

Оригинальная статья

Эффективность и безопасность дупилумаба с одновременным применением местных кортикостероидов у японских педиатрических пациентов с умеренным и тяжелым атопическим дерматитом: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3

Авторы:

Мотохиро Эбисава, Йоко Катаока, Акио Танака, Мизухо Нагао, Элизабет Лоус, Эрик Мортенсен, Хисакатсу Наваата, Кадзуко Арика, Дайсуке Ватанабе, Син Лу, Дженнифер Малоуни, Ариана Дюбот-Брама, Ашиш Банжал, Кэндзи Яхата.

Аннотация

Предпосылки: Мы исследовали эффективность и безопасность дупилумаба у японских пациентов в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с умеренным и тяжелым атопическим дерматитом, который не контролировался адекватно существующими методами лечения.

Методы: В этом рандомизированном, двойном слепом исследовании фазы 3 пациенты получали дупилумаб ($n = 30$) или плацебо ($n = 32$) с одновременным применением местных кортикостероидов в течение 16 недель, после чего все пациенты получали дупилумаб с 16 до 52 недель. Первичной конечной точкой было определение доли пациентов с улучшением индекса площади и тяжести экземы (EASI) на 75% от исходного уровня (EASI-75) на 16-й неделе.

Вторичными ключевыми конечными точками были изменения в баллах EASI, доля пациентов с оценкой глобальной оценки исследователя (IGA) 0/1 и изменения в баллах шкалы числового рейтинга зуда (NRS).

Результаты: На 16-й неделе больше пациентов достигли EASI-75 с дупилумабом по сравнению с плацебо (43,3% против 18,8%; $P = 0,0304$), а разница в процентах изменения баллов EASI между дупилумабом и плацебо на 16-й неделе составила -39,4% ($P = 0,0003$). Однако значительных различий в

доле пациентов, достигших оценки IGA 0/1 на 16-й неделе, между дупилумабом и плацебо не наблюдалось (10,0% против 9,4%; $P = 0,8476$). Изменение в баллах шкалы NRS на 16-й неделе было выше с дупилумабом (разница: -33,3%; номинальное $P = 0,0117$). Дупилумаб был хорошо переносим; новых сигналов безопасности не выявлено.

Выводы: Дупилумаб показал стабильную эффективность и был хорошо переносим у японских пациентов в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с умеренным и тяжелым атопическим дерматитом, который ранее не контролировался существующими методами лечения.

Введение

Атопический дерматит (АД) — это хроническое воспалительное заболевание кожи, одно из наиболее распространенных кожных заболеваний у младенцев и детей, поражающее до 15% детей разных возрастных групп и стран. Начало АД происходит в первые 6 месяцев жизни у 45% пациентов, в течение первого года у 60% пациентов и до 5 лет у 85% пациентов. Недавнее крупное глобальное исследование сообщило, что распространенность АД в Японии составила 12,9%, 10,3% и 9,1% у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, от 6 до 12 лет и от 12 до 18 лет соответственно, что в целом схоже с общей распространенностью в 18 странах/регионах.

АД часто ассоциируется с другими атопическими коморбидностями, включая астму, аллергический ринит и сезонные аллергии, что представляет значительное бремя для пациентов. Как сам АД, так и его коморбидности могут значительно ухудшать повседневную жизнь пациентов, родителей и опекунов и негативно влиять на качество жизни.

АД характеризуется нарушением функции эпидермального барьера кожи, распространенными экзематозными поражениями, которые связаны с сильным зудом, и повышенным риском кожных инфекций. Поскольку кожные поражения АД характеризуются инфильтрацией кожи Th2-клетками и увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов типа 2, таких как IL-4 и IL-13, которые вызывают нарушение барьера кожи, их ингибирование играет роль в облегчении АД

Методы

Дизайн исследования и пациенты

Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3, проведенное в нескольких центрах Японии (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT04678882). Исследование включало скрининговый период до 5 недель (включая 2-недельный период стандартизации применения местных кортикостероидов), 16-недельный период рандомизированного лечения и либо период открытого продолжения (OLE), либо 12-недельный период последующего наблюдения (для пациентов, которые решили не продолжать OLE; Дополнительный рисунок 1). Здесь мы представляем основные результаты 16-недельного периода рандомизированного лечения, а также данные до 52-й недели от пациентов, которые решили продолжить участие в OLE.

