

Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Rothenberg, Dellon & al.

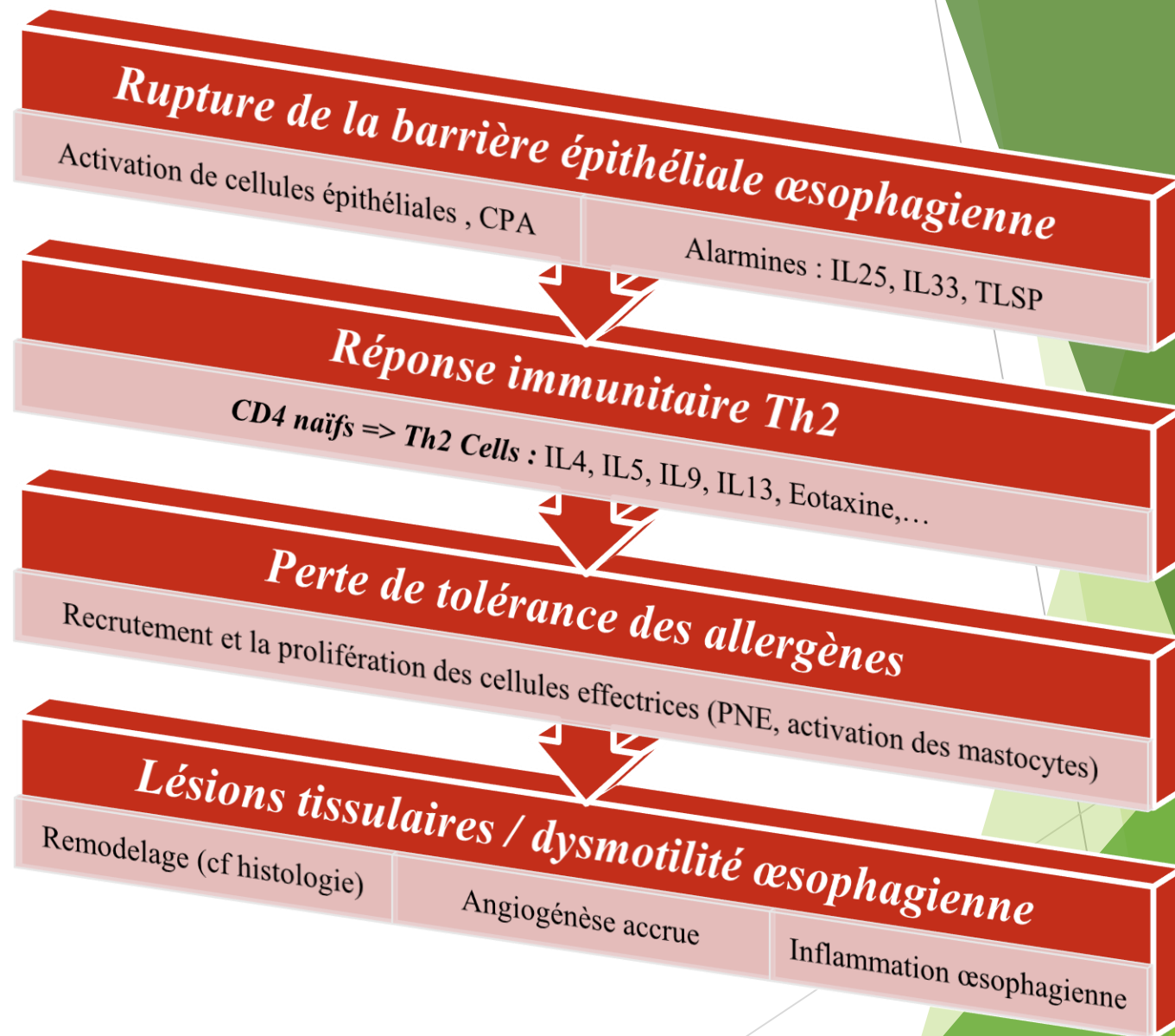
Lancet, 2023

*Dr Caron Nicolas
HFME (Lyon)
Le 10/06/2024*



Rappel de Physiopathologie

- ✓ Multifactorielle
- ✓ Inflammatoire
- ✓ Evolutive
- ✓ Fibrosante
- ✓ Dysimmunitaire (Th2)
- ✓ Allergique
- ✓ Non IgE médiée



