

Dupilumab, nuova possibilità terapeutica dell'esofagite eosinofila resistente al trattamento farmacologico: un trial di fase 3

Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al.

Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis

N Engl J Med. 2022 Dec 22;387(25):2317-2330. doi: 10.1056/NEJMoa2205982. PMID: 36546624

Ad oggi la terapia dell'esofagite eosinofila si basa su inibitori di pompa protonica (PPI), corticosteroidi topici, diete di eliminazione e dilatazioni esofagee in caso di stenosi. Solo per i corticosteroidi topici ci sono evidenze di grado alto e le scelte terapeutiche non sono codificate, ma personalizzate sulla base delle caratteristiche del paziente e della pratica clinica. Dupilumab, un anticorpo monoclonale umano, già approvato per la terapia in casi selezionati di patologie con infiammazione di tipo 2 (asma grave, dermatite atopica moderata-grave, rinosinusite cronica con poliposi nasale), è stato testato in questo studio di fase 3 su pazienti di età ≥ 12 anni con diagnosi di esofagite eosinofila documentata da biopsia endoscopica, alla dose di 300 mg 1 volta alla settimana o ogni 2 settimane, a confronto con placebo. I due esiti coprimari (remissione istologica e modifica del punteggio sintomatologico) a 24 settimane sono stati raggiunti solo per dupilumab somministrato 1 volta alla settimana, tuttavia la remissione istologica era simile per entrambi gli schemi: 59 e 60% dei casi. Sulla base di questi dati, pur in assenza di confronto con le terapie attualmente in uso, dupilumab è stato autorizzato anche in Europa per il trattamento dell'esofagite eosinofila in adolescenti e adulti.

Dupilumab, a new therapeutic possibility for drug-resistant eosinophilic esophagitis: a phase 3 trial

To date, therapy for eosinophilic esophagitis is based on proton pump inhibitors (PPIs), topical corticosteroids, elimination diets, and esophageal dilation in cases of stenosis. Only for topical corticosteroids are there high-grade evidence, and treatment choices are not codified, but tailored based on patient characteristics and clinical practice. Dupilumab, a human monoclonal antibody already approved for therapy in selected cases of diseases with type 2 inflammation (severe asthma, moderate-to-severe atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis), was tested in this phase 3 study in patients aged ≥ 12 years with a diagnosis of eosinophilic esophagitis documented by endoscopic biopsy, at a dose of 300 mg 1 time per week or every 2 weeks, compared with placebo. The two coprimary outcomes (histologic remission and change in symptom score) at 24 weeks were achieved only for dupilumab administered 1 time per week, however, histologic remission was similar for both schemes: 59 and 60 percent of cases. On the basis of these data, although there was no comparison with currently used therapies, dupilumab was also approved in Europe for the treatment of eosinophilic esophagitis in adolescents and adults.

Metodo

RCT di fase 3 comprendente tre distinti trial, di cui 2, definiti A e B, indipendenti, della durata di 24 settimane, randomizzati, in doppio cieco. I soggetti arruolati nel trial A o B continuavano estendendo il trattamento per un periodo di 28 settimane (trial C). In quest'ultimo trial, la parte coinvolgente i pazienti arruolati nel trial B era ancora in corso al momento di questa pubblicazione.

Obiettivo (con tipo studio)

Testare tramite RCT multicentrico (96 centri in 3 continenti: Europa, Australia, America del Nord, di cui 63 centri negli USA) in doppio cieco a confronto con placebo efficacia e sicurezza di dupilumab alla dose di 300 mg una volta alla settimana o ogni 2 settimane, in pazienti con esofagite eosinofila di età > 12 anni.

Popolazione

Pazienti di età ≥ 12 anni con diagnosi di esofagite eosinofila documentata da biopsia endoscopica (eosinofili ≥ 15 per campo) nonostante terapia con PPI per almeno 8 settimane.