Право на участие имели пациенты в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с умеренным и тяжелым атопическим дерматитом, согласно консенсусным критериям Американской академии дерматологии, которые не контролировались адекватно существующими методами лечения. Пациенты включались, если у них была оценка глобальной оценки исследователя (IGA) ≥ 3 , индекс площади и тяжести экземы (EASI) ≥ 16 , средний еженедельный балл по шкале числового рейтинга (NRS) ≥ 4 (наихудший ежедневный зуд у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет, наихудший ежедневный зуд у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет и наихудший ежедневный зуд/царапанье у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 6 лет [см. Результаты для дальнейших определений]), более 10% площади поверхности тела (BSA), пораженной атопическим дерматитом, вес тела ≥ 5 кг, недавняя документированная недостаточная реакция на местные средства лечения атопического дерматита, и если сами пациенты или их родители/опекуны могли понять и заполнить анкеты, связанные с исследованием. Пациенты исключались из исследования, если у них была активная хроническая или острая инфекция, требующая лечения системными антибиотиками, противовирусными, противопаразитарными или противогрибковыми средствами в последние 2 недели, подозреваемая или известная иммунодефицит, рецидивирующие инфекции ненормальной частоты или продолжительности, указывающие на иммунокомпрометированный статус, или известная история инфекции ВИЧ-1 и ВИЧ-2 или серопозитивность по антигену поверхностного белка гепатита В или антигену/антителам к ядру гепатита В или С.

Это исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и руководящими принципами Международной конференции по гармонизации надлежащей клинической практики и было одобрено институциональными ревизионными советами участвующих центров. Перед участием в исследовании было получено письменное информированное согласие от всех пациентов (или их законных опекунов). Исследование было

спонсировано Sanofi K.K., которая также анализировала данные клинических испытаний, собранные исследователями (Дополнительная таблица 1).

Лечение

Пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1 для получения либо дупилумаба, либо плацебо, каждый с одновременным применением местных кортикостероидов в течение 16 недель в период рандомизированного лечения. Рандомизация проводилась централизованной системой интерактивного веб-ответа и стратифицировалась по возрастным группам (от 6 месяцев до 6 лет, от 6 до 12 лет и от 12 до 18 лет). Для возрастной группы от 6 до 12 лет рандомизация дополнительно стратифицировалась по исходной оценке IGA (3 против 4).

Во время 16-недельного периода рандомизированного лечения дупилумаб или плацебо вводились подкожно. Доза дупилумаба определялась с использованием фиксированной дозы по весу и не изменялась в период рандомизированного лечения. Пациенты с исходной массой тела от 5 до 15 кг и от 15 до 30 кг получали 200 мг и 300 мг дупилумаба каждые 4 недели соответственно. Пациенты с исходной массой тела от 30 до 60 кг и от 60 кг получали 200 мг и 300 мг дупилумаба каждые 2 недели после начальных загрузочных доз 400 мг и 600 мг соответственно.

В период OLE все пациенты получали открытый подкожный дупилумаб. В момент входа в период OLE (на 16-й неделе) или во время любого визита после 32-й недели режим дозирования дупилумаба мог быть скорректирован до более высокого режима, если это требовалось.

С 14-го дня исследования (т.е. начала периода стандартизации применения местных кортикостероидов) пациенты получали стандартизированный ежедневный режим применения кортикостероидов средней мощности на области с активными поражениями в соответствии с японскими клиническими руководствами. В период рандомизированного лечения и OLE кортикостероиды могли быть прекращены, если поражения полностью исчезли между визитами в клинику. Топические ингибиторы кальциневрина могли использоваться один раз в день на участках тонкой кожи или на участках, где продолжение лечения кортикостероидами средней мощности считалось небезопасным, по усмотрению исследователя. В период стандартизации кортикостероидов пациенты должны были наносить увлажняющие средства (эмоленты) местно не менее 11 из 14 дней перед рандомизацией и продолжать их наносить на протяжении всего исследования.

Результаты

Первичной конечной точкой этого исследования была доля пациентов с улучшением индекса площади и тяжести экземы (EASI) на 75% от исходного уровня (EASI-75) на 16-й неделе. Ключевыми вторичными конечными точками были процент изменения от исходного уровня баллов EASI на 16-й неделе, доля пациентов с оценкой глобальной оценки исследователя (IGA) 0/1 на 16-й неделе и процент изменения от исходного уровня в среднем еженедельном балле наихудшего ежедневного зуда по шкале NRS на 16-й неделе у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет. Полный список других вторичных конечных точек, оцениваемых в ходе исследования, приведен в Дополнительной таблице 2.

