

Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: an EAACI position paper

Kappen J., Agache I, Diamant Z. et al. *Allergy* 2023 Nov;78(11):2835-2850.

doi: 10.1111/all.15817

Revisione a cura di Simona Daga, Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica – Università degli Studi di Cagliari

L'asma è una malattia eterogenea caratterizzata da un'inflammatione cronica delle vie aeree inferiori con conseguente broncocostrizione reversibile.

La patogenesi dell'asma è complessa e si traduce in differenti fenotipi, con via infiammatoria T2-guidata nella maggior parte dei casi. L'asma allergico rappresenta uno dei fenotipi più comuni, avente come comorbidità frequenti la rinite allergica, la dermatite atopica e/o l'allergia alimentare.

Valutare il ruolo di un'allergia rilevante nella fisiopatologia dell'asma è un passo importante nel work-up diagnostico e terapeutico della malattia poiché i pazienti potrebbero trarre beneficio dall'immunoterapia allergenica (AIT) come intervento aggiuntivo alla terapia farmacologica.

L'immunoterapia allergenica (AIT) è un trattamento efficace per l'AR (rinite allergica) con o senza asma. Le vie di somministrazione approvate sono la via sottocutanea (SCIT) o la via sublinguale (SLIT) sotto forma di gocce o compresse.

L'AIT ha proprietà modificanti la storia naturale della malattia e conferisce un beneficio clinico a lungo termine dopo l'interruzione del trattamento. Tuttavia, ad oggi, sebbene siano state definite le raccomandazioni per la standardizzazione degli outcome clinici utilizzati negli studi sull'AIT per l'AR (rinite allergica), non è ancora chiaro come interpretare gli esiti clinici dell'AIT in relazione al controllo dell'asma.

Il gruppo di interesse per l'immunoterapia dell'EAACI (IG) ha istituito una task force (TF) sulla "Standardizzazione dei risultati clinici utilizzati nell'immunoterapia allergenica nell'asma" con l'obiettivo di definire gli endpoint clinici primari e secondari che possono essere raccomandati per i futuri studi clinici sull'AIT nell'asma allergico, per identificare gli unmet needs, ossia i bisogni non soddisfatti, e consigliare la loro applicabilità nella pratica clinica quotidiana (nella selezione dei pazienti, nell'identificazione dei responder/non responder e nei criteri di prosecuzione/interruzione del trattamento).

Lo studio è stato condotto raccogliendo articoli di letteratura pubblicati su PubMed utilizzando i seguenti termini MESH (Medical Subject Headings): immunoterapia, asma allergica, desensibilizzazione, esiti, allergia. Ulteriori articoli sono stati identificati incrociando i riferimenti dei documenti pertinenti. Sono stati applicati i seguenti limiti di ricerca: solo studi pubblicati in lingua inglese, editati dopo il 1995 e disponibili su PubMed.

Sono stati inclusi solo studi con un gruppo di controllo allergico vs placebo o non trattato. Non è stata fissata alcuna limitazione sul tipo di prodotti per AIT.

In totale, sono stati individuati otto domini di possibili misure di risultato:

- Tasso di esacerbazione
- Funzione polmonare
- Sospensione ICS
- Sintomi e uso di farmaci al bisogno
- Questionari (PROMS)
- Provocazione bronchiale/nasale
- Camere per l'esposizione agli allergeni (AEC)
- Biomarcatori

I sottogruppi della TF hanno revisionato e redatto i singoli settori, compresi i vantaggi e gli svantaggi dei risultati; sono stati individuati i bisogni insoddisfatti e sono state proposte raccomandazioni.

Il tasso di riacutizzazione è un outcome utilizzato sia-dalle linee guida GINA che EAACI, le quali raccomandano entrambi la SLIT con estratti di HDM (acaro della polvere domestica) come opzione terapeutica aggiuntiva per ridurre il numero di esacerbazioni nei pazienti con asma lieve/moderata indotta da HDM. GINA raccomanda anche la valutazione del controllo dell'asma che include sia i sintomi che il rischio futuro di esiti avversi. Quindi il numero di esacerbazioni come endpoint primario è molto rilevante. Tuttavia, vi sono prove limitate a causa delle diverse definizioni degli endpoint di riacutizzazione. Recentemente sei studi hanno utilizzato un endpoint di esacerbazione, definito in modo variabile. Complessivamente, in questi sei studi, sono state trovate prove limitate per la riduzione delle riacutizzazioni con i prodotti AIT sublinguali, e non è stato riscontrato alcun effetto sulla riduzione delle riacutizzazioni con il rispettivo prodotto sottocutaneo. Inoltre, come osservato nelle recenti linee guida AIT dell'EAACI, ci sono altri problemi quando si utilizzano le riacutizzazioni come esiti clinici per l'AIT, tra cui: il loro tasso poco frequente nella popolazione target, la loro diversa risposta a interventi specifici, e la definizione dell'endpoint stesso, come ad esempio il numero di riacutizzazioni rispetto al numero di pazienti con almeno un'esacerbazione o il tempo di comparsa della prima esacerbazione.

