

A cura della Commissione Immunoterapia della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAP): Francesco Carella,¹ Lucia Caminiti,² Giorgio Ciprandi,³ Giovanna De Castro,⁴ Maria De Filippo,⁵ Massimo Landi,⁶ Roberta Olcese,⁷ Ilenia Panasiti,² Mario Vernich⁸, Martina Votto,⁵ Salvatore Barberi (coordinatore).⁸

¹Pediatric Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Giovanni XXIII, Bari Italy

²Department of Pediatrics, Allergy Unit, University of Messina, Messina, Italy.

³Allergy Clinic, Casa di cura Villa Montallegro, Genoa, Italy.

⁴Department of Pediatrics, Sapienza University of Rome, Rome, Italy.

⁵Pediatric Clinic, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Italy.

⁶Pediatric National Healthcare System, Turin - Istituto di Biomedicina e Immunologia molecolare, Italian National Research Council, Palermo, Italy.

⁷Allergy Center, Department of Pediatrics, Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy.

⁸Pediatric Unit, ASST-Rhodense, RHO Milan, Italy.

Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.

Jonathan O'B Hourihane, Kirsten Beyer, Allyah Abbas, Montserrat Fernández-Rivas, Paul J Turner, Katharina Blumchen, Caroline Nilsson, Maria D Ibáñez, Antoine Deschildre, Antonella Muraro, Vibha Sharma, Michel Erlewyn-Lajeunesse, José Manuel Zubeldia, Frederic De Blay, Christine D Sauvage, Aideen Byrne, John Chapman, Franck Boralevi, Audrey Dunn Galvin, Charmaine O'Neill, David Norval, Andrea Vereda, Ben Skeel, Daniel C Adelman, George du Toit

Lancet Child Adolesc Health. 2020 Oct;4(10):728-739. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30234-0.

L'allergia all'arachide è la causa più comune di anafilassi da allergia alimentare e di accessi al pronto soccorso tra bambini e adolescenti, sebbene la morte sia rara. La terapia standard è la dieta stretta di eliminazione ed il trattamento sintomatico delle emergenze.¹

L'arachide è ingrediente comune dei cibi e la severità della risposta allergica non è prevedibile e può essere scatenata anche da piccole quantità di proteine.²

Una dieta di eliminazione rigorosa è difficile da mettere in atto e il pericolo di una reazione allergica rimane un rischio per tutta la vita.

Per immunoterapia orale si intende la somministrazione di dosi crescenti di un allergene per indurre un aumento della soglia di reattività (desensibilizzazione) attraverso modulazione del sistema immunitario.³

Lo studio presentato riguarda AR101, farmaco biologico a base di arachide, approvato nel gennaio 2020 dall'FDA (*Palforzia- peanut allergen powder -dnfp*).

Lo studio ARTEMIS (*AR101 Trial in Europe Measuring Oral Immunotherapy Success*) è stato eseguito per valutare la sicurezza e l'efficacia di AR101 in bambini e adolescenti europei con allergia alle arachidi.

L'ARTEMIS è uno studio multicentrico in doppio cieco randomizzato controllato con placebo di fase 3 effettuato presso 18 ospedali europei.

Sono stati arruolati soggetti di età fra 4 e 17 anni; i criteri di eleggibilità erano i seguenti:

- storia clinica di allergia all'arachide,
- un diametro medio del pomfo all'arachide all'SPT ≥ 3 mm,
- una concentrazione di IgE specifiche per arachidi $\geq 0,35$ KUA/L,
- storia di reazione allergica ad una dose proteica inferiore a 300 mg durante un TPO in doppio cieco controllato con placebo effettuato al momento dell'arruolamento.

Durante il TPO i partecipanti assumevano arachide camuffata o fiocchi di grano in due giorni differenti, in ordine randomizzato.

Sono stati esclusi i soggetti con:

- episodio di anafilassi severa entro i 60 giorni successivi al TPO,
- asma severo non controllato,
- storia di esofagite eosinofila
- sintomi gastrointestinali cronico-ricorrenti senza causa identificata.

I partecipanti erano randomizzati 3:1 a ricevere dosi giornaliere o di AR101 o di placebo.

La durata complessiva di trattamento di ciascun partecipante è stata di circa 9 mesi. La dose proteica di partenza era di 0,5 mg al giorno 1 e di 3 mg nel giorno 2. Durante la seconda fase veniva effettuato un progressivo aumento del dosaggio proteico, con un aumento di dose ogni due settimane fino alla dose massima di 300 mg, quest'ultima veniva somministrata come mantenimento per le ultime dodici settimane di studio. Le dosi di placebo o AR101 venivano fornite sotto forma di capsule apribili o bustine da mescolare in un cibo a scelta.

Al termine del periodo di trattamento veniva effettuato un TPO in doppio cieco controllato con placebo.

Veniva definita dose tollerata una dose ingerita che determinasse solo sintomi lievi senza necessità di trattamento farmacologico.

Durante lo studio veniva valutata la qualità di vita utilizzando i questionari FAQLQ (*food allergy quality of life questionnaire*) ed FAIM (*food allergy independent measure*).⁴

L'*end point* primario di efficacia era la quota di partecipanti che tollerava al TPO finale una dose singola pari a 1000 mg di proteine di arachidi con assenza di sintomi.

Tra gli *outcomes* secondari vi erano la percentuale di partecipanti che tollerava una dose singola di 300 e 600 mg di proteine di arachide al TPO finale. Le valutazioni di sicurezza erano basate sulla comparsa di eventi avversi e necessità di trattamento medico d'urgenza.

