici per il trattamento della NP in età pediatrica.

5.1 Anti IgE (Omalizumab)

Uno studio RDBPC [26] ha testato Omalizumab in pazienti con NP, valutando sia l'aspetto endoscopico che quello TC, ed osservando una riduzione in entrambi gli indici solo nel gruppo attivo. In tale studio non sono state descritte differenze (nonostante la ridotta dimensione campionaria) tra allergici e non allergici. Una recente revisione sistematica e meta-analisi ha evidenziato che l'Omalizumab sembra essere maggiormente efficace, in termini di riduzione dello score endoscopico nasale (e quindi della dimensione dei polipi nasali stessi), nei pazienti con

concomitante asma bronchiale [27]. E' attualmente concluso uno studio clinico di fase III del quale si attendono i risultati.

5.2 Anti IL-5: Mepolizumab

Mepolizumab è stato il primo mAb approvato in Italia per il trattamento dell'asma grave con ipereosinofilia. Considerata l'importanza fisiopatologica dell'infiammazione eosinofila nello sviluppo della NP, Mepolizumab è stato testato anche in tale situazione. In uno studio DBRPC Gevaert et al. [28] hanno trattato 30 pazienti con poliposi grave o recidivante (2 iniezioni e.v. 750 mg mepolizumab o placebo). In tale lavoro sono stati valutati lo score per poliposi nasale e la TC paranasale fino al secondo mese: 12 pazienti in trattamento attivo hanno dimostrato un miglioramento, mentre nessun dei pazienti del braccio placebo è migliorato. Un più recente studio su oltre 100 pazienti con poliposi nasale recidivante ha invece dimostrato che i pazienti trattati con Mepolizumab, oltre ad ottenere un miglioramento significativo degli outcome clinici e della qualità della vita, necessitavano meno frequentemente e più tardivamente di terapia chirurgica [29]. E' attualmente in corso uno studio clinico di fase III (NCT03085797) del quale si attendono i risultati.

5.3 Anti IL-5 Reslizumab

Reslizumab è un mAb umanizzato che blocca l'IL-5 circolante (non in commercio in Italia). In uno studio pilota su 24 soggetti trattati con reslizumab è stata dimostrata una riduzione significativa della poliposi nasale già dopo una singola iniezione endovenosa a 1 mg/kg [30], ma solo in metà dei pazienti. Un'analisi *post hoc* ha inoltre documentato che elevati livelli di IL-5 nelle secrezioni nasali prevedevano se i soggetti sarebbero stati responder o non-responder..

5.4 Anti recettore IL-5 Benralizumab

Benralizumab è un mAb umanizzato che, a differenza dei precedenti, blocca il recettore dell'IL-5. Legandosi quindi alla superficie cellulare degli eosinofili e dei basofili, oltre a inibire l'azione di IL-5 provoca anche un effetto di "antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity" con conseguente apoptosi degli eosinofili. Al momento non ci sono studi RDBPC pubblicati, ed sono in corso studi di fase II-III (OSTRO NCT03401229; ORCHID NCT04157335; NCT03450083).

5.5 Anti IL-4/IL-13 Dupilumab

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che ha come target la catena α (IL-4R α) comune ai recettori di IL-4 (IL-4R α / γ c) e di IL-13 (IL-4R α /IL-13R α). Sfrutta l'antagonismo per la parte comune dei recettori IL-4 ed IL-13, bloccando gli effetti di entrambe le citochine, che sono coinvolte nell'infiammazione T2 e quindi anche nella NP. La FDA ha approvato l'utilizzo di

dupilumab in data 26 giugno 2019, come primo trattamento biologico approvato per la cura dei pazienti con CRSwNP non adeguatamente controllati. In Europa, dupilumab è stato approvato da parte di EMA in data 29 ottobre 2019 nell'indicazione terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia.

