

FARMACI ANTI ASMATICI MODIFICANO LA MALATTIA

Cambiare i concetti di trattamento: dal sollievo dei sintomi alla prevenzione dei sintomi

I farmaci disponibili per il trattamento dell'asma nei primi decenni del 20° secolo (agenti simpaticomimetici come efedrina orale, adrenalina per via endovenosa o epinefrina per via inalatoria; anticolinergici come scopolamina per via inalatoria; metilxantine come caffeina orale o teofillina) volti ad alleviare malattie acute e pericolose per la vita ostruzione delle vie aeree, non miravano alla fisiopatologia sottostante dell'asma (che all'epoca era sconosciuta) e non avevano lo scopo di indurre alcun beneficio terapeutico a lungo termine.

I glucocorticoidi sistemici e i beta-2 agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria furono introdotti negli anni '50 con lo stesso concetto di sollievo dai sintomi. Inoltre, i glucocorticoidi sistemici erano associati a gravi effetti avversi e i beta-2 agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria erano associati ad un aumento della mortalità. I Cromones, disponibili dagli anni '60, avevano un profilo di sicurezza accettabile, ma un'efficacia inferiore rispetto anche a basse dosi di corticosteroidi per via inalatoria. Pertanto, fino agli anni '70, il trattamento di mantenimento dell'asma si basava sull'applicazione regolare di analgesici terapie, che erano associate ad effetti collaterali o avevano un'efficacia clinica limitata. Inoltre, a causa delle modalità d'azione non specifiche e delle poche opzioni alternative, qualsiasi apprezzamento dell'esistenza dei fenotipi clinici dell'asma è stato principalmente accademico: è stato applicato un approccio unico per ogni paziente con asma (vedi figura).

Sono stati intrapresi più di 100 anni di ricerca per comprendere il ruolo centrale dell'infiammazione cronica delle vie aeree nell'asma e la complessità dei meccanismi immunologici e dei fenotipi sottostanti. Questa conoscenza ha portato allo sviluppo di trattamenti per l'asma, che erano altamente efficaci a diminuire degli effetti avversi e dei rischi futuri di esacerbazioni o di declino della funzione polmonare. Il concetto terapeutico guidato da biomarcatori, piuttosto che da sintomi, è stato la chiave del successo di queste nuove opzioni di trattamento, specialmente nell'asma grave. Quattro principali classi terapeutiche, basate sull'evidenza di farmaci sono diventati disponibili nella pratica clinica dagli anni '70. Il primo gruppo comprendeva corticosteroidi per via inalatoria, da soli o in combinazione con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione e, in alcuni casi, ulteriori antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione. Il secondo gruppo era antagonista del recettore dei leucotrieni orali. Il terzo gruppo era costituito da anticorpi monoclonali sottocutanei o endovenosi mirati a specifiche vie infiammatorie (biologiche). Il gruppo finale consisteva nell'immunoterapia con allergeni, sia come immunoterapia sublinguale che sottocutanea (che era disponibile dagli anni '80 ma inizialmente i dati inequivocabili sulla sua efficacia nell'asma erano scarsi).

Da notare che alcuni di questi trattamenti non solo si distinguono per un eccellente profilo di sicurezza, ma possono anche mostrare efficacia collaterale, come gli effetti benefici di biologici nella rinosinusite cronica con polipi nasali, orticaria cronica spontanea, o dermatite atopica; o effetti benefici dell'immunoterapia con allergeni e degli antagonisti dei recettori dei leucotrieni sulla rinocongiuntivite allergica. Questi progressi terapeutici sono strettamente legati a una migliore comprensione dell'asma fenotipizzazione ed endo tipizzazione come prerequisito essenziale di un trattamento su misura (vedi figura). Anche la scelta delle terapie inalatorie è diventata sempre più individualizzata, dato l'ampio spettro di molecole di corticosteroidi per via inalatoria, dosi di corticosteroidi per via inalatoria, inalatori a combinazione fissa di corticosteroidi per via inalatoria, schemi applicativi (terapia di mantenimento o inalazione al bisogno) e dispositivi. Pertanto, oggi esiste un armamentario di farmaci immunomodulatori efficaci, sicuri e fenotipici volti a prevenire sintomi ed esacerbazioni mirando alla cascata infiammatoria sottostante, con il vantaggio di

migliorare il controllo delle comorbidità coesistenti (vedi figura). In particolare, questi farmaci non solo modulano con successo l'infiammazione, ma possono migliorare la funzione delle cellule strutturali, come cellule epiteliali, cellule muscolari lisce, fibroblasti e nervi, e di conseguenza ridurre il rimodellamento delle vie aeree.