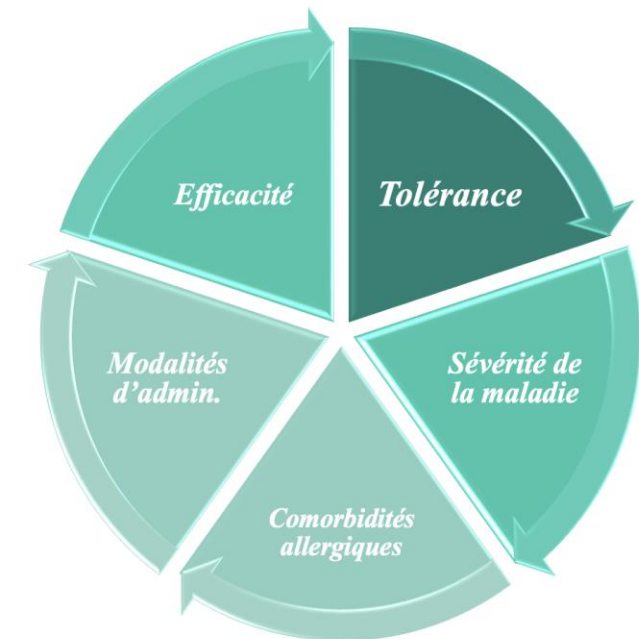
Introduction

Besoins actuels :

- Traitements d'induction : IPP, Corticoïdes topiques, Eviction alimentaire / diète élémentaire.
- Echech du traitement initial ? Alternatives limitées.
- Récidive fréquente. Nécessité d'un traitement d'entretien.
- Prise en charge à long terme difficile.

Dupilumab :

- Ac monoclonal humain.
- Bloque le récepteur commun IL4 / IL13.
- Il supprime la plupart des biomarqueurs inflammatoires Th2, ce qui représente un médicament cible optimal pour les maladies médiées par les Th2
- Approuvé dans maladies Th2 (USA, EU : dermatite atopique, asthme,...).
- Indiqué dans Œsophagite à Eosinophiles chez l'adulte et l'enfant > 40 kg.
- 300 mg par semaine : réponse clinique, endoscopique, histologique.



Rappel

Etude de phase III :

- Evaluer l'efficacité et la sécurité du Dupilumab aux doses de 300 mg par semaine ou toutes les deux semaines *versus* placebo chez des patients adolescents ou adultes atteints d'OeE.
- Composée de 3 parties. Les parties A et B sont deux essais indépendants, randomisés, contre placebo, en double aveugle. Les patients ayant terminé la partie A ou B (24 semaines) continuaient l'étude avec la partie C, une période d'extension du traitement de 28 semaines.

Dans la partie A :

- ✓ Dupilumab 300 mg/semaine ou un placebo (ratio 1:1) pendant 24 semaines.
- ✓ Puis, dans le groupe A-C (77 patients), ils recevaient tous du dupilumab 300 mg/ semaine pendant 28 semaines supplémentaires.

Les patients qui prenaient des IPP à l'inclusion devaient continuer ce traitement pendant toute la durée de l'essai.

La poursuite d'un régime d'exclusion était autorisée à condition d'être suivi pendant six semaines avant l'inclusion.

L'utilisation de corticoïdes topiques déglutis dans les 8 semaines avant et pendant l'étude n'était pas autorisée.

Traitement de secours possible (corticoïdes topiques et/ou systémiques, dilatation œsophagienne).

Matériel et Méthodes

Etude multicentrique, double aveugle, randomisée, contre placebo, soutenue financièrement par Sanofi.

Période de suivi :

- ✓ Entre le 12 août 2019 et le 11 mars 2021.
- ✓ 52 semaines (24 + 28).
- ✓ 65 hôpitaux ou cliniques / 10 pays / Australie, Canada, Etats-Unis, Europe.

Patients :

- ✓ 12 ans et plus.
- ✓ OeE (15 PNE / HPF sur au moins 1 biopsie malgré 8 semaines d'IPP à forte dose et DSQ > 10).

Critères d'exclusion :

- ✓ pendant la partie B : EIG, violation du protocole d'étude, mauvaise compliance aux évaluations, arrêt prématuré, grossesse, « rescue thérapie sans endoscopie », hypersensibilité aux dupilumab.

Randomisation : Dans la partie B, les patients ont été répartis au hasard (1:1:1) pour recevoir par voie sous-cutanée soit 300 mg de dupilumab hebdomadaire, soit 300 mg toutes les 2 semaines, soit un placebo hebdomadaire à la semaine 24, selon une randomisation

La randomisation était stratifiée sur l'âge (12-17 ans et \geq 18 ans) et sur la prise d'IPP.