Безопасность оценивалась на основании частоты нежелательных явлений (TEAE) и серьезных нежелательных явлений (SAE), которые классифицировались по предпочтительным терминам в Медицинском словаре нормативных действий (MedDRA)/J версии 25.0. Оценивались также нежелательные явления особого интереса (AESI) и другие примечательные TEAE, определения которых приведены в Дополнительной таблице 3. Эффект лечения с течением времени на циркулирующие уровни биомаркеров воспаления типа 2 (TARC в течение периода рандомизированного лечения и IgE в течение всего периода исследования) также оценивался.

Статистический анализ

Размер выборки для этого исследования был основан на доле пациентов, достигших EASI-75 после 16 недель лечения, исходя из исследований LIBERTY AD ADOL и LIBERTY AD PEDS, с предполагаемыми показателями ответа 70% и 24% для дупилумаба и плацебо соответственно. Предполагая, что исследование включит около 15% подростков (в возрасте от 12 до 18 лет), размер выборки в 56 пациентов (60 рандомизированных пациентов с 7% выпадением) обеспечивал 90% мощность для обнаружения различий в группе лечения в 46% по EASI-75.

Эффективность оценивалась в популяции намерения к лечению (ITT), включающей всех рандомизированных пациентов, независимо от того, было ли лечение проведено, и анализировалась в соответствии с протоколом исследования. Безопасность оценивалась в популяции безопасности, включающей всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Данные суммировались с использованием описательной статистики, включая число и долю пациентов для категориальных переменных и средние значения,

стандартное отклонение (SD), средние квадратичные отклонения (LSM) и стандартные ошибки (SE) для непрерывных переменных. Кроме того, разница между дупилумабом и плацебо в LSM и соответствующих 95% доверительных интервалах (CI) предоставлялась вместе с Р-значениями.

Категориальные переменные анализировались с использованием тестирования Кокрана-Мантеля-Хензеля, которое корректировалось на стратификацию рандомизации (определенную как возраст от 6 месяцев до 6 лет, от 6 до 12 лет и IGA = 3, от 6 до 12 лет и IGA = 4, и от 12 лет на исходном уровне). Доли пациентов с категориальной конечной точкой представлялись в виде оценок, полученных на основе модели, и разница между дупилумабом и плацебо выводилась (отношение шансов [OR], 95% CI и Р-значения). Пациенты, которые принимали запрещенные/спасательные препараты или прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений (AEs), или были отозваны субъектом/родителем/опекуном до 16-й недели (Дополнительная таблица 4) считались не ответившими. Пропущенные данные по любой другой причине, включая COVID-19, заполнялись с использованием множественного имитирования.

Непрерывные конечные точки анализировались с использованием модели ковариационного анализа с группой лечения (дупилумаб против плацебо), стратификацией рандомизации и исходным значением в качестве ковариатов. Различия между дупилумабом и плацебо выводились и представлялись в виде LSM и 95% CI, с соответствующими Р-значениями. Для пациентов, которые принимали запрещенные/спасательные препараты, худшее значение после исходного уровня использовалось для значения на 16-й неделе. Для пациентов, прекративших лечение в рамках исследования, все данные, собранные после прекращения лечения, использовались. Для пациентов, прекративших лечение в исследовании из-за отсутствия эффективности и имевших пропущенные значения, худшее значение после исходного уровня до момента лечения использовалось. Для пациентов, прекративших лечение в исследовании по любой другой причине, кроме отсутствия эффективности, и имевших пропущенные значения, использовался метод множественного имитирования для заполнения пропущенных значений. Статистические выводы для всех конечных точек, полученные из всех имитированных данных, объединялись с использованием правила Рубина.

Для контроля уровня ошибки типа I для первичной конечной точки и ключевых вторичных конечных точек применялась иерархическая процедура тестирования на двухстороннем уровне значимости 5%. Каждая гипотеза тестировалась только в том случае, если предыдущая была значимой на

уровне 5%. Номинальные Р-значения предоставлялись для конечных точек, расположенных после конечной точки, которая не была значимой в иерархии тестов.