Completamento di almeno 11 di 14 giorni del diario Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ: score compreso fra 0 e 84, con più alto valore corrispondente a più frequente o più severa disfagia) nelle 2 settimane precedenti la visita basale.

Score ≥ 10 al DSQ.

Criteri di esclusione:

- Peso corporeo ≤ 40 kg.
- Precedente partecipazione a studi con dupilumab, o trattamento pregresso o attuale con dupilumab.
- Inizio o modifica di una dieta di eliminazione o reintroduzione di alimenti eliminati nelle 6 settimane precedenti lo screening.
- Altre cause di eosinofilia esofagea, oppure sindrome ipereosinofila e granulomatosi eosinofila (Churg-Strauss).
- Infezione attiva da *Helicobacter pylori*.
- Storia di acalasia, malattia di Crohn, colite ulcerosa, celiachia, e precedente chirurgia esofagea.
- Stenosi esofagea non superabile da un endoscopia standard 9-10 mm.
- Storia di patologia emorragica o varici esofagee.
- Trattamento con corticosteroidi topici deglutibili nelle 8 settimane precedenti il baseline.

I pazienti a dieta di eliminazione o in terapia con PPI al baseline proseguivano lo stesso regime durante lo studio; era consentita terapia di emergenza con corticosteroidi (topici o sistemici) o dilatazione esofagea, se clinicamente necessaria.

Intervento

Trial A: 42 pazienti hanno ricevuto dupilumab sottocute 300 mg/settimana fino alla settimana 24.

Trial B: 80 pazienti hanno ricevuto dupilumab 300 mg una volta a settimana, 81 pazienti hanno ricevuto dupilumab 300 mg ogni 2 settimane. I pazienti randomizzati a ricevere dupilumab ogni 2 settimane ricevevano placebo ogni 2 settimane in alternanza con dupilumab, nel rispetto dello schema di cecità.

Trial C: tutti i pazienti che avevano completato la parte A (40 trattati con dupilumab e 37 trattati con placebo) proseguivano il trattamento con dupilumab 300 mg/settimana per ulteriori 28 settimane (gruppo A-C); in corso la parte C relativa ai pazienti eleggibili della parte B (gruppo B-C).

Controllo

Trial A: 39 pazienti hanno ricevuto placebo una volta alla settimana fino alla settimana 24.

Trial B: 79 pazienti hanno ricevuto placebo una volta alla settimana fino alla settimana 24.

Outcome/Esiti

Primari: nei trial A e B i due esiti co-primari a 24 settimane erano la remissione istologica (eosinofili esofagei intraepiteliali ≤ 6 per campo) e la modifica del DSQ score (come media del diario elettronico testante ogni giorno frequenza e severità della disfagia – gli scores erano calcolati su un periodo di 14 giorni).

Secondari: a 24 settimane la modifica percentuale della conta di eosinofili esofagei intraepiteliali rispetto al valore basale; la modifica in valori assoluti dello score Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System (EoE-HSS: grado e stadio dell'esofagite dal punto di vista istologico – range tra 0 e 3); modifica del quadro endoscopico secondo lo score EREFS (edema, restringimenti, essudato, solchi, stenosi – range 0-18, punteggi più alti indicativi di maggior gravità).

Altri esiti secondari a 24 settimane:

- eosinofili intraepiteliali esofagei < 15 per campo e eosinofili intraepiteliali esofagei 1 o meno per campo; modifica % del DSQ score;

- modifica dello score Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire (EoE-IQ: qualità di vita, range 1-5 con i valori più alti indicanti peggiore qualità di vita);

- modifica negli score del questionario Eosinophilic Esophagitis Symptom Questionnaire (EoE-SQ: frequenza e severità dei sintomi diversi dalla disfagia, con range rispettivamente da 5 a 25 e da 0 a 39).

- Utilizzo di altri farmaci o procedure.