In uno studio RDBPC di fase II, dupilumab è stato testato in pazienti con CRSwNP refrattari a corticosteroidi intranasali [31]. 60 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con dupilumab SC una volta la settimana versus placebo; 51 pazienti hanno completato lo studio. Per quanto riguarda l'end point primario il gruppo trattato con dupilumab ha avuto una significativa riduzione della crescita dei polipi, clinicamente evidente già dal quarto trattamento settimanale. Due ulteriori studi clinici multicentrici uno a 24 settimane (SINUS-24, 276 pazienti) e uno a 52 settimane (SINUS-52, 448 pazienti), multinazionali, randomizzati contro placebo di fase III sono stati recentemente conclusi con risultati molto promettenti per la terapia con Dupilumab nella NP. [32]. I due studi hanno confrontato placebo e dupilumab 300 mg s.c., valutando il nasal polyp score e lo score Lund-McKay. I pazienti erano 276 (143 attivi e 133 placebo) nello studio a 24 settimane e 448 (150/153 attivi con 2 protocolli di somministrazione e 153 placebo).

In questi studi, condotti anche in centri Italiani, Dupilumab ha migliorato significativamente gli outcome chiave della malattia e ha raggiunto tutti gli endpoint primari e secondari in entrambi gli studi a 24 settimane e 52 settimane. A 24 settimane, i pazienti trattati con Dupilumab hanno ottenuto miglioramenti statisticamente significativi in tutti gli endpoint primari e secondari, incluso: a) miglioramento del 57% e del 51% della congestione nasale/gravità dell'ostruzione rispetto a un miglioramento del 19% e del 15% con placebo rispettivamente negli studi SINUS-24 e SINUS-52; b) riduzione del 33% e del 27% del punteggio relativo ai polipi nasali (NPS) rispetto ad un aumento del 7% e del 4% con placebo rispettivamente nel SINUS-24 e SINUS-52; c) Miglioramento del 42% e del 27% nell'opacizzazione del seno rispetto al 4% e 0% con placebo rispettivamente nei SINUS-24 e SINUS-52; d) miglioramento del 52% e del 45% nella perdita dell'olfatto rispetto a un miglioramento del 12% e del 10% per il placebo rispettivamente nel SINUS-24 e SINUS-52. Infine si è osservata una riduzione significativa dei reinterventi e dell'uso di OCS. Nello studio SINUS-24 la sospensione del trattamento con dupilumab vs placebo alla settimana 24 ha determinato una perdita di efficacia su tutti gli endpoint osservati fino alla settimana 48.

Tabella 4 Studi randomizzati e controllati con MAbs nella poliposi nasale

AUTORE, Anno (ref)	FARMACO (stato)	DOSE	DUR.	ETA	Attivi/Plac	RISULTATI PRINCIPALI
Gevaert, 2013 (26)	Omalizumab Fase III conclusa	150-375 mg/mese (S.C.)	16 sett	42-56	15/8	Riduzione del total nasal polyp score Riduzione del Lund-Macay TC score
Gevaert, 2011 (28)	Mepolizumab Fase II in corso	750 mg e.v 2 somministrazioni a distanza di 28 gg	8 sett.	35-50	20/10	Riduzione del total nasal polyp score
Bachert, 2016 (29)	Mepolizumab	750 mg e.v. ogni 4 settimane	25 sett	18-70	53/54	Riduzione della proporzione di pazienti che necessitano di nuovo intervento chirurgico. Riduzione VAS, total nasal polyp score; punteggio SNOT22
Gevaert, 2006 (30)	Reslizumab No studi registrativi in corso	1-3 mg/Kg e.v. unica dose	12 sett	18-63	16/8	Riduzione del total nasal polyp score in solo metà dei pz e solo x 4 settimane
Bachert 2016 (31)	Dupilumab Approvato EMA-FDA	600 mg load + 300 mg/w s.c.	16 sett	35-65	30/30	Riduzione del total nasal polyp score Riduzione del Lund-Macay TC score
Bachert 2019 (32)	Dupilumab	300 mg s.c./2 wks	24 sett	30-65	143/133	Riduzione significativa dello score endoscopico, TC, SNOT e VAS a 6 mesi
Bachert 2019 (32)	Dupilumab	300 mg s.c. /2wks O 300 mg sc/2 wks per 24 sett. Poi ogni 4 sett	52 sett	30-65	150-153/153	Riduzione significativa dello score endoscopico, TC, SNOT e VAS a 6 mesi. Ulteriore miglioramento a 12 mesi. Riduzione numero interventi, riduzione OCS