Matériel et Méthodes

- ✓ Symptomatique : DSQ quotidien dans un journal électronique. EoE-SQ.
- ✓ Qualité de vie (EoE-IQ).
- ✓ Endoscopie (EREFS, paramètres mineurs) : double lecture.
- ✓ Histologiques (HSS).
- ✓ Transcriptomiques (NES).
- ✓ Nombre de « traitements de sauvetage ».
- ✓ La sécurité et la tolérance ont été évaluées par des examens physiques, examens, signes vitaux, ECG, cliniques tests de laboratoire et évaluations cliniques.
- ✓ Recueil des EI du consentement éclairé jusqu'à leur dernière visite dans l'étude.

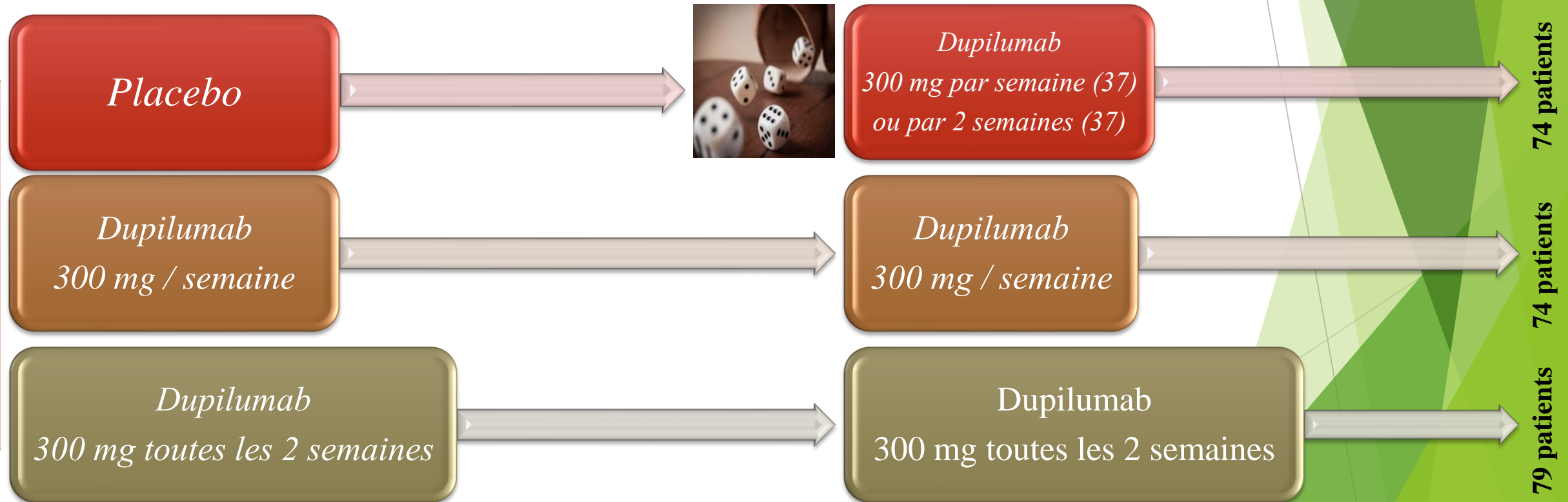
Analyses post-hoc :

- Nombre de patients traités par Dupilumab ayant atteint la rémission histologique à S24 et maintenu à S52.
- Nombre de patients traités par Dupilumab ayant atteint < 15 PNE/HPF à S24 et maintenu à S52.

Partie B : 24 semaines

Partie C : 28 semaines

240 patients



Critères d'évaluation

Dans la partie B :

- Coprimaires à S24 :
 - ❑ Rémission histologique (≤ 6 PNE/HPF).
 - ❑ Baisse significative de la valeur initiale du score total DSQ.
- Critères secondaires majeurs à S24 :
 - ❑ Différence du compte maximal de PNE intraépithéliaux.
 - ❑ Différence des scores de grade et de stade du *Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System*.
 - ❑ Différence du score endoscopique EREFS.

Dans le bras B à C :

- Suivi des critères principaux, des critères secondaires de la semaine 24 la semaine 52.

Analyses de tolérance / tous les patients ayant eu au moins une dose de Dupilumab ou de Placebo.