I test di funzionalità polmonare (PFT) sono raccomandati dalle linee guida GINA 2021 per valutare il controllo dei sintomi dell'asma e il rischio di esacerbazione futura.

Le evidenze raccolte in una recente meta-analisi sull'efficacia dell'AIT su diversi parametri di funzionalità polmonare hanno mostrato un effetto positivo sugli endpoint indiretti delle piccole vie aeree (ossia FEF 25%-75%), ma nessun chiaro miglioramento di FEV1 o PEF, in quanto gli studi clinici finora condotti sono sostanzialmente eterogenei, quindi non applicabili. Forse in futuro la misurazione delle piccole vie tramite oscillometria (IOS) potrebbe essere un parametro funzionale più utile per valutare l'efficacia dell'AIT.

Il trattamento dell'asma allergico si basa sull'uso di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) combinati con broncodilatatori al fine di ottenere e mantenere il controllo della malattia. Dagli studi randomizzati controllati (RCT) analizzati è emerso che la sospensione dell'ICS è un endpoint utile per valutare l'effetto dell'AIT nell'asma allergico negli studi clinici. La riduzione dell'ICS nell'ambito dell'AIT è in linea con tutte le linee guida sull'asma che raccomandano di ridurre i farmaci (ICS) una volta raggiunto il controllo della malattia. Tuttavia, l'effetto sul rischio futuro di riacutizzazioni è sconosciuto. Inoltre, valutare l'uso di ICS può essere difficile con il trattamento intermittente di ICS in combinazione fissa con beta-agonista ad azione rapida, come attualmente raccomandato dalle linee guida GINA per il controllo dell'asma lieve. La dose minima accettabile più bassa di ICS che raggiunge l'equilibrio tra la salvaguardia del controllo dell'asma e del rischio futuro e il rischio di eventi avversi deve essere convalidata prospetticamente per diversi gruppi di età e gradi di gravità dell'asma.

Sia la diminuzione dei sintomi che l'uso di farmaci possono essere utilizzati come surrogati per il controllo dell'asma. Gli studi analizzati hanno fornito prove considerevoli che la somministrazione di AIT per via sottocutanea in pazienti con asma allergico può ridurre significativamente il fabbisogno di farmaci, mentre l'effetto benefico è risultato discutibile per i rispettivi prodotti sublinguali. Tale eterogeneità può essere in parte dovuta ai diversi sistemi di punteggio utilizzati. È quindi necessaria una migliore standardizzazione degli esiti in ambito clinico, compresi i sintomi e l'uso di farmaci, in linea con le linee guida cliniche (ad es. GINA). Ciò non è semplice, in quanto gli esiti dell'asma raccomandati dalle autorità sanitarie potrebbero non essere completamente paragonabili a quelli riportati dai pazienti nella vita reale.

Le Patient-Reported Outcome Measures (PROMS), ossia le misure degli esiti riportate dai pazienti, possono essere acquisite da questionari standardizzati/convalidati, come ACQ-5, ACT, AQLQ e PACLQ, che valutano il punto di vista del paziente sul controllo della malattia e lo stato funzionale, nonché gli aspetti fisici, occupazionali, emotivi e sociali nei pazienti con asma, e, ancor meglio, da questionari come CARAT che si occupa contemporaneamente del controllo dell'asma e della rinite. Sono ampiamente utilizzati sia in contesti di ricerca che nella pratica clinica. Nella maggior parte degli studi, sono stati considerati come esiti secondari in quanto non inclusi come endpoint primari nelle linee guida dell'EMA. Inoltre, possono essere ostacolati da pregiudizi di richiamo e da fattori soggettivi che non possono essere controllati (tipo di personalità, credenze religiose e culturali, ecc.). Infine, l'attuale mancanza di un questionario unico per affrontare in modo esaustivo tutti gli aspetti rilevanti dell'asma e dell'allergia in relazione all'AIT, richiede l'adozione di diversi test.

I test standardizzati di provocazione degli allergeni (AC) aiutano a prevedere la risposta clinica alle terapie farmacologiche (mirate) e all'AIT nelle malattie allergiche delle vie aeree, tra cui l'asma. In mani esperte, hanno dimostrato avere un'eccellente riproducibilità intra-soggetto. Il principale svantaggio dell'AC è la natura "di laboratorio": Gli estratti allergenici standardizzati vengono somministrati in composizioni e dosi in circostanze controllate che differiscono dall'esposizione naturale. Vi è poi una disponibilità limitata di allergeni standardizzati per il test di provocazione nasale e bronchiale.

Non sono ancora accettati dalle autorità competenti come parametri di esito per l'endpoint primario degli studi clinici registrativi (Fase III), in quanto mancano ancora studi ibridi per dimostrare la correlazione tra il sollievo dai sintomi sotto AIT nell'esposizione sul campo rispetto alla provocazione nell'esposizione in camera.

