

# Omalizumab nel trattamento delle allergie alimentari multiple: un RCT dai risultati promettenti ma per quali (e quanti) pazienti?

Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al.

**Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies**

N Engl J Med. 2024;390(10):889-899. doi:10.1056/NEJMoa2312382

Il lavoro presenta i risultati della prima fase dello studio OUtMATCH, un RCT in doppio cieco multicentrico statunitense che si propone di valutare l'efficacia e la sicurezza di Omalizumab (OMA), anticorpo monoclonale anti-IgE, nel trattamento delle allergie alimentari multiple nel paziente adulto e pediatrico. In particolare, in questa prima fase del protocollo la monoterapia con OMA, in somministrazione sottocute ogni 2-4 settimane per un totale di 16-20 settimane, è stata confrontata con placebo in una coorte di 177 pazienti di età compresa tra 1 e 55 anni, per la quasi totalità bambini, allergici all'arachide e ad almeno 2 altri alimenti (anacardo, latte, uova, noce, farina e nocciola). Il lavoro ha dimostrato che la percentuale di partecipanti che ha potuto tollerare > 600 mg di arachide senza reazioni è risultata superiore nel gruppo OMA rispetto al placebo (67% vs. 7%). Anche per quanto riguarda gli altri allergeni, in questo caso considerando valori soglia >1.000 mg, sono stati osservati risultati di efficacia sovrapponibili in assenza di significative differenze in termini di sicurezza. Il lavoro mostra dati sicuramente promettenti per l'utilizzo di OMA in pazienti affetti da allergie alimentari multiple per la protezione nei confronti di esposizioni accidentali. Mancano tuttavia informazioni relative all'utilizzo in pazienti con anamnesi positiva per reazioni IgE mediate gravi e alla durata della tolleranza nel tempo dopo sospensione di OMA.

## **Omalizumab in the treatment of multiple food allergies: an RCT with promising results but for which (and how many) patients?**

*This paper shows the results of the OUtMATCH trial first stage, a randomized double-blind multicenter trial conducted in the United States, that was aimed to evaluate efficacy and safety of Omalizumab (OMA), a monoclonal anti-IgE antibody, for the treatment of multiple food allergies in children and adults. Specifically, in this first phase of the protocol, monotherapy with OMA, administered subcutaneously every 2-4 weeks for a total of 16-20 weeks, was compared with placebo in a cohort of 177 patients aged between 1 and 55 years, almost all children, allergic to peanut and at least 2 other foods (cashew, milk, egg, walnut, flour and hazelnut). The results showed that the percentage of participants who were able to consume >600 mg of peanut protein without dose-limiting symptoms was higher in the OMA group compared to the placebo group (67% vs. 7%). Similar results of efficacy were observed for the other allergens, considering a threshold value of >1.000 mg, without significant differences in terms of safety. This paper shows promising data for the use of OMA in patients with multiple food allergies for the protection against accidental exposures. However, information concerning the use in patients with history of severe IgE-mediated reactions and the duration of tolerance after OMA discontinuation are lacking.*

## **Metodo**

### **Obiettivo (con tipo studio)**

Il lavoro presenta la prima fase dello studio *Omalizumab as Monotherapy and as Adjunct Therapy to Multi-Allergen Oral Immunotherapy in Food Allergic Children and Adults (OUtMATCH)* che consiste nel confronto tra Omalizumab (OMA, anticorpo monoclonale contro IgE non specifiche) e placebo, con la finalità di dimostrarne l'efficacia e la sicurezza in monoterapia in pazienti adulti e pediatrici con allergie alimentari multiple, mediante un RCT multicentrico di fase III in doppio cieco.

### **Popolazione**

Pazienti di età compresa tra 1 e 55 anni con storia di allergia alle arachidi e almeno 2 altri alimenti tra anacardi, latte, uova, noce, grano e nocciola. Lo studio è stato condotto in dieci centri statunitensi ospedalieri e universitari.