Résultats

	Part B baseline*				Part B-C baseline†				
	Placebo (n=79)	Dupilumab every 2 weeks (n=81)	Weekly dupilumab (n=80)	Overall (n=240)	Placebo/ dupilumab every 2 weeks (n=37)	Placebo/weekly dupilumab (n=37)	Dupilumab every 2 weeks/ dupilumab every 2 weeks (n=79)	Weekly dupilumab/ weekly dupilumab (n=74)	Overall (n=227)
Age, years	28.0 (16.0–36.0)	23.0 (16.0–38.0)	26.0 (16.5–37.5)	24.0 (16.0–37.5)	20.0 (16.0–36.0)	28.0 (17.0–38.0)	23.0 (16.0–39.0)	25.5 (16.0–37.0)	24.0 (16.0–38.0)
Sex									
Male	58 (73%)	45 (56%)	50 (63%)	153 (64%)	30 (81%)	24 (65%)	43 (54%)	48 (65%)	145 (64%)
Female	21 (27%)	36 (44%)	30 (38%)	87 (36%)	7 (19%)	13 (35%)	36 (46%)	26 (35%)	82 (36%)
Race									
White	72 (91%)	74 (91%)	71 (89%)	217 (90%)	34 (92%)	34 (92%)	73 (92%)	65 (88%)	206 (91%)
Black or African American	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	8 (3%)	2 (5%)	1 (3%)	3 (4%)	2 (3%)	8 (4%)
Asian	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)	5 (2%)	1 (3%)	0	1 (1%)	3 (4%)	5 (2%)
Other	2 (3%)	2 (2%)	3 (4%)	7 (3%)	0	1 (3%)	2 (3%)	3 (4%)	6 (3%)
Not reported	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	3 (1%)	0	1 (3%)	0	1 (1%)	2 (1%)
Duration of eosinophilic oesophagitis (years)‡	3.4 (1.1–9.1)	3.9 (1.5–9.0)	4.7 (1.8–9.1)	4.2 (1.3–9.1)	3.4 (1.4–9.1)	3.3 (1.1–7.9)	3.9 (1.3–9.0)	4.7 (1.8–9.0)	4.2 (1.3–9.0)
History of previous STC use for eosinophilic oesophagitis	56 (71%)	65 (80%)	55 (69%)	176 (73%)	26 (70%)	27 (73%)	64 (81%)	51 (69%)	168 (74%)
Steroid refractory§¶	34/56 (61%)	38/65 (58%)	32/55 (58%)	104/176 (59%)	15/26 (58%)	17/27 (63%)	37/64 (58%)	29/51 (57%)	98/168 (58%)
Inadequate response, intolerance, or contraindication to STCs§	39 (49%)	41 (51%)	38 (48%)	118 (49%)	17 (46%)	20 (54%)	40 (51%)	35 (47%)	112 (49%)
History of oesophageal dilations	33 (42%)	26 (32%)	26 (33%)	85 (35%)	14 (38%)	18 (49%)	25 (32%)	23 (31%)	80 (35%)
Food elimination at screening	29 (37%)	29 (36%)	31 (39%)	89 (37%)	15 (41%)	12 (32%)	29 (37%)	29 (39%)	88 (39%)
Current history of concurrent type 2 inflammatory disease	69 (87%)	74 (91%)	71 (89%)	214 (89%)	30 (81%)	34 (92%)	72 (91%)	66 (89%)	202 (89%)
Allergic rhinitis	52 (66%)	49 (60%)	48 (60%)	149 (62%)	25 (68%)	24 (65%)	47 (59%)	44 (59%)	140 (62%)
Food allergy	41 (52%)	42 (52%)	46 (58%)	129 (54%)	18 (49%)	20 (54%)	41 (52%)	42 (57%)	121 (53%)
Asthma	27 (34%)	31 (38%)	32 (40%)	90 (38%)	11 (30%)	13 (35%)	29 (37%)	29 (39%)	82 (36%)
Atopic dermatitis	19 (24%)	17 (21%)	12 (15%)	48 (20%)	8 (22%)	10 (27%)	16 (20%)	12 (16%)	46 (20%)
DSQ score **	37.0 (29.2–43.0)	36.2 (27.0–42.0)	40.9 (30.2–45.6)	38.8 (29.2–44.3)	18.0 (6.0–37.3)	20.4 (2.3–42.0)	16.3 (0–42.0)	7.0 (0–15.3)	10.5 (0–37.3)
EREFS total score including stricture – proximal + distal regions††	7.0 (5.0–9.0)	8.0 (6.0–10.0)	7.0 (5.0–9.0)	7.0 (5.0–9.0)	6.0 (4.0–10.0)	6.0 (3.0–8.0)	2.0 (0–4.0)	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–6.0)
Eosinophilic oesophagitis HSS grade score‡‡	1.3 (0.9–1.5)	1.2 (1.0–1.5)	1.3 (1.0–1.6)	1.3 (1.0–1.6)	1.2 (0.7–1.4)	1.1 (0.8–1.5)	0.4 (0.3–0.4)	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.9)
Eosinophilic oesophagitis HSS stage score‡‡	1.3 (1.0–1.5)	1.2 (1.0–1.5)	1.3 (1.0–1.6)	1.3 (1.0–1.5)	1.3 (0.9–1.4)	1.2 (0.8–1.4)	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.4)	0.4 (0.4–1.0)
Peak eosinophil count of three regions (eos/hpf)§§	81.0 (61.0–98.0)	81.0 (47.0–120.0)	84.5 (57.0–119.0)	81.0 (54.5–113.5)	77.0 (42.0–102.0)	65.0 (40.0–105.0)	4.0 (1.0–9.0)	4.0 (1.0–9.0)	7.0 (2.0–50.0)
Blood peripheral eosinophil count (cells per µL)	430 (270–530)	380 (250–510)	420 (280–520)	400 (270–520)	350 (210–550)	410 (240–500)	150 (100–300)	200 (120–310)	230 (120–410)
Serum total IgE (IU/mL)	126.0 (51.5–416.0)	134.0 (47.2–362.0)	133.5 (48.0–302.5)	133.5 (48.0–330.0)	158.0 (54.5–292.0)	191.0 (54.0–317.0)	54.3 (28.6–165.0)	74.7 (31.5–130.0)	81.0 (34.2–199.0)