Cambio di paradigma nelle linee guida per l'asma

Come risultato di queste nuove opzioni terapeutiche, negli ultimi anni le linee guida nazionali e internazionali per l'asma hanno modificato le raccomandazioni terapeutiche. La monoterapia con beta-2-agonisti a breve durata d'azione e le metilxantine (a causa della ridotta protezione antinfiammatoria) nonché i glucocorticoidi sistemici (a causa di effetti collaterali inaccettabili); Tutti concetti terapeutici di prima linea degli anni '70, sono stati abbandonati nelle più recenti strategie documento della "Global Initiative for Asthma" (GINA 2021), e sono stati sostituiti da opzioni terapeutiche antinfiammatorie specifiche per fenotipo, al fine di prevenire i sintomi acuti e le riacutizzazioni e ridurre la mortalità e i rischi futuri. Da GINA 2019, il trattamento dell'asma con broncodilatatori a breve durata d'azione da soli non è più raccomandato per adulti e adolescenti. Al contrario, i pazienti dovrebbero ricevere un inalatore basato sui sintomi (nella malattia lieve) o un inalatore quotidiano contenente corticosteroidi, per ridurre il rischio di gravi esacerbazioni. Secondo GINA 2021, il dato di trattamento per adulti e adolescenti è stato suddiviso in due binari. La traccia 1 (quella preferita) ha corticosteroidi-formoterolo per via inalatoria a basse dosi come rimedio a tutti i passaggi, mentre la traccia 2 (quella alternativa) ha un beta-2 agonista a breve durata d'azione al bisogno in tutti i passaggi, più corticosteroidi per via inalatoria regolari o corticosteroidi per via inalatoria in combinazione con beta-2 agonisti a lunga durata d'azione. Nell'asma grave, l'aggiunta di corticosteroidi orali a basso dosaggio è raccomandata solo per pazienti con asma non controllato, nonostante le triple terapie per via inalatoria ad alte dosi (corticosteroidi per via inalatoria più beta-2-agonisti a lunga durata d'azione e antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione) e nei quali i tentativi terapeutici fenotipici con farmaci biologici rimangono infruttuosi. Pertanto, il GINA più recente le linee guida hanno adottato un principio già ben stabilito e visto in altre linee guida (es. nelle linee guida cardiologiche i farmaci sono raccomandati solo se migliorano la prognosi a lungo termine e riducono i rischi futuri) i farmaci giornalieri per il trattamento dello scompenso cardiaco sono somministrati per ridurre la mortalità e non per alleviare i sintomi acuti.

Modificazione della malattia e remissione dell'asma come obiettivi terapeutici

Ci si chiede, quindi, come bisogna riferirci a questo cambio di paradigma storico e fondamentale nella gestione dell'asma? La necessità di distinguere questo nuovo approccio da quelli precedenti è importante. Una questione centrale alla base di questa discussione è la questione se i moderni trattamenti antinfiammatori dell'asma risparmiatori di steroidi possano essere descritti come modificatori della malattia. Per comprendere questa controversia, è necessario rendersi conto che attualmente esistono due diversi concetti di modificazione della malattia.

Il primo concetto è il concetto di immunoterapia con allergeni. L'immunoterapia allergenica è stata descritta per la prima volta da Leonard Noon in The Lancet nel 1911, mentre il primo studio clinico controllato di immunoterapia sottocutanea con allergeni da polline di graminacee per la febbre da fieno e l'asma allergico è stato pubblicato da A. William Frankland e colleghi su The Lancet nel 1954. Nei decenni successivi, è stato dimostrato che l'immunoterapia sottocutanea riduce i sintomi e la necessità di un trattamento di mantenimento nei pazienti con asma allergico controllato. Lo studio "MITRA" è stato il primo a dimostrare che un trattamento di 1 anno con una compressa di immunoterapia sublinguale per gli acari della polvere domestica può ridurre le riacutizzazioni in