Вспомогательный анализ также проводился для первичной конечной точки и включал анализ по наблюдаемым данным и по последнему наблюдению, перенесенному вперед. Анализ по наблюдаемым данным включал все наблюдаемые данные независимо от использования спасательных медикаментов или процедур, и данные, собранные после выхода из исследования, включались. Участники с пропущенными значениями считались не ответившими.

Статистический анализ проводился с использованием SAS версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Результаты

Характеристики пациентов

С 15 февраля 2021 года было проведено скрининг 75 пациентов, из которых 62 пациента были случайным образом распределены в группы лечения (дупилумаб, $n = 30$; плацебо, $n = 32$). Дата окончания сбора данных для текущего анализа была 24 августа 2022 года. Двадцать восемь пациентов (93%) в группе дупилумаба и 32 пациента (100%) в группе плацебо завершили 16-недельный период рандомизированного лечения и вошли в период OLE (Дополнительный рисунок 2). Исходные демографические данные и характеристики заболевания были сбалансированы между группами лечения и соответствовали умеренному и тяжелому заболеванию (Таблица 1). Средний возраст пациентов \pm SD составлял $9,8 \pm 4,1$ лет, и 62,9% из них были мальчиками. Большинство пациентов имели умеренное заболевание (т.е. оценка IGA 3); средний балл EASI \pm SD составлял $25,2 \pm 6,8$, что указывало на тяжелое заболевание. Общие аллергические коморбидности включали аллергический ринит (46,8%), пищевую аллергию (43,5%) и астму (32,3%).

Эффективность

Тяжесть заболевания

На 16-й неделе значительно больше пациентов, получавших дупилумаб, достигли первичной конечной точки EASI-75 по сравнению с плацебо (43,3% против 18,8%; OR: 3,6; 95% CI: 1,1 до 11,9; $P = 0,0304$; Таблица 2, Рисунок 1). После входа в период OLE, пациенты из исходной группы плацебо,

перешедшие на лечение дупилумабом, показали значительное улучшение по EASI-75, и пациенты, продолжавшие лечение дупилумабом, продемонстрировали устойчивую эффективность лечения (Рисунок 1). На 52-й неделе 62,9% и 56,3% пациентов достигли EASI-75 с дупилумабом/дупилумабом и плацебо/дупилумабом соответственно (Таблица 3).

Использование спасательных медикаментов или процедур оказало минимальное влияние на результаты EASI-75, при этом значительно больше пациентов, получавших дупилумаб по сравнению с плацебо, достигли EASI-75 в чувствительном анализе всех наблюдаемых данных независимо от использования спасательных медикаментов или процедур (50,0% против 18,8%; OR: 4,9; 95% CI: 1,5 до 16,3; P = 0,0070; Дополнительная таблица 5).

На 16-й неделе процентное изменение от исходного уровня баллов EASI было значительно больше у пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с плацебо, с LSM (95% CI) междугрупповым различием -39,4% (-60,6% до -18,2%; P = 0,0003; Таблица 2). На 52-й неделе улучшение баллов EASI с дупилумабом сохранялось в период OLE у пациентов, получавших дупилумаб в период рандомизированного лечения (Рисунок 2A). Пациенты, рандомизированные на плацебо, которые перешли на дупилумаб в период OLE, продемонстрировали значительное снижение баллов EASI на 52-й неделе, с средним процентным изменением баллов EASI от исходного уровня -53,5% ± 51,8% (Таблица 3). Пациенты, изначально рандомизированные на дупилумаб и продолжавшие получать препарат в период OLE, продемонстрировали средний процент изменения баллов EASI от исходного уровня -69,2% ± 34,7% (Таблица 3).

На 16-й неделе не было различий между дупилумабом и плацебо по доле пациентов, достигших оценки IGA 0/1 (Таблица 2). В исследовательском анализе на 16-й неделе доля пациентов, достигших оценки IGA 0/1/2, составила 63,3% и 21,9% в группах дупилумаба и плацебо соответственно (Дополнительная таблица 6). На 52-й неделе доля пациентов, достигших оценки IGA 0/1, увеличилась как у пациентов, получавших дупилумаб в период рандомизированного лечения и OLE, так и у тех, кто перешел с плацебо на дупилумаб в период OLE (37,8% и 43,8% соответственно; Таблица 3, Дополнительный рисунок 3).