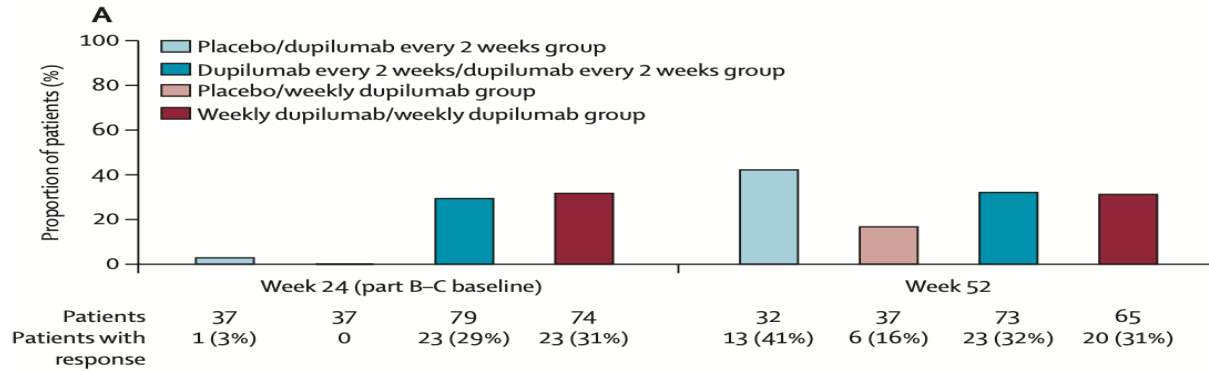
Sex ratio : 64% d'hommes.
 91% Caucasiens.
 33% Adolescents (12-18 ans)
 Durée d'évolution : 4,2 ans
 HDM :

- ✓ 74% CTC déglutis.
- ✓ 35% Dilatations.
- ✓ 89% Comorbidités all.

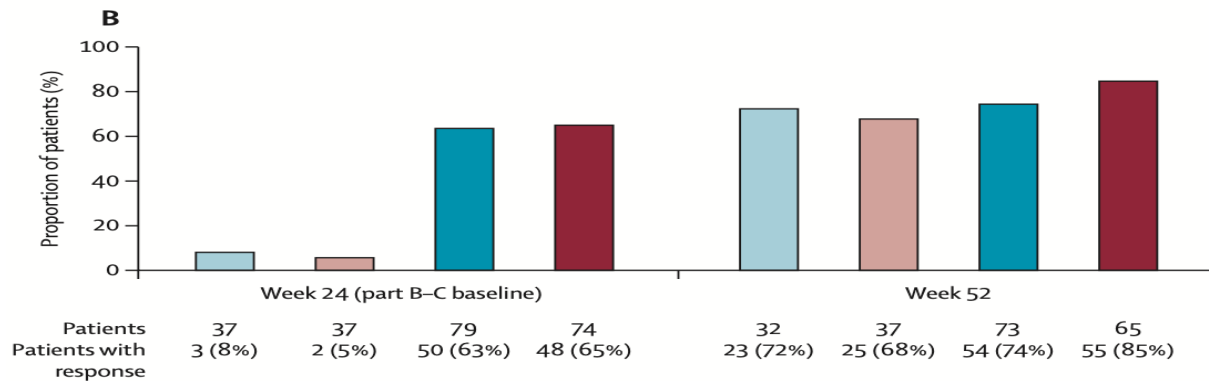
Placebo vs Dupilumab à S24 :