pazienti con asma e allergia agli acari della polvere domestica, con un profilo di sicurezza accettabile. Questo studio ha portato alla raccomandazione GINA che l'immunoterapia sublinguale contro gli acari della polvere domestica dovrebbe essere valutata come un'ulteriore opzione terapeutica nel trattamento di pazienti con asma da lieve a moderato. Importanti progressi nella comprensione dei meccanismi dell'immunoterapia con allergeni sono stati fatti nel 20° e 21° secolo. Attualmente si ipotizza che l'immunoterapia con allergeni sia un modificatore della malattia, principalmente perché i benefici clinici e i cambiamenti immunologici durano oltre il tempo del trattamento (cioè, la malattia rimane modificata dopo l'interruzione del trattamento). Tuttavia, l'evidenza clinica a sostegno di questo concetto, soprattutto negli adulti con malattia accertata, è ancora modesta. Sono necessari ulteriori studi con pazienti fenotipicamente ben caratterizzati per corroborare ulteriormente questo concetto.

Il secondo concetto è il concetto di artrite reumatoide. La lega europea contro i reumatismi definisce un ampio gruppo di moderni farmaci antinfiammatori contro l'artrite reumatoide come modificatori di malattia o farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), inclusi DMARD sintetici convenzionali (per es. metotrexato, leflunomide, sulfasalazina), DMARD biologici (per es., adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab) e DMARD sintetici mirati (inibitori orali della Janus chinasi [JAK]),^{40,41} sebbene l'interruzione del trattamento porti a una cosiddetta riacutizzazione della malattia (cioè, la malattia rimane modificata [nella maggior parte dei pazienti] solo durante il trattamento). Questo concetto è legato all'idea di remissione dell'artrite reumatoide, che è definita come un'attività della malattia molto bassa (il paziente deve soddisfare tutti i seguenti requisiti: conteggio delle articolazioni dolenti ≤ 1 , conteggio delle articolazioni gonfie ≤ 1 , proteina C-reattiva ≤ 1 mg /dl e valutazione globale del paziente ≤ 1 , su una scala da 0 a 10) durante il trattamento con DMARD. In particolare, nelle malattie oncologiche, il concetto di remissione è indipendente dalla presenza o assenza di trattamento. Ad esempio, lo stato attuale del trattamento è irrilevante per la definizione di remissione completa nella leucemia linfatica cronica (linfociti nel sangue, $<4 \times 10^9/l$; neutrofili nel sangue, $>1,5 \times 10^9/l$; piastrine, $>100 \times 10^9/l$; emoglobina, >11 g/dl; assenza di linfadenopatia significativa [i linfonodi devono avere il diametro massimo $<1,5$ cm], splenomegalia o epatomegalia; assenza di sintomi costituzionali correlati alla malattia).⁴³ Pazienti con leucemia linfatica cronica può essere in remissione completa durante il trattamento con terapie mirate come l'inibitore orale della tirosin-chinasi (BTK) di Bruton ibrutinib. Nelle malattie infiammatorie intestinali (IBD), la definizione di remissione è anche indipendente dallo stato attuale del trattamento, e può essere raggiunta durante il trattamento con terapie antinfiammatorie come gli inibitori JAK orali. La particolarità dei concetti di remissione dell'IBD è la distinzione tra remissione clinica (assenza di sanguinamento rettale e dolore addominale e frequenza di feci sane) e remissione endoscopica (normale aspetto endoscopico della mucosa). Tuttavia, esiste il consenso sul fatto che i trattamenti antinfiammatori attuali e futuri nell'IBD volti alla remissione siano forme di modificazione della malattia.

Potrebbe essere utile trasferire questi approcci al moderno trattamento di mantenimento dell'asma. L'evidenza accumulata dagli studi clinici e dall'esperienza clinica quotidiana suggerisce che gli effetti terapeutici delle IgE biologiche mirate (omalizumab), della via dell'IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) o dell'IL-4 e dell'IL-13 (dupilumab) nell'asma grave vengono mantenuti nella maggior parte dei pazienti solo durante il trattamento (cioè, l'interruzione del trattamento può provocare una cosiddetta riacutizzazione dell'asma, con una recidiva di esacerbazioni e la necessità di scoppi di prednisolone e con la perdita del controllo dell'asma). Esistono dati ed esperienze cliniche simili con schemi di trattamento con corticosteroidi per via inalatoria in pazienti con malattia meno grave. Pertanto, il successo del trattamento con corticosteroidi per via inalatoria o farmaci biologici potrebbe anche essere classificato come modificante la malattia sulla base del