6. LO STATO ATTUALE E GLI UNMET NEEDS

E' fatto accertato che fino ad ora la NP è rimasta una sorta di "enclave" caratterizzata dal contesto ultraspecialistico (ORL) e dall'approccio chirurgico. Le conoscenze attuali, rivelando le caratteristiche dell'infiammazione tipo 2 che accomunano asma e NP, hanno portato alla possibile introduzione dei farmaci biologici nel trattamento "medico" della patologia [33-35], come rilevato dal recente documento "Euforea" [36]. Gli studi fino ad ora condotti (Tabella 4) sono incoraggianti, ma sollevano anche molti interrogativi, data la completa novità dell'approccio: quando? a quale paziente? quale farmaco? per quanto tempo? quando un paziente è responder o meno? e così via. I dati disponibili forniscono solo un orientamento di massima [36], passibile di affinamenti nel futuro. Anche il presente documento deve essere inteso solo come un

suggerimento basato su esperienza, osservazioni cliniche, evidenze sperimentali e considerazioni di beneficio socio-economico.

Non sono candidati al trattamento con biologici i pazienti con: **poliposi unilaterale, polipo antrocoanale, rinosinusite fungina allergica, fibrosi cistica, discinesia ciliare**, perché in tali condizioni non vi è evidenza di infiammazione tipo 2.

Ovviamente, i suddetti farmaci biologici disponibili in Italia sono prescrivibili per l'asma grave, con la raccomandazione di accertare sempre la coesistenza di NP, secondo le linee guida [1], e di verificare oggettivamente gli effetti anche sulla NP a intervalli regolari (che potrebbero essere quelli del rinnovo del piano terapeutico). Sarebbe opportuno effettuare una valutazione endoscopica (e/o TC) con gli appositi sistemi (**tabella 1-2**) e/o soggettiva con lo SNOT-22.

Se uno o più farmaci verranno approvati in Italia anche per l'indicazione NP, indipendentemente dall'asma grave, essi non dovrebbero essere la prima scelta, in quanto la chirurgia endoscopica (ESS) è comunque preferibile per ristabilire la pervietà degli osti sinusali. Sappiamo però che le recidive sono numerose [37, 38] e correlate alla presenza di infiammazione tipo 2 [39] quindi un criterio di scelta potrebbe essere la recidiva nonostante la terapia con steroidi nasali. Come nell'asma grave, anche nella NP si fa ricorso a OCS per le recidive o esacerbazioni, spesso con abuso o trattamenti prolungati che espongono agli effetti collaterali [40-42], e questo potrebbe rappresentare un ulteriore motivo per iniziare il trattamento con biologico, così come se l'impatto sulla qualità della vita continua a essere importante nonostante la chirurgia e il trattamento topico. Ovviamente devono essere presenti aspetti suggestivi di infiammazione tipo 2: eosinofilia periferica/locale, sensibilizzazione allergica con elevate IgE totali, ossido nitrico esalato elevato (in caso di asma). Poco o nulla si può ancora dire sulla durata del trattamento o sull'esistenza di biomarker predittivi di risposta, così come sul giudizio dell'eventuale sospensione del trattamento in base alla risposta soggettiva ed oggettiva. Da sottolineare che nella NP grave e non passibile del trattamento standard of care, il trattamento con biologici ove approvato, potrebbe essere preso anche in considerazione come primo approccio terapeutico. Sulla base delle considerazioni e dei suggerimenti del documento Euforea [36], anche questo consensus propone uno schema di indicazioni (**Figure 2 e 3**), che deve essere considerato solo un suggerimento, passibile di modifiche in tempi anche brevi.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1) Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *NEJM* 2019; 381; 1: 55-63.
- 2) Fokkens WJ, Lund VJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *RhinolSuppl.* 2012; 23:1–298.
- 3) Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy.* 2011;66(9):1216-1223.
- 4) Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy.* 2017;72(2):274-281.
- 5) Hedman J. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22
- 6) Khan A, Vandeplass G, Huynh T, et al. The global allergy and asthma European network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology.* 2019;57(1):32-42.
- 7) Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy.* 2016;9:45-53
- 8) Lin DC, Chandra RK, Tan BK, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(4):205-208.
- 9) Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *EurRespir J.* 2015;46(5):1308-1321.
- 10) Bagnasco D, Milanese M, Rolla G, Lombardi C, Bucca C, Heffler E, Canonica GW, Passalacqua G. Anti-IL-5 therapy in real life. The North-Western Italian experience and comparison with the regulatory trials. **World Allergy Organization Journal** 2018Dec 6;11(1):34.
- 11) Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy ClinImmunol* 1977;59:17-21.
- 12) Hedman J, Kaprio J, Poussa T, et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-722.
- 13) Munoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernandez-Conde BL, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *J InvestigAllergClinImmunol* 2009;19:110-116.
- 14) Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22-209.