Le camere di esposizione agli allergeni (AEC) sono state sviluppate in tutto il mondo con l'obiettivo di standardizzare e controllare i parametri climatici circostanti come la temperatura e l'umidità e anche di provocare i pazienti allergici con una quantità specifica di allergeni per garantire un ambiente metodologico riproducibile. Negli AEC possono essere misurati endpoint clinici multipli, sia soggettivi che oggettivi. Tuttavia, finora un'estrapolazione dagli effetti clinici degli interventi dimostrati in un AEC alla situazione di esposizione naturale agli allergeni è molto limitata. Pertanto, non sono ancora accettati dalle autorità competenti come parametri di esito per l'endpoint primario degli studi clinici registrativi di fase III-

I biomarcatori di efficacia dell'AIT possono facilitare l'identificazione dei pazienti che risponderanno al trattamento e dei pazienti a rischio di recidiva. Tuttavia, non è disponibile alcun biomarcatore prognostico e predittivo dell'efficacia dell'AIT nei pazienti con asma allergico con il potenziale di follow-up dopo l'interruzione del trattamento. Finché i biomarcatori non sono convalidati e correlati all'esito clinico, non sono utili per determinare una dose terapeutica adeguata. Inoltre, misurazioni oggettive come i parametri paraclinici (ad es. variazioni dei livelli di IgE e IgG allergene-specifiche, citochine o altri marcatori infiammatori) possono fornire informazioni aggiuntive, ma non sono marcatori surrogati e non possono sostituire la misurazione dei sintomi clinici negli studi registrativi. Alcuni studi riportano un aumento dei livelli di sIgE dopo i primi 2 anni di AIT seguito da una graduale diminuzione dopo il terzo anno. Tuttavia, questo è in contraddizione con studi simili, che hanno dimostrato un aumento o nessuna alterazione dei livelli sierici di HDM-sIgE rispetto ai rispettivi gruppi placebo.

L'infiammazione di tipo 2 nell'asma (allergico) è associata a livelli elevati di eosinofili nel sangue e ossido nitrico esalato frazionato (FeNO), biomarcatori utilizzati nel percorso diagnostico, nella scelta della terapia e nel monitoraggio della risposta al trattamento. Ad oggi sono disponibili dati limitati sulla risposta dei livelli di FeNO ed eosinofili dopo AIT. Tuttavia, alcuni studi hanno riportato costantemente una diminuzione dei livelli (stagionali) sia degli eosinofili ematici che di FeNO dopo il trattamento di AIT nei pazienti di asma.

La maggior parte delle evidenze deriva da RCT randomizzanti su volontari che soddisfano solo criteri di inclusione ed esclusione molto rigorosi e che sono condotti in un contesto clinico controllato con un'infrastruttura clinica ottimale, di conseguenza i dati derivati di solito non sono rappresentativi della pratica clinica in condizioni reali. Dopo aver analizzato la real-world evidence (RWE) sull'efficacia dell'immunoterapia nelle allergie respiratorie in 14 studi valutabili, si è evidenziato che sei studi hanno fornito informazioni uniche non recuperabili dagli RCT in termini di effetti a lungo termine fino a 20 anni dopo l'interruzione del trattamento, riguardo la comparsa di nuove sensibilizzazioni, lo sviluppo dell'asma e la riduzione dei sintomi e dell'uso di farmaci, rispettivamente. Nessuno degli studi valutati ha soddisfatto tutti i criteri di qualità stabiliti come prerequisito per lo sviluppo delle linee guida. Quello della real-world evidence (RWE) è un campo di ricerca relativamente nuovo, e attualmente sono disponibili troppe poche prove pubblicate per trarre conclusioni sui parametri più affidabili.

Un altro strumento promettente per la valutazione dell'efficacia dell'AIT è quello basato sulla eHealth (sanità elettronica). In diversi paesi è disponibile un test di controllo giornaliero (CSMS, score combinato sintomo-farmaco) per valutare i sintomi allergici nei pazienti con rinite basato sull'app MASK-air®. Tale strumento consentirebbe una rapida analisi dei risultati e potrebbe fornire avvisi a pazienti e medici per malattie non controllate. Il CSMS ha dimostrato di essere più rilevante nell'AIT rispetto alla classica VAS (Visual Analogical Scale) e al global allergy symptoms. Sebbene il CSMS per la rinite allergica sia stato convalidato nell'AIT, quello per l'asma non è stato convalidato.

In conclusione, il tasso di esacerbazione può essere utilizzato come outcome primario oggettivo affidabile, sebbene vi siano prove limitate a causa delle diverse definizioni di esacerbazione.

Si consiglia pertanto di utilizzare gli score dei sintomi e l'uso di farmaci (riduzione degli ICS e dei farmaci a rapido sollievo) come outcome clinici per l'AIT nei pazienti asmatici. Sono tutti clinicamente applicabili e di facile utilizzo. C'è tuttavia l'urgente necessità di standardizzazione.

I livelli di FeNO ed eosinofili (valutati in ambito clinico) hanno il potenziale per diventare biomarcatori surrogati della risposta clinica. Sono necessari ulteriori studi per elaborare la loro applicabilità.

Infine, sono necessari futuri dati sistemici di RWE per esaminare le misure di outcome suggerite, e i nuovi strumenti di eHealth possono supportare queste analisi.