- Incidenza di effetti avversi e di effetti avversi severi durante il periodo di trattamento.

Tempo

Il protocollo è stato approvato in giugno 2018. Il protocollo prevedeva un follow-up di 12 settimane al termine del trial C o immediatamente dopo il trial A e B per i pazienti non eleggibili al trial C.

Risultati principali

Nel trial A la remissione istologica si è verificata in 25 su 42 pazienti (60%) che hanno ricevuto dupilumab a intervallo settimanale e in 2 dei 39 pazienti (5%) che hanno ricevuto placebo per una differenza tra i gruppi del 55% (IC 95%, 40-71 $p < 0.001$).

Nel trial B la remissione istologica si è avuta in 47 degli 80 pazienti (59%) con dupilumab somministrato una volta a settimana, in 49 degli 81 pazienti (60%) con dupilumab ogni 2 settimane, in 5 dei 79 pazienti (6%) trattati con placebo; differenza tra dupilumab e placebo, 54%; IC 95% 41-66 ($p < 0.001$); differenza tra dupilumab ogni 2 settimane e placebo, 56%; IC 95% 43-69 [non significativo per il testing gerarchico].

Lo score medio basale DSQ era 33.6 ± 12.4 nella parte A e 36.7 ± 11.22 nel trial B; gli score miglioravano con dupilumab una volta a settimana se comparati con placebo, con una differenza di -12.32 (IC 95% -19.11 - 5.54) nel trial A e -9.92 (IC 95% -14.81 - 5.02) nel trial B (entrambi $p < 0.001$); ma non con dupilumab ogni 2 settimane (differenza nella parte B -0.51 ; IC 95% -5.42 - 4.41).

Effetti avversi che hanno portato a sospensione del trattamento o del placebo nel trial A e B del trattamento sono stati riportati in 7 pazienti (3 che avevano ricevuto dupilumab una volta a settimana, 2 che lo avevano ricevuto ogni 2 settimane, 2 trattati con placebo nel trial A e dupilumab nel trial C (sospensione del trattamento con dupilumab nel trial C).

Effetti avversi severi si sono verificati in 9 pazienti nel periodo di trattamento nel trial A o B (in 7 casi con dupilumab una volta alla settimana, in 1 caso con dupilumab ogni 2 settimane e in 1 caso con placebo) e in 1 paziente del trial A-C durante la parte C del trattamento (con placebo nella parte A e dupilumab nella parte C). Non si è verificato alcun decesso. L'effetto avverso più comune era la reazione nel sito di iniezione, in nessun caso grave.

Conclusioni

Nei pazienti con esofagite eosinofila, il dupilumab somministrato sottocute una volta alla settimana migliora gli esiti istologici e i sintomi della malattia.

Altri studi sull'argomento

L'ultima revisione Cochrane sul trattamento dell'esofagite eosinofila risale al 2010, e avendo identificato solo 3 studi rilevanti, non ha consentito di confrontare rischi e benefici dei trattamenti in uso [1].

Gli studi successivi, su cui si sono basate le linee guida più recenti, non hanno prodotto evidenze di alta qualità, anche a causa della eterogeneità nei criteri diagnostici e degli indicatori di remissione, nonché per la brevità del follow-up. Una revisione tecnica americana dell'AGA Institute Clinical Guidelines Committee pubblicata nel 2020 sottolinea come i corticosteroidi topici per os siano l'unica terapia con una forte raccomandazione, mentre le raccomandazioni per PPI, terapia dietetica e dilatazione esofagea, siano in subordine. È ancora richiamata la necessità di uniformare gli endpoint negli studi clinici per facilitare confronti comprensibili tra le terapie, e la necessità di una migliore conoscenza della storia naturale della malattia per prendere decisioni informate sul monitoraggio della malattia e sulla terapia a lungo termine [2]. Le linee guida britanniche pubblicate nel