**Criteri di inclusione:** Venivano reclutati pazienti con allergia alimentare (reazioni avverse ai vari alimenti sopra elencati) confermata da prick test cutaneo positivo e IgE specifiche positive. I pazienti selezionati venivano poi sottoposti a test di provocazione orale (TPO) per dosi crescenti di allergene in doppio cieco contro placebo (avena). Venivano inclusi nello studio tutti i pazienti con reazioni allergiche acute per dosi ≤ 100 mg per le proteine dell'arachide e 300 mg per almeno altri 2 allergeni.

**Criteri di esclusione:** asma severo o mal controllato, storia di anafilassi severa (definita come anafilassi con conseguente compromissione neurologica o intubazione) agli allergeni testati, precedente immunoterapia per uno degli alimenti testati o terapia con anticorpo monoclonale nei 6 mesi precedenti.

### **Intervento**

118 pazienti hanno ricevuto OMA sottocute ogni 2-4 settimane per un totale di 16-20 settimane. La dose di farmaco veniva stabilita in base al peso del paziente e al livello di IgE totali (secondo schema modificato per asma severa). Le somministrazioni venivano proseguite per altre 4 settimane, durante le quali i pazienti venivano nuovamente sottoposti a TPO separati per i 3 allergeni e il placebo. Durante tutto il periodo dello studio i pazienti venivano istruiti a continuare la dieta di evitamento per gli allergeni considerati.

### **Controllo**

59 pazienti hanno ricevuto somministrazioni di placebo con le stesse modalità previste per OMA.

## Outcome/Esiti

**Esito primario:** assunzione di almeno 600 mg di proteine di arachide provata con TPO senza manifestazione di sintomi alla fine della prima fase del trial (16-20 settimane).

**Esiti secondari:**

- assunzione di almeno 1.000 mg di proteine di anacardo, latte e uovo senza manifestazione di sintomi al TPO.

- consumo di almeno 1, 2 o 3 alimenti senza reazioni alle seguenti dosi soglia predefinite: > 600 mg, >1.000 mg, almeno una dose da 2.000 mg o 2 dosi da 2.000 mg.

**Esiti aggiuntivi:** qualità di vita dei partecipanti e delle figure di accudimento valutata mediante questionari validati (Food Allergy Quality of Life Questionnaires), sicurezza, esito del prick test e del test di attivazione basofila.

## Tempo

La somministrazione di OMA e placebo è stata proseguita per 16-20 settimane, al termine delle quali i TPO sono stati ripetuti in visite separate per un periodo di 4 settimane totali. I primi 60 partecipanti del gruppo OMA (59 dei quali erano bambini o adolescenti) che avevano completato la prima fase dello studio venivano arruolati nell'estensione open-label della durata di 24 settimane. La randomizzazione è avvenuta tra Settembre 2019 e Novembre 2022.

## Risultati principali

**Caratteristiche della popolazione:** di un totale di 435 bambini e adolescenti screenati, solo 177 venivano randomizzati. La popolazione era rappresentata prevalentemente da bambini (i risultati relativi ai 3 adulti inclusi vengono presentati a parte) per la maggior parte di etnia caucasica; il 56% erano maschi, con età mediana di 7 anni. Sono stati arruolati i pazienti definiti con grado di atopia moderato/severo e con valore mediano di IgE totali pari a 700 UI/ml, concomitante asma e/o dermatite atopica e/o altri sintomi di tipo respiratorio. Le 2 popolazioni potevano essere definite omogenee, per razza, entità dei sintomi allergici, livelli di IgE specifiche e dose tollerata di allergene al base-line.

**Efficacia:** 79 dei 118 pazienti (67%) che hanno ricevuto OMA hanno potuto assumere almeno 600 mg di proteine di arachide senza manifestare sintomi allergici contro i 4 su 59 (7%) del gruppo placebo, con una differenza tra i gruppi di 60 punti percentuali (95% con IC 47-70,  $p < 0.001$ ).