- 15) Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al.; Rhinosinusitis Initiative. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135(5 Suppl):S31-80
- 16) Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183-4.
- 17) Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology.* 2019;57(1):32-42
- 18) Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jul;144(1):1-12
- 19) Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J.* 2018 Jun 26;11(1):13.
- 20) Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK Asthma. *Lancet.* 2018 Feb 24;391(10122):783-80
- 21) Wei B, Liu F, Zhang J, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology.* 2018;56(3):216-226.
- 22) Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol.* 2017 Jan 24;12:331-357
- 23) Muluk NB, Altın F, Cingi C. Role of Superantigens in Allergic Inflammation: Their relationship to Allergic Rhinitis, Chronic Rhinosinusitis, Asthma, and Atopic Dermatitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2018 Nov;32(6):502-517
- 24) Vickery TW, Ramakrishnan VR, Suh JD. The Role of *Staphylococcus aureus* in Patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019 Mar 11; 19(4):21.
- 25) Wang X, Zhang N, Bo M, et al., Diversity of Th cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *JACI* 2016; Nov; 138(5): 1344-1353.
- 26) Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131): 110.
- 27) Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017 Nov;126(11):739-747.
- 28) Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F et al ,a Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.

- 29) Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, Durham SR, Cornet ME, Kariyawasam HH, Gilbert J, Austin D, Maxwell AC, Marshall RP, Fokkens WJ. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1024-1031.
- 30) Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):1133–41.
- 31) Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(5):469–79.
- 32) Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Sep 19. pii: S0140-6736(19)31881-
- 33) Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1543-1551
- 34) Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1431-1440
- 35) Malvezzi L., Ferrando M, Puggioni F, Heffler E, Passalacqua G, Canonica GW. A Focus on chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: leaving aside endoscopic surgery, a step towards biologic therapies. *J Otolaryngol ENT Res* 2017, 7(2): 00199.
- 36) Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 May 15.
- 37) van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy*. 2017;72(2):282-290.
- 38) DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017; 127(3): 550-555.
- 39) Vlaminck S, Vauterin T, Hellings PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(3):260-264.
- 40) Dass K, Peters AT. Diagnosis and Management of Rhinosinusitis: Highlights from the 2015 Practice Parameter. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Apr;16(4):29.
- 41) Winblad L, Larsen CG, Hakansson K, Abrahamsen B, von Buchwald C. The risk of osteoporosis in oral steroid treatment for nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2017;55(3):195-201.

- 42) Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, Di Matteo S, Martinotti C, Blasi F et al. SANI Network Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J.* 2019 Jan 26;12(1):100007

Figura 1. (Modificata da: Yao Y et al. Eur Arch Oto-Laryngology 2017; 274: 3559)