2022, riportano gli stessi gradi di evidenza; citano anche i nuovi farmaci biologici (dupilumab, cendakimab e benralizumab) come promettenti nel trattamento dell'esofagite eosinofila con grado di evidenza basso e livello di raccomandazione debole [3]. Dupilumab era già stato approvato per il trattamento della dermatite atopica, asma e poliposi nasale, patologie che condividono il medesimo meccanismo immunopatologico con l'esofagite eosinofila. Al Children's Hospital di Philadelphia si è completata una revisione retrospettiva sulle cartelle cliniche di pazienti a cui era stato prescritto il dupilumab per altre patologie e che presentavano anche una concomitante diagnosi di esofagite eosinofila. Sono stati identificati 45 pazienti, 26 di questi disponevano di una biopsia esofagea al follow-up: 22 su 26 avevano meno di 6 eosinofili per campo ad alto ingrandimento con un miglioramento significativo dopo l'inizio del dupilumab (pre: 52.9 + 35.1 post: 4.5 + 10.9 eosinofili per campo, $p < 0.005$). 28 pazienti hanno avuto un miglioramento dei sintomi, con 24 che hanno riportato una completa risoluzione dei sintomi dopo l'inizio della terapia. In 29 pazienti è stata ridotta l'assunzione di farmaci per il trattamento dell'esofagite eosinofila (steroidi ingeriti e inibitori di pompa protonica con espansione della dieta) [4]. In uno studio di fase 2 condotto su 47 adulti con esofagite eosinofila attiva (2 episodi di disfagia/settimana con almeno 15 eosinofili per campo alla biopsia) 23 sono stati randomizzati al trattamento con iniezioni sottocutanee settimanali con 300 mg di Dupilumab e 24 al placebo per 12 settimane. L'endpoint primario era l'esito riportato dal paziente (PRO) dello Straumann Dysphagia Instrument (SDI). Il punteggio medio SDI PRO quando si è iniziato lo studio era 6.4. Alla settimana 10 la riduzione media nel gruppo attivo era di 3 mentre nel gruppo placebo di 1.3 ($p = 0.0304$). Alla settimana 12, dupilumab riduceva il picco della conta di eosinofili intraepiteliali esofagei di una media di 86.8 eosinofili per campo (riduzione vs placebo del 107.1%; $p < 0.0001$), la gravità dello score istologico del 68.3% ($p < 0.0001$ vs placebo), e lo score endoscopico di 1.6 ($p = 0.0006$). Anche la distensibilità esofagea è migliorata del 18% rispetto al placebo ($p < 0.001$). Nel gruppo trattato con dupilumab si sono verificate percentuali più alte di eritema nel sito di iniezione (35% vs 8% nel placebo) e rinofaringite (17% vs 4% nel placebo) [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Primo studio di fase 3 che valuta l'efficacia di dupilumab alla dose di 300 mg una volta a settimana nel trattamento dell'esofagite eosinofila in adolescenti e adulti, aprendo la strada al suo utilizzo sul campo.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio di buona qualità metodologica; la randomizzazione è stata stratificata secondo il gruppo di età compresa tra 12 e 18 anni e uso attuale di PPI; la cecità è stata gestita in maniera adeguata. Il follow-up è limitato al tempo del trattamento e risulta molto breve per una terapia cronica; i persi al follow up sono pochi ma non descritti: nel gruppo A il 98% di chi aveva ricevuto dupilumab, e il 95% di chi aveva ricevuto placebo ha proseguito lo studio nel trial C. Le analisi di efficacia sono state realizzate su tutti i pazienti ran-

domizzati (intention to treat), quelle di sicurezza sui pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno una dose di dupilumab o placebo. Non viene specificato in che tempi è stato condotto lo studio dopo la registrazione del protocollo nel 2018. Uno studio di FASE 3 ha lo scopo di valutare comparativamente se l'efficacia ed il rapporto tra rischi e benefici del trattamento sperimentale siano migliori di quelli che si osservano con trattamenti simili già in uso; questo studio, confrontando l'intervento con placebo, non permette una comparazione diretta con le terapie attualmente utilizzate. Dato il costo della terapia e i possibili effetti collaterali a lungo termine, occorrerà ulteriore confronto del dupilumab con glucocorticoidi e con la dietoterapia.