- EREFS 6 vs 2
- HSS 1,2 vs 0,4

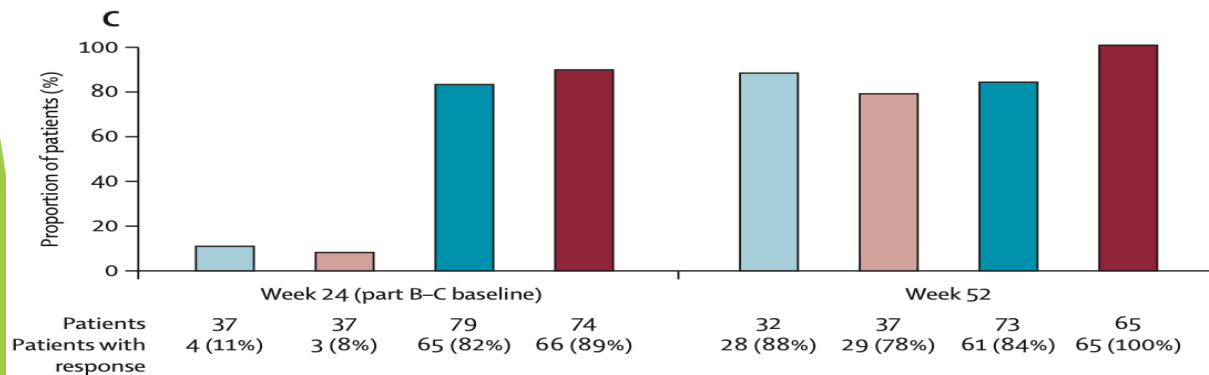
Résultats



Proportion of patients achieving peak oesophageal intraepithelial eosinophil count of ≤ 1 eos/hpf (A) at weeks 24 and 52.

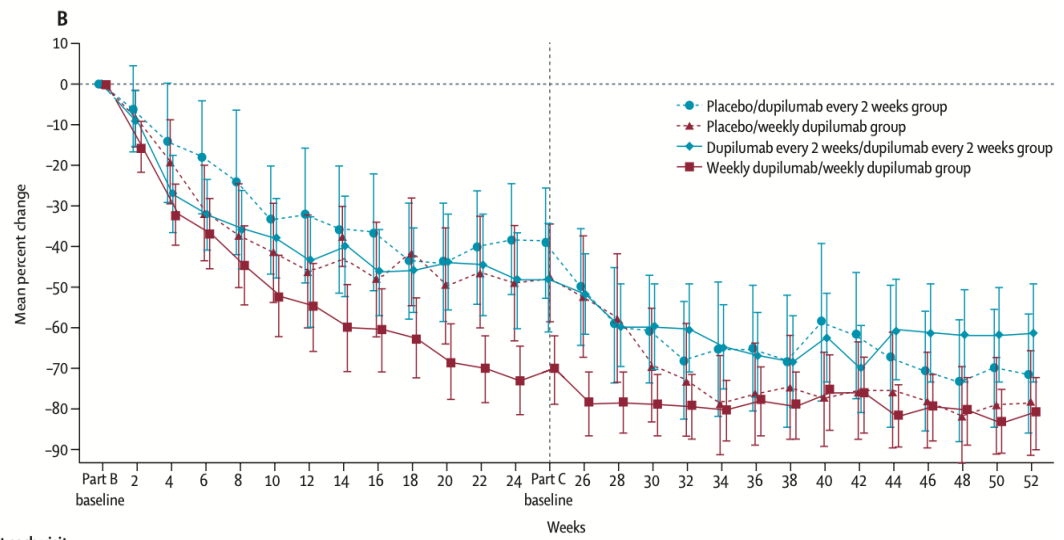
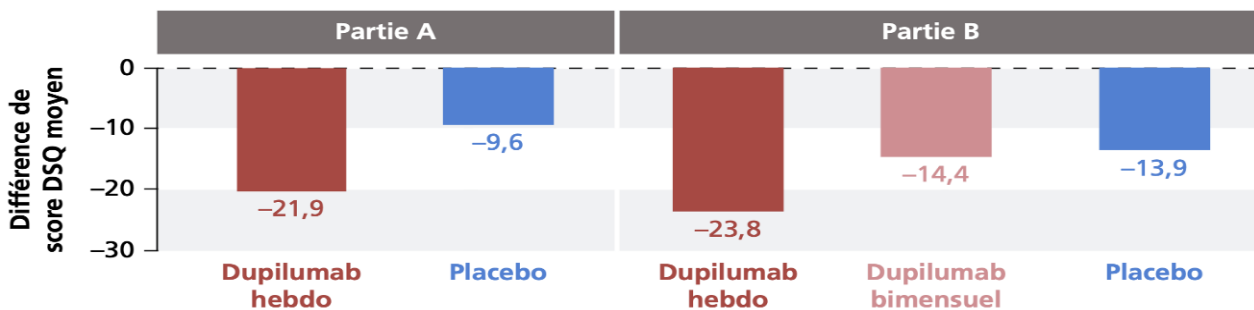