Эффективность

На 16-й неделе больше пациентов, получавших дупилумаб, достигли EASI-50 по сравнению с плацебо (OR: 5.6; 95% CI: 1.9 до 16.6; номинальное P = 0.0014;

Таблица 2). Доля пациентов, достигших EASI-50, сохранялась в период OLE (Таблица 3). Значительных различий между группами лечения по доле пациентов, достигших улучшения на 90% (EASI-90), на 16-й неделе не наблюдалось (Таблица 2). На 16-й неделе у пациентов, получавших дупилумаб, площадь поверхности тела, пораженная атопическим дерматитом, была меньше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (разница LSM -18.7%; 95% CI -29.2% до -8.2%; номинальное P = 0.0005; Таблица 2).

Результаты, сообщаемые пациентами

Для пациентов в возрасте от 6 до 12 лет среднее значение наихудшего ежедневного зуда по шкале NRS значительно улучшилось от исходного уровня с дупилумабом (LSM \pm SE процент изменения от исходного уровня: -39.5% \pm 10.1%) по сравнению с плацебо (-6.2% \pm 9.7%; номинальное P = 0.0117) на 16-й неделе (Таблица 2). Это улучшение в среднем значении наихудшего ежедневного зуда по шкале NRS сохранялось до 32-й недели (Рисунок 2B).

Среднее значение наихудшего ежедневного зуда по шкале NRS у всей популяции ITT также улучшилось с дупилумабом, с LSM \pm SE процент изменения -31.9% \pm 6.3% с дупилумабом по сравнению с -10.4% \pm 5.8% с плацебо на 16-й неделе (номинальное P = 0.0087; Таблица 2). На 16-й неделе значительных различий в изменении от исходного уровня по шкале NRS наихудшего ежедневного зуда у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет или наихудшего ежедневного царапания/зуда у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 6 лет не наблюдалось (Дополнительная таблица 7).

На 16-й неделе улучшение по шкале POEM у всей популяции ITT (разница LSM: -7.6; 95% CI: -11.1 до -4.0; номинальное P < 0.0001; Дополнительный рисунок 4A) и по шкале CDLQI у пациентов в возрасте от 4 лет (-3.3; 95% CI: -5.3 до -1.2; номинальное P = 0.0017; Дополнительный рисунок 4B; Таблица 2) было значительно лучше с дупилумабом по сравнению с плацебо.

Значительных улучшений по шкале IDQOL у пациентов младше 4 лет с дупилумабом по сравнению с плацебо не наблюдалось (разница LSM: -9.5; 95% CI: -79.1 до 60.0; Дополнительный рисунок 4C, Дополнительная таблица 7), что, вероятно, связано с небольшим числом пациентов в каждой группе (по 2 человека).

Безопасность

Частота нежелательных явлений в популяции безопасности была сходной между группами лечения; на 16-й неделе 63.3% и 59.4% пациентов, получавших

дупилумаб и плацебо соответственно, сообщили о нежелательных явлениях (Таблица 4). В период рандомизированного лечения не было зарегистрировано серьезных TEAE, AEs, TEAE, приводящих к смерти или прекращению участия в исследовании, или AESI; серьезные нежелательные явления наблюдались у одного пациента, получавшего дупилумаб (терминальный илеит), и одного пациента, получавшего плацебо (COVID-19). Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями с дупилумабом были аллергический конъюнктивит (13.3% против 0% у пациентов, получавших плацебо), назофарингит (10% против 21.9%), лихорадка (10.0% против 0%), оральный герпес (6.7% против 0%), запор (6.7% против 0%) и синкопе (6.7% против 0%). Все сообщения об аллергическом конъюнктивите с дупилумабом были несерьезными.

На 52-й неделе 85.5% пациентов, получавших дупилумаб (n = 53/62), испытали нежелательные явления (Таблица 5). Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями были назофарингит, лихорадка, аллергический конъюнктивит и COVID-19. Пятеро из двенадцати пациентов испытали лихорадку в течение 2 недель после получения вакцины против COVID-19. В период OLE не было зарегистрировано нежелательных явлений или TEAE, приводящих к смерти или прекращению участия в исследовании, или AESI. Серьезные нежелательные явления и SAE наблюдались у одного (1.6%) и двух (3.2%) пациентов соответственно. Серьезное нежелательное явление (обострение синдрома дефицита внимания и гиперактивности на 52-й неделе), зарегистрированное у пациента в группе плацебо/дупилумаб, также было зарегистрировано как SAE (из-за госпитализации). Это явление не было связано с исследуемым препаратом. Два зарегистрированных SAE были теми же, что и в 16-недельный период рандомизированного лечения.