RISULTATI

Fra il giugno 2017 ed il febbraio 2018 venivano screenati 227 pz di cui 175 eleggibili; di questi 132 venivano randomizzati al gruppo AR101 e 43 al gruppo placebo.

106 dei 132 (80%) e 40 dei 43(93%) avevano eseguito il TPO finale.

77 dei 132 (58%) del gruppo AR101 tolleravano una dose singola di 1000 mg di proteine di arachide senza sintomi al TPO finale a fronte di 1 su 43(2%) del gruppo placebo (p <0,0001).

90 dei 132 (68%) del gruppo AR101 tolleravano una dose di 600 mg di proteine di arachide al challenge finale rispetto a 4 su 43 (9%) del gruppo placebo.

97 di 132 (74%) tolleravano una dose di 300 mg di proteine di arachide al challenge finale rispetto al 16% del gruppo placebo (7 su 43).

Il gruppo AR101 presentava sintomi dose dipendenti a dosi maggiori di proteine di arachidi rispetto al gruppo del placebo e con minore probabilità di sviluppare sintomi severi. Inoltre, il braccio AR101 aveva una maggiore probabilità di tollerare ciascuna dose del TPO finale. 130 (99%) dei 132 arruolati nel braccio AR101 e 42 (98%) dei 43 del braccio placebo avevano presentato uno o più eventi avversi lievi o moderati per cui era stato necessario un trattamento. Uno (1%) del gruppo AR101 e due (5%) del gruppo placebo avevano mostrato un evento avverso severo durante la fase di incremento della dose. Nessun evento potenzialmente fatale veniva rilevato.

In entrambi i gruppi l'incidenza di sintomi gastrointestinali era più alta durante la fase di incremento della dose e diminuiva durante il mantenimento.

Nessun partecipante aveva avuto una reazione anafilattica.

Escludendo il TPO di ingresso e finale 9 (7%) dei 132 arruolati nel gruppo AR101 ed 1 (2%) dei 43 del gruppo placebo avevano ricevuto almeno una dose di adrenalina durante il periodo di esecuzione del trial. Nel braccio AR101, le concentrazioni sieriche di IgG4 specifiche per arachidi erano aumentate tra l'arruolamento e la fine dello studio ed il diametro principale del pomfo era diminuito.

Complessivamente non veniva segnalata alcuna differenza significativa fra i due gruppi in termini di variazione delle concentrazioni di IgE specifiche dall'arruolamento fino alla fine dello studio.

La qualità di vita correlata alle allergie alimentari veniva valutata allo *screening* ed a fine sperimentazione utilizzando scale FAQLQ e FAIM appropriate per l'età completati dai partecipanti e dai loro *caregivers*.

Nel gruppo AR101, le autovalutazioni completate dai partecipanti di età compresa tra 8 e 12 anni indicavano che la qualità della vita correlata all'allergia alimentare era migliorata in tutti i domini FAQLQ tra lo *screening* e la valutazione finale. Miglioramenti sono stati anche osservati in relazione ai diversi parametri del FAIM. Paragonato al gruppo placebo venivano evidenziate differenze significative dai partecipanti e dai *caregivers* del gruppo AR101 in relazione alla "probabilità di una reazione grave" e "possibilità di morire in seguito ad esposizione accidentale ad allergeni".

CONCLUSIONI

In questo studio di fase 3 veniva analizzata l'efficacia e la sicurezza della immunoterapia orale con arachidi AR101 in bambini con allergia alle arachidi. Il trattamento con AR101 aveva prodotto una risposta clinicamente e statisticamente significativa rispetto al placebo.

Nel complesso, la dose mediana più alta di proteine di arachidi tollerate dai partecipanti prima del trattamento era di 10 mg, che equivale a circa il 3% di un nocciolo di arachidi. Dopo circa 9 mesi di trattamento, la dose singola mediana più alta tollerata dai partecipanti era aumentata, di 100 volte, a 1000 mg di proteine di arachidi (2043 mg dose cumulativa, equivalente a circa sette semi di arachidi) in 77 (58%) di 132 partecipanti del gruppo AR101 rispetto a uno (2%) di 43 partecipanti del gruppo placebo.

Il profilo di sicurezza di AR101 era simile a quello riportato in studi pubblicati in precedenza.⁵

In entrambi i gruppi non venivano riportati eventi gravi correlati al trattamento.

Il tasso di esposizione ad eventi avversi diminuiva nel corso del trattamento.

L'uso di adrenalina durante questo studio è stato inferiore al previsto tra tutti i partecipanti, considerando i risultati di precedenti studi.⁶

I partecipanti al braccio AR101 ed i loro *caregivers*, inoltre, avevano riscontrato notevoli miglioramenti della qualità di vita legata all'allergia alimentare rispetto al placebo.

Questo studio conferma l'efficacia dell'immunoterapia orale nell'indurre rapida desensibilizzazione alle arachidi, con un buon profilo di sicurezza, assicurando un miglioramento clinicamente significativo della qualità della vita in relazione alle problematiche di allergia alimentare nei bambini con allergia all'arachide.

Bibliografia

1 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008–25

2 Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 156–64.

3 Kulis MD, Patil SU, Wambre E, Vickery BP. Immune mechanisms of oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 491–98.

4 Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, et al. Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 139–44

5 PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery B, Vereda A, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1991–2001

6 Anagnostou K, Islam S, King Y, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1297–304