Proportion of patients achieving peak oesophageal intraepithelial eosinophil count of ≤ 6 eos/hpf (B) at weeks 24 and 52.



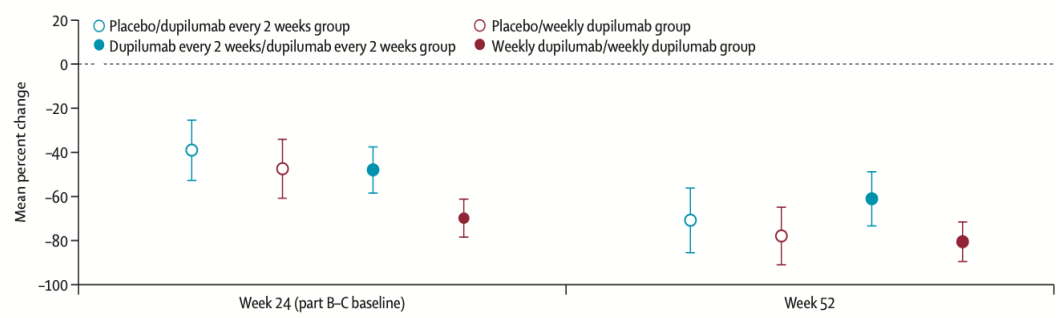
Proportion of patients achieving peak oesophageal intraepithelial eosinophil count of < 15 eos/hpf (C) at weeks 24 and 52

Différence de score DSQ moyen à S24



Number of patients at each visit

Placebo/dupilumab every 2 weeks group	36	35	32	31	31	32	31	28	30	29	31	27	28	36	29	30	30	26	25	28	25	21	25	26	25	23	28	27
Placebo/weekly dupilumab group	37	36	35	32	34	35	31	32	33	32	29	31	28	37	29	26	29	29	25	29	29	28	28	26	28	26	29	24
Dupilumab every 2 weeks/dupilumab every 2 weeks group	79	75	76	73	66	67	64	63	66	62	58	61	60	77	63	62	60	60	57	56	54	58	52	50	52	56	52	52
Weekly dupilumab/weekly dupilumab group	74	74	71	72	69	68	69	68	68	66	60	61	65	74	60	58	60	61	54	57	54	54	51	55	56	51	54	54



	Week 24 (part B-C baseline)				Week 52			
Patients	36	37	77	74	27	24	52	54
Mean percent change (95% CI)	-39.0 (-52.7 to -25.3)	-47.5 (-60.9 to -34.0)	-48.0 (-58.5 to -37.5)	-70.0 (-78.6 to -61.4)	-71.0 (-85.7 to -56.3)	-78.1 (-91.2 to -65.0)	-61.2 (-73.6 to -48.8)	-80.7 (-89.7 to -71.8)

Dellon ES et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. NEJM 2022
 Chkolnaia Z, Uzzan M. Dupilumab : une biothérapie pour l'œsophagite à éosinophiles HGOD 2024

La diminution du DSQ à S24 :

- Plus importante chez les patients sous Dupilumab hebdomadaire p/r à ceux sous placebo ($p < 0,001$).
- Non significativement différente entre les groupes Dupilumab toutes les deux semaines et placebo ($p = 0,84$).
- Comparable à S52 entre Placebo/Dupilumab hebdomadaire et Dupilumab hebdomadaire/Dupilumab hebdomadaire.