Биомаркеры

По сравнению с исходными уровнями лечение дупилумабом снижало уровни биомаркеров воспаления типа 2, таких как сывороточный TARC и IgE, в большей степени, чем плацебо в течение 16-недельного периода рандомизированного лечения (Рисунок 3А и В соответственно). Снижение, наблюдаемое с дупилумабом, в IgE продолжалось до 52-й недели (Рисунок 3В).

Обсуждение

Это первое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 3, изучающее эффективность и безопасность дупилумаба у японских пациентов в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с умеренным и тяжелым

атопическим дерматитом, который не контролировался адекватно существующими методами лечения. Это исследование показало, что по сравнению с плацебо дупилумаб обеспечивал клинически и статистически значимые улучшения в большинстве оценок клинической тяжести, результатов, сообщаемых пациентами, и оценок качества жизни у пациентов, также получавших местные кортикостероиды.

Улучшение клинической тяжести атопического дерматита было продемонстрировано значительно большим числом пациентов, достигших EASI-75 к 16-й неделе с дупилумабом по сравнению с плацебо в период рандомизированного лечения. Более того, доля респондентов EASI-75 продолжала расти с дупилумабом до 52-й недели в период OLE у пациентов, которые получали дупилумаб на протяжении всего исследования (62.9%) и у тех, кто перешел с плацебо на дупилумаб в начале OLE (56.3%). Аналогично доля пациентов, достигших EASI-50 и EASI-90 с дупилумабом, увеличивалась в течение периода рандомизированного лечения и периода OLE; к 52-й неделе около одной трети зарегистрированных пациентов достигли EASI-90.

Баллы EASI значительно улучшились с исходного уровня до 4-й недели у пациентов, получавших дупилумаб, и аналогично с 16-й по 20-ю неделю у пациентов, которые перешли с плацебо на дупилумаб в период OLE, что свидетельствует о том, что эффективность дупилумаба не только стабильна, но также имеет клиническое значение, поскольку быстрое и эффективное лечение атопического дерматита необходимо для снижения зуда и улучшения качества жизни пациентов. Эффект дупилумаба на баллы EASI, наблюдаемый в нашем исследовании, подтверждает результаты исследования LIBERTY AD PRESCHOOL, которое показало, что EASI-75 был достигнут значительно большей долей пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с плацебо на 16-й неделе (53% против 11%; $P < 0.001$). Более того, в LIBERTY AD PRESCHOOL пациенты, получавшие дупилумаб, имели значительно большее процентное снижение баллов EASI на 16-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Результаты нашего исследования также схожи с результатами двух предыдущих исследований у детей старшего возраста, LIBERTY AD ADOL, рандомизированного, фазы 3, двойного слепого, параллельного группового исследования монотерапии у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет с умеренным и тяжелым атопическим дерматитом, и LIBERTY AD PEDS, рандомизированного, фазы 3, двойного слепого, параллельного группового исследования в сочетании с местными кортикостероидами у пациентов в возрасте от 6 до 11 лет с тяжелым атопическим дерматитом, которые также показали более высокие доли пациентов, получавших дупилумаб и достигших EASI-75 на 16-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

На 16-й неделе не было различий между дупилумабом и плацебо по доле пациентов, достигших оценки IGA 0/1. Однако значительная разница в частоте достижения этой цели была отмечена, если критерии оценки IGA были расширены до 0/1/2, где 63.3% и 21.9% пациентов в группах дупилумаба и плацебо соответственно достигли этой оценки. Результаты нашего исследования отличаются от других педиатрических клинических испытаний дупилумаба (LIBERTY AD PRESCHOOL, LIBERTY AD ADOL и LIBERTY AD PEDS), которые показали значительные различия в частоте достижения IGA 0/1 с дупилумабом на 16-й неделе по сравнению с плацебо. Это различие может быть связано с небольшим размером выборки в нашем исследовании, что могло повлиять на оценку IGA. Важно отметить, что к 52-й неделе доля пациентов, достигших оценки IGA 0/1, значительно увеличилась, причем 37.8% пациентов, получавших дупилумаб на протяжении всего исследования, и 43.8% пациентов, перешедших с плацебо на дупилумаб в период OLE, достигли этой цели. Несколько реальных регистровых исследований у взрослых показали кумулятивное улучшение с продолжением лечения дупилумабом, и, хотя степень вовлеченности IL-4/IL-13 варьируется среди пациентов с атопическим дерматитом, несколько линий доказательств показали, что гиперэкспрессия других белков, участвующих в воспалении типа 2, нормализуется при продолжительном лечении. В клинической практике наши результаты свидетельствуют о том, что даже если оценка IGA 0/1 не достигается к 16-й неделе, можно ожидать, что эта цель будет достигнута при продолжительном применении дупилумаба.