Ad eccezione dell'anacardo (differenza di punti percentuali pari a 38, 95% con IC 19-52,  $p < 0.001$ ), le differenze per gli altri allergeni sono risultate simili (uovo 67, 95% con IC 46-79; latte 56, 95% con IC 30-74,  $p < 0.001$ ), come anche per gli altri 3 alimenti, considerando per questi allergeni una dose soglia di 1.000 mg. La percentuale di pazienti del gruppo OMA che ha potuto assumere le dosi soglia predefinite e le dosi cumulative dei diversi allergeni senza reazioni dopo trattamento era significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo per tutti gli allergeni considerati.

**Altri esiti secondari:** la percentuale di partecipanti che ha potuto assumere almeno 1, 2 o 3 alimenti alle dosi soglia predefinite e a dosi cumulative senza reazioni era significativamente maggiore nei pazienti trattati con OMA rispetto al placebo. Nella fase di estensione open-label del trial si è osservato che le soglie di scatenamento dei sintomi per la maggior parte dei partecipanti rimanevano uguali o addirittura aumentavano (per esempio, per quanto riguarda l'arachide, nel 45% dei pazienti la soglia era

immodificata, mentre nel 34% di pazienti aumentata). Non sono state riportate modifiche in termini di qualità di vita al termine della prima fase dello studio.

**Sicurezza:** l'incidenza e la severità degli eventi avversi correlati al trattamento sono risultati simili nei 2 gruppi di studio, fatta eccezione per le reazioni a livello del sito di inoculo, risultate lievemente più frequenti nel gruppo di trattamento con OMA (9.3% vs. 8.5%).

## Conclusioni

Il trattamento con OMA per un periodo di 16 settimane si è dimostrato superiore rispetto al placebo nell'aumentare la soglia di reazione ad arachidi e altri comuni allergeni alimentari in pazienti di età superiore all'anno con allergie alimentari multiple.

## Altri studi sull'argomento

Il trattamento tradizionale delle allergie alimentari si è sempre basato sulla dieta di evitamento e sull'utilizzo di farmaci d'emergenza in caso di esposizione accidentale. L'immunoterapia orale (ITO) ad oggi è l'unica alternativa terapeutica approvata per il trattamento delle allergie alimentari, utile soprattutto in caso di singola allergia. L'unico allergene per cui disponiamo di un prodotto approvato per l'ITO è l'arachide [1]. Di fronte a quadri di allergie multiple sarebbe necessario valutare altre possibilità terapeutiche che permettano una più rapida desensibilizzazione ai vari allergeni, con maggior margine di sicurezza. In quest'ottica, grazie all'esperienza maturata nell'ultimo decennio nell'uso degli anticorpi monoclonali anti-IgE per l'asma intrattabile su base allergica e altre condizioni patologiche ad eziopatogenesi IgE-mediata, farmaci come l'Omalizumab e l'Igelizumab hanno destato interesse anche in questo particolare ambito.

Nello specifico, l'OMA ha mostrato risultati incoraggianti sia utilizzato in associazione ad ITO (OMADOIT) che in monoterapia in studi condotti su piccole popolazioni e/o per singoli allergeni [2-5].

Nello studio pilota di Sindher et al. [2], l'obiettivo era valutare la modificazione dei markers di malattia allergica (rapporto IgG4/IgE) per ogni singolo allergene alimentare dopo pretrattamento con dosi standard di OMA (3 dosi da 150 mg ogni 4 settimane), in 60 pazienti sottoposti a ITO per 2-5 allergeni alimentari con diverse dosi totali di mantenimento. In entrambi i gruppi si è osservato un aumento di almeno il 25% del rapporto tra IgG4/IgE per ogni singolo allergene rispetto al base-line. Questi dati suggeriscono che le modificazioni indotte da OMA sui marcatori plasmatici sono precoci, anche somministrando una dose proteica totale inferiore per allergeni multipli, quando l'ITO è combinata con OMA a dose fissa.