concetto di eumatoidartrite. La discussione in corso sul termine remissione dell'asma include intrinsecamente l'aspetto della modificazione della malattia, sebbene la definizione attualmente proposta di remissione (assenza di sintomi di asma, ottimizzazione o stabilizzazione della funzione polmonare e nessun uso di terapia sistemica con corticosteroidi per il trattamento dell'esacerbazione) non risolve questa controversia. Il termine è usato in due modi, remissione dell'asma durante il trattamento (cioè, il concetto di artrite reumatoide) e remissione dell'asma dopo il trattamento (cioè, il concetto di immunoterapia con allergeni). Inoltre, una remissione biologica (per es., biomarcatori normali e assenza di qualsiasi patologia delle vie aeree) potrebbe essere discussa come un altro potenziale obiettivo della gestione dell'asma. Tuttavia, dato che la definizione clinica di remissione può essere facilmente soddisfatta durante il trattamento delle malattie intestinali reumatologiche, oncologiche e infiammatorie nonché dell'asma supporta in modo convincente il concetto di applicare anche il termine remissione al controllo dell'asma riuscito e prolungato durante il trattamento. Se seguiamo questo concetto, super-responder senza sintomi durante il trattamento con farmaci biologici (la definizione delphi di super-responder stava essenzialmente suggerendo che era possibile una remissione durante il trattamento) e pazienti con controllo completo dell'asma durante il mantenimento contenente corticosteroidi per via inalatoria la terapia soddisferebbe i criteri di modificazione della malattia, con conseguente remissione dell'asma. L'uso di questa nuova terminologia potrebbe persino motivare i medici a fenotipizzare l'asma e a trattare l'asma in base all'obiettivo del trattamento (analogo all'obiettivo del trattamento nell'artrite reumatoide o nell'IBD) con lo spettro attualmente disponibile di opzioni terapeutiche e per motivare i pazienti ad aderire alle raccomandazioni terapeutiche. È discutibile se i corticosteroidi sistemici, a causa delle loro proprietà antinfiammatorie, possano essere classificati come modificatori della malattia nell'asma.

Tuttavia, i corticosteroidi sistemici non sono classificati come farmaci modificanti la malattia in altre malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide o l'IBD, e ci sono effetti avversi proibitivi dei corticosteroidi sistemici con il potenziale di peggiorare (piuttosto che migliorare) la prognosi dei pazienti.

Farmaci antiasmatici modificanti la malattia

Le opzioni terapeutiche raccomandate da GINA 2021 che si concentrano sul targeting dell'infiammazione di tipo 2 (per es., schemi di inalazione contenenti corticosteroidi per via inalatoria, farmaci biologici, immunoterapia con allergeni) sono altamente efficaci nel ridurre le esacerbazioni dell'asma e nel migliorare il controllo dell'asma con pochi effetti avversi (e persino efficacia collaterale) prevenendo i sintomi e riducendo i rischi futuri. Le attuali raccomandazioni per il trattamento dell'asma incentrate sulla prevenzione dei sintomi e degli effetti collaterali sono in contrasto con i concetti iniziali di trattamento dell'asma, che raccomandano l'applicazione regolare di analgesici inclini agli effetti collaterali (vedi figura). Inoltre, utilizzando le definizioni accettate, gli attuali trattamenti per l'asma sono almeno altrettanto efficaci nel raggiungere la modificazione e la remissione della malattia quanto i DMARD nell'artrite reumatoide, i BTK nella leucemia linfatica cronica o gli inibitori JAK nelle IBD. Pertanto, proponiamo l'uso del termine generale di farmaci antiasmatici modificanti la malattia per tutti gli schemi di inalazione contenenti corticosteroidi per via inalatoria, i farmaci biologici e le strategie di immunoterapia con allergeni e di definire la remissione dell'asma come il nuovo obiettivo terapeutico di queste terapie (panel). Sebbene l'obiettivo per la gestione dell'asma dovrebbe essere la cura, la remissione dell'asma è attualmente un obiettivo pragmatico e raggiungibile.