С точки зрения симптомов, сообщаемых пациентами, номинально значительные улучшения в среднем значении наихудшего ежедневного зуда по шкале NRS у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет наблюдались на 16-й неделе, что подтверждает результаты исследования LIBERTY AD PEDS. Значительных изменений в других средних значениях по шкале NRS (наихудший ежедневный зуд у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет и наихудший ежедневный зуд/царапанье у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 6 лет) не наблюдалось; однако анализ данных для этих конечных точек был ограничен небольшими размерами выборки. Тем не менее, более высокое процентное изменение среднего значения наихудшего ежедневного зуда по шкале NRS у всей популяции исследования отражает эффективность дупилумаба в улучшении зуда и подтверждается результатами исследования дупилумаба у взрослых пациентов с умеренным и тяжелым атопическим дерматитом, которые продемонстрировали быстрое улучшение баллов NRS в первые недели применения дупилумаба, за которым следовали постепенные улучшения в оставшийся период лечения (до 204 недель).

Клиническая тяжесть и качество жизни также улучшились после 16 недель лечения дупилумабом, с номинально значительными улучшениями по шкале POEM и по шкале CDLQI у пациентов в возрасте от 4 лет. Эти результаты согласуются с результатами исследований LIBERTY AD PRESCHOOL и LIBERTY AD PEDS, которые показали значительные улучшения по шкале POEM и по шкале CDLQI на 16-й неделе с дупилумабом по сравнению с плацебо. Хотя численное улучшение по шкале IDQOL у пациентов младше 4 лет в текущем исследовании не было значимым, результаты были ограничены очень небольшим размером выборки ($n = 4$). Результаты исследования LIBERTY AD PRESCHOOL ($n = 76$) показали, что дупилумаб значительно улучшил баллы IDQOL с исходного уровня после 16 недель лечения по сравнению с плацебо.

Дупилумаб имел приемлемый общий профиль безопасности у японских педиатрических пациентов, без новых сигналов безопасности. Нежелательные явления, зарегистрированные в этом анализе, были аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях дупилумаба у детей младшего возраста с атопическим дерматитом в других странах, а также у детей старшего возраста/подростков и взрослых.

В этом анализе дупилумаб снижал уровни сывороточного TARC и IgE, с низкими уровнями IgE, сохраняющимися в период OLE. Эти результаты согласуются с результатами, полученными в начальных клинических испытаниях дупилумаба, и подтверждают выводы о том, что подавление производства IgE с помощью дупилумаба путем блокирования цитокинов переключения классов IgE (IL-4 и IL-13) и снижение других ключевых маркеров системного воспаления типа 2, которые коррелируют с тяжестью атопического дерматита, является подходящей стратегией лечения для пациентов, заболевание которых не контролируется существующими методами.

Ограничения исследования

Наиболее значительными ограничениями данного исследования были небольшой размер выборки, что могло повлиять на разнообразие различных фенотипов атопического дерматита в популяции, и это могло повлиять на ответ на лечение. Более того, специфическая информация о признаках и симптомах АД, таких как пруриго, не была собрана в этом исследовании. Исследование также было нацелено только на оценку первичной конечной точки, что могло объяснить незначительные результаты по доле пациентов, достигших IGA 0/1. Кроме того, небольшой размер выборки младших возрастных групп ограничивал отчеты по некоторым исходам.

Заключение

Применение дупилумаба с местными кортикостероидами в течение до 52 недель было эффективным с приемлемым профилем безопасности у японских пациентов в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с умеренным и тяжелым атопическим дерматитом, который не контролировался адекватно существующими методами лечения. Дупилумаб улучшал признаки и симптомы атопического дерматита, а также качество жизни. Большинство этих улучшений наблюдались на 16-й неделе и продолжались в течение 52-недельного периода OLE. Дупилумаб был хорошо переносим и продемонстрировал приемлемый профиль безопасности без новых сигналов безопасности.