Esiti: gli esiti primari (remissione istologica e miglioramento dei sintomi) sono clinicamente rilevanti. Per le misure dei 2 esiti co-primari gli autori hanno applicato una procedura gerarchica per controllare l'errore tipo I: era richiesto un valore $p < 0.05$ per considerare i risultati significativi per entrambi. Si procedeva all'analisi dell'esito successivo solo se la differenza era significativa per il precedente. Difficile valutare, in assenza di informazioni complete sulla storia naturale della malattia, se entrambi i criteri debbano essere raggiunti contemporaneamente in risposta alla terapia.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals. I dati erano raccolti dai ricercatori e analizzati dagli sponsor. Un comitato indipendente di monitoraggio dati e sicurezza ha rivisto i dati di sicurezza in cecità. Un board locale istituzionale o il comitato etico nei singoli centri ha supervisionato la conduzione e la documentazione dello studio.

Trasferibilità

Popolazione studiata: limitatamente alla tipologia di pazienti arruolati, con malattia in media da 5.0 (trial A) e 5.6 anni (trial B), adolescenti da 23 a 33%, e bianchi da 89 a 98%, la popolazione è rappresentativa di quella italiana seguita per esofagite eosinofila presso un centro di II-III livello.

Tipo di intervento: il dupilumab è approvato da AIFA nel trattamento di dermatite atopica da moderata a severa nei bambini 6-11 anni, adolescenti e adulti eleggibili per terapia sistemica, di asma severo con infiammazione di tipo 2 nei bambini 6-11 anni, adolescenti e adulti con malattia non adeguatamente controllata con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dose da media ad alta più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento, rinosinusite cronica con polipi nasali come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia. A gennaio 2023 la Commissione Europea ha esteso l'autorizzazione all'immissione in commercio per dupilumab nell'Unione Europea come trattamento dell'esofagite eosinofila negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 12 anni, con un peso di almeno 40 chili, con malattia non adeguatamente controllata, intolleranti o non candidabili alla terapia medica convenzionale. Il dupilumab potrebbe essere considerato come opzione terapeutica nei pazienti con altre condizioni di atopia associate (es. asma o eczema severi) su cui questo farmaco ha effetti benefici noti. La sicurezza a lungo termine del Dupilumab è ancora da stabilire; in studi in cui questo farmaco è stato utilizzato per altre indicazioni sembrerebbe essere associato a un aumentato rischio di sviluppare altre condizioni mediate da citochine tra cui artrite infiammatoria sieronegativa, entesite, iridociclite e psoriasi, questo è probabilmente causato dallo spo-

stamento delle risposte immunitarie verso vie alternative delle citochine; questi riscontri andranno verificati e approfonditi con nuovi studi [6].

1. Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;2010(3):CD004065.
2. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1789-1810.e15.
3. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut* 2022;71:1459-1487
4. Spergel BL, Ruffner MA, Godwin BC, et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(5):589-593. doi: 10.1016/j.anai.2022.01.019.
5. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158 (1):111-122.e10
6. Bridgewood C, Wittmann M, Macleod T, et al. T Helper 2 IL-4/IL-13 Dual Blockade with Dupilumab Is Linked to Some Emergent T Helper 17-Type Diseases, Including Seronegative Arthritis and Enthesitis/Enthesopathy, but Not to Humoral Autoimmune Diseases. *J Invest Dermatol* 2022; 142:2660.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Miano:

Riccardo Cazzaniga, Elena Groppali, Lucia Di Maio, Ines L'Erario, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.