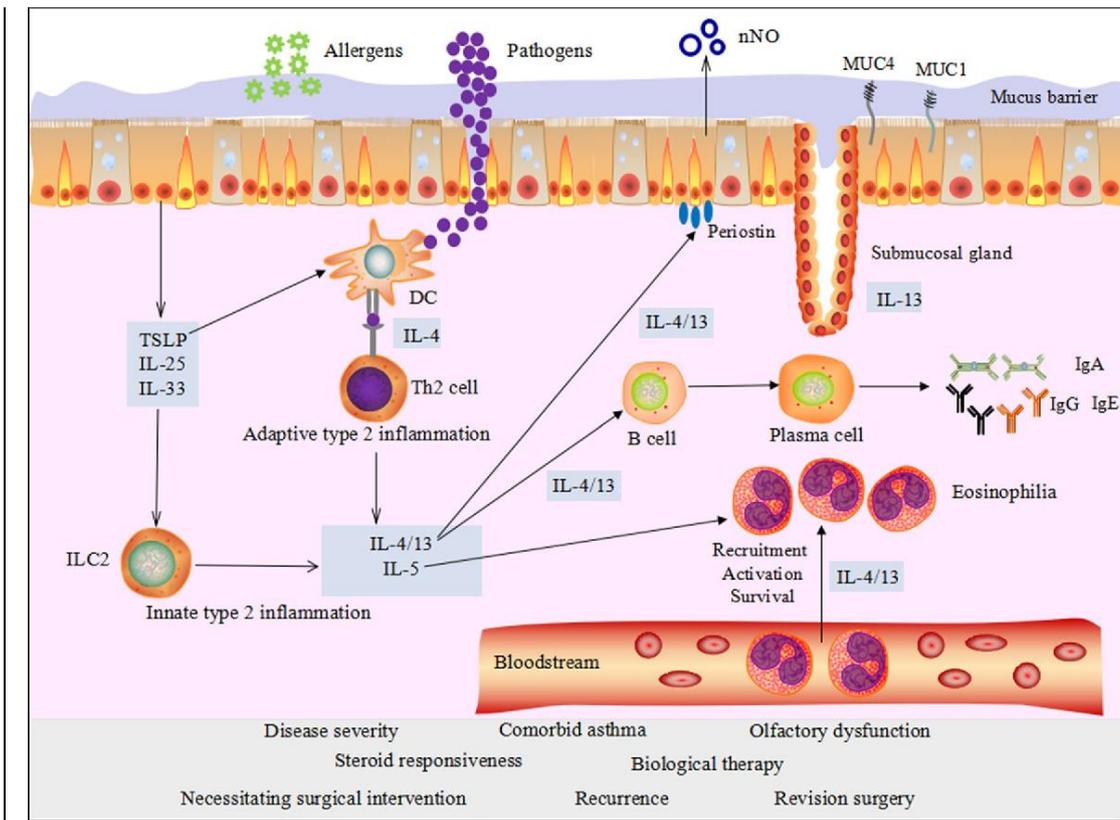


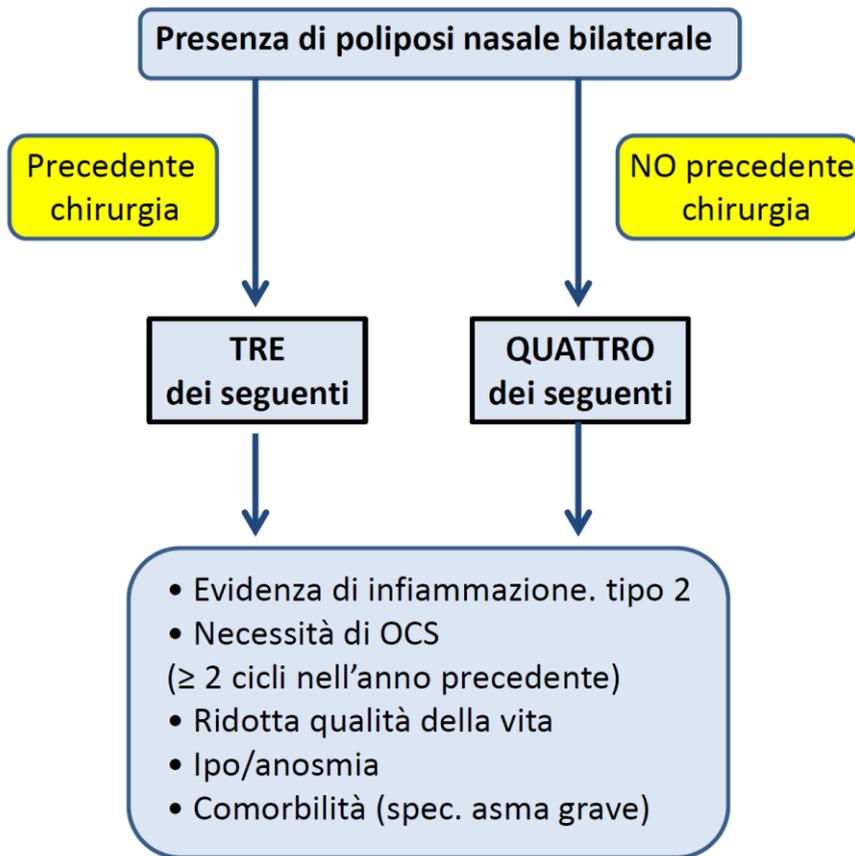
Figura 2 Possibili criteri per l'utilizzo dei farmaci biologici nella NP (mod da 36).

Figura 3. Valutazione della risposta al farmaco biologico (Modificato da 36)

