

Sviluppo di outcomes per lo studio dell'asma grave nei bambini e negli adulti (COMSA)

Chiara Urbano

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche-Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

E-mail: chiara.urban@uniroma1.it

Secondo la definizione dell'ERS/ATS si definisce asma grave quella forma di asma che richiede alte dosi di corticosteroidi inalatori più un secondo farmaco di controllo e/o corticosteroidi sistemici per prevenire che diventi incontrollato o che sia incontrollato nonostante la terapia.

L'asma grave riguarda circa il 5-10% dei pazienti con asma: è associata ad un impatto significativo sulla qualità della vita, sul trattamento e sul carico socio-economico. Molti pazienti con asma grave perdono la scuola o non sono in grado di mantenere un lavoro a tempo pieno e alcuni non rispondono ai tradizionali trattamenti per l'asma.

Una serie di revisioni sistematiche ha evidenziato che i farmaci biologici migliorano il controllo dell'asma e la qualità della vita, diminuiscono i tassi di riacutizzazione e la necessità di ricorrere a farmaci al bisogno. Tuttavia, data la significativa eterogeneità con cui vengono riportate le definizioni e gli *outcomes* negli studi clinici è difficile trarre conclusioni definitive sull'efficacia relativa dei diversi interventi. Inoltre, vista la differenza tra i criteri di candidabilità all'inizio dei farmaci biologici tra pazienti adulti e pediatrici risulta difficile un confronto tra gli studi disponibili.

Studi svolti in precedenza dal *National Institutes of Health* (NIH), *Asthma registries*, il progetto *coreASTHMA* (Tejwani, *et al.* A multistakeholder Delphi consensus core outcome set for clinical trials in moderate-to-severe asthma (*coreASTHMA*). *Ann, Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(1):116-122. e7.) hanno permesso di identificare validi *outcomes* per l'asma in generale, senza tuttavia definire un set validato ed accettato da utilizzare negli studi clinici sui pazienti con asma grave trattati con farmaci biologici.

Si definisce COM (*Core Outcome Measures*) set un gruppo ristretto di *outcomes* che dovrebbero essere usati e riportati in tutti gli studi clinici futuri di una specifica malattia.

Il progetto COMSA (*Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma*) (Khaleva E., *et al.* Development of Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma (COMSA). *Eur Respir J.* 2023;61(4):2200606.) si è proposto di definire quali sono i più rilevanti, con proprietà di misurazione adeguate e facilmente applicabili, con l'obiettivo di utilizzarli negli studi clinici futuri al fine di comparare questi ultimi più facilmente tra loro, rendendo più agevole, per i clinici, le scelte decisionali in ambito terapeutico. Il progetto si è sviluppato in più fasi che ha coinvolto pazienti adulti e pediatrici con diagnosi di asma grave, i loro *caregiver*, i medici (pediatri, allergologi, pneumologi, infermieri e ricercatori), alcuni rappresentanti farmaceutici ed autorità regolatorie. Come descritto dettagliatamente da Rattu *et al.* (Rattu A., *et al.* Identifying and appraising outcome measures for severe asthma: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2023;61(4):2201231) dapprima attraverso una revisione sistematica della letteratura compresa tra il 2018 e 2020, si è individuata una lista di 96 *outcomes* candidati, poi ristretta attraverso l'esercizio Delphi a 55, per raggiungerne infine 8 per gli adulti e 9 per i bambini. Successivamente si sono presi in considerazione i punti di vista dei pazienti e dei loro *caregiver* attraverso la revisione di tre database bibliografici dall'anno 2000 al 2020 e mediante un'indagine Pan-Europea condotta su 201 pazienti con asma grave (di cui il 54% in trattamento con biologico) e 31 *caregiver* sottoposti ad un questionario che terminava con l'indicazione a nominare, in ordine di importanza, cinque *outcomes*. Infine sono stati eseguiti vari meeting tra 4 gruppi composti da pazienti adulti e pediatrici con diagnosi di asma grave, le loro famiglie, i medici, i rappresentanti farmaceutici e le autorità regolatorie, precedentemente formati attraverso materiale informativo comprensivo dei dati ricavati dalla revisione sistematica e dai risultati dell'indagine condotta.

Durante le discussioni i partecipanti sono stati invitati a condividere i loro punti di vista, discutere e rivedere le definizioni, suggerire possibili *outcomes* che dovrebbero essere considerati; hanno sottolineato come le misure ideali negli studi con biologici dovrebbero considerare

la buona responsività, una differenza minima clinicamente importante (MCID) ed essere considerate rilevanti per i pazienti con asma grave.