Très bonne tolérance

La réaction au point d'injection était l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté

	Part B			Part B-C			
	Placebo group (n=78)	Dupilumab every 2 weeks group (n=81)	Weekly dupilumab (n=80)	Placebo/dupilumab every 2 weeks group (n=37)	Placebo/weekly dupilumab group (n=37)	Dupilumab every 2 weeks /dupilumab every 2 weeks group (n=79)	Weekly dupilumab/ weekly dupilumab group (n=74)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent adverse events	55 (71%)	63 (78%)	67 (84%)	22 (59%)	23 (62%)	56 (71%)	51 (69%)
Treatment-emergent serious adverse events†	1 (1%)	1 (1%)	5 (6%)	0	2 (5%)	0	3 (4%)
Treatment-emergent adverse events leading to discontinuation	2 (3%)	2 (2%)	2 (3%)	2 (5%)	0	0	0
Treatment-emergent adverse events occurring in ≥10% of patients in any group‡							
Injection-site reaction§	16 (21%)	18 (22%)	16 (20%)	3 (8%)	4 (11%)	14 (18%)	10 (14%)
Injection-site erythema	9 (12%)	18 (22%)	8 (10%)	2 (5%)	1 (3%)	6 (8%)	6 (8%)
Injection-site pain	4 (5%)	10 (12%)	7 (9%)	4 (11%)	2 (5%)	6 (8%)	7 (9%)
Injection-site swelling	2 (3%)	7 (9%)	10 (13%)	4 (11%)	0	2 (3%)	2 (3%)
COVID-19	0	5 (6%)	4 (5%)	1 (3%)	4 (11%)	6 (8%)	7 (9%)
Nasopharyngitis	3 (4%)	4 (5%)	2 (3%)	1 (3%)	4 (11%)	2 (3%)	3 (4%)
Headache	9 (12%)	5 (6%)	6 (8%)	1 (3%)	1 (3%)	3 (4%)	2 (3%)
Diarrhoea	8 (10%)	3 (4%)	1 (1%)	2 (5%)	1 (3%)	1 (1%)	1 (1%)

Discussion

Améliorations constatées à S24 de dupilumab 300 mg hebdomadaire maintenues voire ont continué à s'améliorer à S52.

Améliorations symptomatiques, histologiques et endoscopiques des patients Placebo/Dupilumab par semaines ou 2 semaines à S52.

Notamment, à la semaine 52 de la partie C, 100 % des patients dans le groupe hebdomadaire dupilumab/ groupe hebdomadaire dupilumab et 78 % des patients du groupe placebo/dupilumab hebdomadaire présentait un pic d'éosinophiles < 15 eos/hpf.

Analyses post-hoc :

- la rémission s'est maintenue à la semaine 52 chez la plupart des patients le groupe dupilumab hebdomadaire/dupilumab hebdomadaire ayant obtenu une rémission histologique à la semaine 24.
- Certains patients pourraient bénéficier d'un traitement hebdomadaire traitement par dupilumab de plus de 24 semaines pour obtenir rémission histologique.

Discussion

Dupilumab par 2 semaines :

- Réponse ou Rémission maintenue a/n histologique, endoscopique et transcriptomique de manière similaire à ceux du dupilumab hebdomadaire à S52.
- Concernant les symptômes, absence d'amélioration dans le même ordre de grandeur.

C'est pourquoi :

- Dosage hebdomadaire du dupilumab a été approuvé dans l'oesophagite à éosinophiles par la FDA et l'AME.

Limites :

- La part très majoritaire de patients caucasiens (91%). Cependant cette proportion est représentative de l'ensemble de la population atteinte d'OeE. Des données de traitement à long terme dans une population de patients plus diversifiée serait toutefois bénéfique.
- L'efficacité et la sécurité à long terme du dupilumab chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas encore été établi. Une étude distincte de phase 3 concernant les patients âgés de 1 à 11 ans est en cours (NCT04394351).
- Etude menée pendant la pandémie de COVID-19 : Peu d'impact (écarts de protocole, données manquantes).

Conclusion

Partie B–C de l'étude de phase 3 LIBERTY EoE TREET :

- Efficacité et sécurité à long terme (jusqu'à 52 semaines) du dupilumab administré à une dose hebdomadaire de 300 mg à la fois chez l'adulte et chez l'adolescent atteints d'œsophagite à éosinophiles.
- La poursuite du traitement par dupilumab est associée à un maintien voire à une amélioration de la réponse histologique à 52 semaines (100% < 15 PNE /HPF à S52).
- Réponse globale des patients placebo « switchés » pour le dupilumab hebdomadaire à S24.
- Absence de corrélation stricte entre réponse/rémission histologique et efficacité clinique.
- Efficacité supérieure de l'administration hebdomadaire du Dupilumab concernant la réponse clinique sur le long terme.