Un trial su 57 pazienti (dai 7 ai 32 anni) eseguito in doppio cieco, con soggetti randomizzati a ricevere OMA o placebo, ha dimostrato come l'aggiunta del farmaco biologico all'ITO per le proteine del latte vaccino riduca le reazioni correlate al trattamento. Tale studio ha così evidenziato un miglior profilo di sicurezza dell'ITO associato ad OMA, in assenza di risultati certi in termini di efficacia [3].

Uno studio [4] multicentrico randomizzato in doppio cieco, che ha arruolato 37 pazienti (tra adulti e bambini) ha dimostrato come OMA faciliti una rapida desensibilizzazione alle arachidi rispetto al placebo: la dose media di arachidi tollerata nel giorno iniziale della desensibilizzazione orale era di 250 mg per i sogget-

ti trattati con OMA rispetto a 22.5 mg per i soggetti trattati con placebo. Successivamente, 23/29 pazienti (79%) randomizzati a ricevere OMA hanno alla fine tollerato 2000 mg di proteine di arachidi 6 settimane dopo l'interruzione del farmaco rispetto a 1/8 (12%) dei trattati con placebo ( $p < 0.01$ ). 23 soggetti che hanno ricevuto OMA rispetto a 1 soggetto che ha ricevuto placebo hanno superato la dose massima di 4000 mg di allergene. I tassi di reazioni avverse complessivi non sono stati significativamente più bassi nei soggetti trattati con OMA rispetto a quelli trattati con placebo (OR 0.57), sebbene i soggetti trattati con OMA siano stati esposti a dosi di arachidi molto più elevate.

Lo studio di Zuberbier et al. [5], una metanalisi di 36 studi che ha voluto valutare l'efficacia e la sicurezza di OMA in monoterapia o in aggiunta all'ITO in pazienti con allergia alimentare IgE mediata, riassume i risultati della letteratura più recente. Sono stati inclusi sia studi randomizzati che osservazionali. Tale metanalisi ha evidenziato come la monoterapia OMA e l'OMADOIT abbiano aumentato significativamente la dose tollerata di diversi alimenti, ridotto le reazioni allergiche indotte dal cibo (rispetto al placebo e pre-OMA) e migliorato la qualità di vita. Non sono stati evidenziati grossi problemi di sicurezza.

### Che cosa aggiunge questo studio

L'unica immunoterapia ad oggi approvata da FDA ed EMA per l'allergia alle arachidi è la desensibilizzazione orale, che rimane tuttavia di difficile attuazione per le frequenti reazioni avverse durante il trattamento. OMA ha il vantaggio di poter migliorare con un unico intervento una situazione di poli-allergia alimentare e di avere un migliore profilo di sicurezza nel breve termine.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** lo studio OUtMATCH comprende tre fasi. La prima, oggetto di questa revisione, è la fase di confronto tra OMA e placebo. La seconda fase, ancora in corso, avrà la finalità di paragonare l'efficacia a lungo termine (52 settimane totali) di OMA rispetto all'immunoterapia orale (ITO). La terza fase raccoglierà i dati sulla reintroduzione dei cibi allergizzanti per minimo 52 settimane dopo la sospensione di entrambe le terapie. Il trial descritto in questo lavoro può definirsi su popolazione pediatrica, essendo solo 3 gli adulti arruolati. La randomizzazione e la cecità del trial possono definirsi appropriate. Solo 5 pazienti del gruppo OMA e 0 del gruppo placebo non hanno completato le settimane previste, di cui 2 per eventi avversi, inclusi nell'analisi come insuccesso, ovvero tolleranza non raggiunta. Un grosso limite dello studio è invece il fatto di aver escluso i pazienti più gravi (reazioni importanti e/o livelli di  $IgE > 600$  U/l), verosimilmente ottimi candidati per questo farmaco biologico, e l'aver incluso in prevalenza pazienti molto giovani, (con una percentuale di bambini 1-5 anni di poco inferiore al 40% in entrambi i gruppi), che verosimilmente andranno incontro spontaneamente a tolleranza con l'età. L'assenza di eventi avversi gravi (anaflassi) nella coorte studiata potrebbe essere attribuibile al fatto che siano stati esclusi i pazienti con fenotipo allergico più severo. **Esiti:** gli esiti sono rilevanti nella valutazione della tolleranza orale ai diversi allergeni testati (compresa la frutta secca), tuttavia, andrà valutata la persistenza di tale tolleranza una volta sospesa la somministrazione del farmaco.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** nella popolazione americana l'allergia all'arachide è di maggiore interesse rispetto al contesto italiano, in cui l'esposizione all'arachide è ridotta, prevalendo le sensibilizzazioni al latte e all'uovo nella popolazione pediatrica.