Autori:

1 von Mutius E, Drazen JM. A patient with asthma seeks medical advice in 1828, 1928, and 2012. *N Engl J Med* 2012; 366: 827–34. 2 Schwartz E. Oral cortisone therapy in intractable bronchial asthma. *J Am Med Assoc* 1951; 147: 1734–37. 3 Burrage WS, Irwin JW. The role of cortisone in the treatment of severe bronchial asthma. *N Engl J Med* 1953; 248: 679–82. 4 Cander L, Comroe JH, Jr. A method for the objective evaluation of bronchodilator drugs: effects of dapanone, isuprel, and aminophylline in patients with bronchial asthma. *J Allergy* 1955; 26: 210–18. 5 Ekström M, Nwaru BI, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Oral corticosteroid use, morbidity and mortality in asthma: a nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy* 2019; 74: 2181–90. 6 Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995; 345: 41–44. 7 Inman WH, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet* 1969; 2: 279–85. 8 Johnston SL, Edwards MR. Mechanisms of adverse effects of {beta}-agonists in asthma. *Thorax* 2009; 64: 739–41. 9 Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501–06. 10 Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391–96. 11 Howell JB, Altounyan RE. A double-blind trial of disodium cromoglycate in the treatment of allergic bronchial asthma. *Lancet* 1967; 2: 539–42. 12 Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2006: Cd003558. 13 Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391: 350–400. 14 Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391: 783–800. 15 Lommatzsch M. Immune modulation in asthma: current concepts and future strategies. *Respiration* 2020; 99: 566–76. 16 Lommatzsch M, Klein M, Stoll P, Virchow JC. Type 2 biomarker expression (FeNO and blood eosinophils) is higher in severe adult-onset than in severe early-onset asthma. *Allergy* 2021; 76: 3199–202. 17 Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019; 50: 975–91. 18 Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013; 19: 977–79. 19 Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021; 184: 1469–85. 20 Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med* 2022; 386: 157–71. 21 Bachert C, Han JK, Desrosiers M, 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; 394: 1638–50. 22 Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 595–605. 23 Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1141–53. 24 Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924–35. 25 Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287–303. 26 Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1485–98. 27 Lee LA, Bailes Z, Barnes N, 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* 2021; 9: 69–84. 28 Heaney LG, Busby J, Hanratty CE, et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom-risk-based algorithm to adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*

Respir Med 2021; 9: 57–68. 29 Chang AB, Beasley R. More options for managing severe asthma in adults. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 3–5. 30 National Institute for Health and Care Excellence: clinical guidelines. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2021. 31 Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J* 2022; 59: 2102730. 32 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–726. 33 Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019; 53: 1901046. 34 Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1954; 266: 1055–57. 35 Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD001186. 36 Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1715–25. 37 Incorvaia C, Al-Ahmad M, Ansotegui IJ, et al. Personalized medicine for allergy treatment: allergen immunotherapy still a unique and unmatched model. *Allergy* 2021; 76: 1041–52. 38 Pfaar O, Creticos PS, Kleine-Tebbe J, Canonica GW, Palomares O, Schülke S. One hundred ten years of allergen immunotherapy: a broad look into the future. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1791–803. 39 Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 969–75. 40 Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685–99. Viewpoint 1668 www.thelancet.com Vol 399 April 23, 2022 41 Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 760–70. 42 Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404–13. 43 Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131: 2745–60. 44 Sivina M, Kim E, Wierda WG, et al. Ibrutinib induces durable remissions in treatment-naïve patients with CLL and 17p deletion and/or TP53 mutations. *Blood* 2021; 138: 2589–92. 45 Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160: 1570–83. 46 Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 2372–84. 47 Le Berre C, Peyrin-Biroulet L. Selecting end points for diseasemodification trials in inflammatory bowel disease: the SPIRIT consensus from the IOIBD. *Gastroenterology* 2021; 160: 1452–60.e21. 48 Bardin PG, Price D, Chanez P, Humbert M, Bourdin A. Managing asthma in the era of biological therapies. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 376–78. 49 Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 162–9.e2. 50 Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022; 59: 2100396. 51 Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985–97. 52 Upham JW, James

AL. Remission of asthma: the next therapeutic frontier? *Pharmacol Ther* 2011; 130: 38–45. 53 Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 757–65. 54 Menzies-Gow A, Szeffler SJ, Busse WW. The relationship of asthma biologics to remission for asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1090–98. 55 MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. 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: 553–69. 56 Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 11–25. 57 Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-term therapy response to anti-IL-5 biologics in severe asthma—a real-life evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1194–200. 58 Kavanagh JE, d’Ancona G, Elstad M, et al. Real-world effectiveness and the characteristics of a “super-responder” to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest* 2020; 158: 491–500. 59 Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest* 2021; 159: 496–506. 60 Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ, Masoli M, Wechsler ME, Price DB. Defining a severe asthma super-responder: findings from a delphi process. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 3997–4004. 61 Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737–49. 62 van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, et al. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 987–99. 63 Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O’Byrne PM, Chu DK. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021; 325: 2466–79. 64 Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1000–12. 65 Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2338–48. Copyright © 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.