Infine sono stati chiamati a votare anonimamente e, dopo più sessioni di voto, gli *outcomes* che hanno raggiunto il 70% dei consensi sono stati inseriti nei 2 COM set finali: (ognuno contenente 5 *outcomes*): uno per i pazienti pediatrici (6-17 anni) ed uno per i pazienti adulti (≥ 18 anni). Entrambi condividono: FEV₁, numero di riacutizzazioni gravi l'anno ed utilizzo di corticosteroidi orali di mantenimento (mOCS). Per quanto riguarda i questionari valutanti la qualità della vita ed il controllo dell'asma, hanno ottenuto il consenso SAQ (*Severe Asthma Questionnaire*) e ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire*) (ACQ-5 per i sintomi e terapia al bisogno riportata separatamente) per gli adulti ed il PAQLQ (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) e ACT/C-ACT (*Asthma Control Test/Childhood Asthma Control Test*), rispettivamente per adolescenti e per i bambini. SAQ è stato ampiamente sostenuto come l'unico questionario sviluppato per e con il contributo dei pazienti con asma grave e a differenza degli altri considera parametri come la stanchezza e gli effetti collaterali dei corticosteroidi orali. Attualmente validi dati sono disponibili solo per la popolazione inglese e portoghese, è auspicabile quindi adattarlo in altre lingue e ai bambini.

Durante lo studio i clinici hanno notato che sia negli adulti che nei bambini un basso valore di FEV₁ (espresso in z-score) è associato ad una maggiore mortalità e ad un rischio futuro di esacerbazioni, dato confermato dalla letteratura e dal *Global Lung Function Initiative (GLI) predictive equations*.

La frequenza di riacutizzazioni severe/anno è stata considerata uno degli *outcomes* più importanti che hanno mostrato una buona risposta ai differenti farmaci biologici. È definita come riacutizzazione severa dall'ATS/ERS quell'evento che richiede l'utilizzo di corticosteroidi sistemici per un tempo ≥ 3 giorni e/o ospedalizzazione/necessità di accesso al Pronto Soccorso che necessita di corticosteroidi sistemici o come più recentemente definito dall'ERS/EAACI l'utilizzo per più di 5 giorni di corticosteroidi orali. L'uso di *oral corticosteroids* (OCS) di mantenimento, definito come l'uso giornaliero o a giorni alterni è stato considerato importante come criterio d'inclusione.

Alcuni clinici ritengono che l'*outcome* "uso dei corticosteroidi orali" non sia così importante nei bambini come negli adulti, dato il minore utilizzo in età pediatrica, altri hanno invece affermato che la riduzione nel loro utilizzo è un criterio maggiore per definire se un biologico ha effettivamente efficacia. In più lo studio ha evidenziato che dal punto di vista dei *caregiver* l'uso dei OCS è considerato uno degli aspetti più importanti, alla luce dei possibili effetti collaterali. Molti partecipanti ritengono che il *fraction of exhaled nitric oxide* (FeNO) sia un utile *bio-marker* nella comprensione e gestione dell'asma, sebbene non abbia raggiunto il consenso per essere incluso nei COM set.

Va comunque considerato che ad oggi lo sviluppo di un questionario sulla qualità della vita specifico per bambini e adolescenti con asma grave rimane un bisogno insoddisfatto. Infatti, attualmente i questionari sulla qualità della vita non prendono in considerazione problemi quali l'ansia e le limitazioni alle attività. Inoltre la maggior parte non è disponibile online o via app mobile, quindi futuri sviluppi sono necessari per agevolarne l'utilizzo.

Sono inoltre necessari dati specifici su studi clinici nell'ambito dell'asma grave pediatrico per verificare come gli *outcomes* si modifichino a lungo termine nel trattamento con farmaci biologici. Anche gli effetti collaterali dei corticosteroidi orali e dei biologici nonché l'aderenza alla terapia dovrebbero essere considerati come misure importanti.

In conclusione si può affermare che sono stati sviluppati 2 set COM che guideranno la metodologia dei futuri studi clinici per asma grave dei pazienti adulti e pediatrici in trattamento con terapia biologica. Il loro utilizzo dovrebbe essere raccomandato ed incrementato nella pratica clinica e nella ricerca in modo tale da migliorare la comparazione dell'efficienza e dell'efficacia delle terapie biologiche tra loro e rendere più agevole, per i clinici, le scelte decisionali in ambito terapeutico.

In questo modo COMSA potrà guidare la definizione di risposta e mancata risposta alla terapia biologica. Affinché questo accada è necessario che vengano eseguite regolarmente revisioni e aggiornamenti per garantire che rifletti il più possibile la pratica clinica corrente.