**Tipo di intervento:** l'intervento studiato prevede una somministrazione sottocutanea del farmaco, pertanto potenzialmente riproducibile anche nel nostro contesto. Omalizumab (Xolair) è attualmente approvato in Italia nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni come terapia aggiuntiva nell'asma allergico severo IgE-mediato; negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 12 anni anche nell'orticaria cronica spontanea e negli adulti per rino-sinusite cronica con polipi nasali. Alla luce dei risultati di questo trial, a febbraio 2024 la FDA ha approvato l'utilizzo di OMA in pazienti di età superiore a 1 anno anche nell'ambito delle allergie alimentari multiple, specificando che il farmaco ha lo scopo di ridurre il rischio di reazioni allergiche in seguito ad esposizione accidentale all'allergene e che il paziente in terapia con OMA deve proseguire la dieta di evitamento. Il percorso di desensibilizzazione orale per latte/uovo o altri alimenti richiede spesso tempi lunghi con costi significativi, può risultare impegnativo per le famiglie ed è potenzialmente gravato da eventi avversi ad ogni incremento di dose. D'altra parte, il costo di una fiala di Xolair da 75 mg in Italia è pari circa a 275 euro. Sicuramente lo studio in questione e gli altri menzionati dimostrano come il farmaco sia utile nel ridurre i tempi di induzione alla tolleranza, permettendo di intervenire in tempi più rapidi e con minore rischio di reazioni avverse. È ancora da dimostrare se tale obiettivo potrà mantenersi nel tempo dopo la sospensione del farmaco biologico. Sono infatti necessari ulteriori studi atti a valutare la durata della tolleranza alla sospensione del trattamento con OMA. Nella pratica clinica, si potrebbe ipotizzare l'uso di OMA in un target limitato di pazienti come "catalizzatore" all'induzione di tolleranza: allergia IgE mediata con manifestazione di sintomi medio-gravi per dosi piccole di allergene (ristretta popolazione di super-allergici).

**Conflitto di interessi:** genentech e Novartis hanno fornito il farmaco, hanno finanziato l'università Johns Hopkins e hanno contribuito al disegno e scrittura dello studio.

1. Gruppi di lettura della Newsletter Pediatrica. Immunoterapia orale per arachide, da piccoli è meglio. I risultati di un RCT. Quaderni acp 2022, volume 29, n. 4, pag. n.1
2. Sindher SB et al. Phase 2, randomized multi oral immunotherapy with omalizumab "real life" study. Allergy 2022; 77:1873-84
3. Wood RA et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of Omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2016;137(4):1103.e11-1110.e11
4. MacGinnitie AJ et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2017;139(3):873.e8-881.e8
5. Zuberbier T. et al. Omalizumab in IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2023; 11:1134-46

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Monza e Brianza:

Elena Arosio, Claudia Brusadelli, Riccardo Cazzaniga, Lucia Di Maio, Gianluca Di Vieste, Ines L'Erario, Laura Martelli, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.