



NVDV-Standpunt voorschrijven tralokinumab bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem

Domeingroep: Allergie en eczeem, mede namens de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE)

Het navolgende standpunt is tot stand gekomen door de domeingroep Allergie en eczeem van de NVDV en de Vereniging van Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van tralokinumab.

ACHTERGROND

Tralokinumab is een volledig humaan monoklonaal IgG4 anti-lichaam gericht tegen interleukine-13, een belangrijke driver van inflammatie in de huid bij constitutioneel eczeem (CE). [1] Op 22 april 2021 gaf het Committee for medical products for human use (CHMP) een positieve opinie wat betreft marktautorisatie van tralokinumab voor de behandeling van matig tot ernstig CE. EMA-goedkeuring is afgehandeld.

Het effect van tralokinumab 300 mg 1x/2 weken is onderzocht in 2 twee grote identieke monotherapie fase 3-studies (ECZTRA 1 en 2) bij in totaal 1596 volwassen CE-patiënten met matig tot ernstig eczeem, gerandomiseerd (3:1) voor tralokinumab 300 mg/2 weken subcutaan (Q2W) of placebo. [2] In week 16 behaalden significant meer patiënten EASI75 in de tralokinumabgroepen ten opzichte van de placebogroepen (ECZTRA 1: 25 % versus 12,7%; ECZTRA 2: 33,2% versus 11,4%). Al na 1 week behandeling werd een significant verschil in afname van de jeukscore gezien in de tralokinumabgroepen in vergelijking met de placebogroepen. Ook andere patiënt-gerelateerde uitkomsten, zoals kwaliteit en leven (DLQI), slaapverstoring en *patient oriented eczema measure* (POEM) toonden snelle verbetering in de tralokinumabgroepen. Het grootste deel van de tralokinumab-responders op 16 weken behielden het effect tot week 52 zonder extra medicatie, inclusief topicale steroïden. Een interimanalyse van de open-label extensie studie (ECZTEND) laat aanhoudend effect van tralokinumab zien en geen nieuwe bijwerkingen. [3] Bijwerkingen in de eerste 16 weken werden gemeld bij 76,4% en 61,5% in de tralokinumabgroepen versus 77% en 66% in de placebogroepen. De frequentie van ernstige bijwerkingen (SAE's) was vergelijkbaar tussen tralokinumab en placebogroepen. Conjunctivitis/oogafwijkingen was een *adverse event of special interest* (AESI) en kwam vaker voor in de tralokinumabgroepen dan in de placebogroepen (ECZTRA 1: 10,3% versus 3,6 %; ECZTRA 2: 5,6% versus 3,0%). De meeste gevallen van conjunctivitis waren mild en voorbijgaand.

Patiënten in de tralokinumabgroepen hadden minder huidinfecties en minder eczema herpeticum vergeleken met de placebogroepen.

In de ECZTRA 3 studie werd het effect van tralokinumab in combinatie met topicale corticosteroiden (TCS) vergeleken met placebobehandeling+TCS. [4] Op week 16 behaalde 56% van de patiënten in de tralokinumab+TCS groep het EASI75 eindpunt; dit was 35,7% in de placebo+TCS groep. Van de responders op tralokinumab die doorgingen met tralokinumab 300 mg Q2W behield 92,5% de EASI75 op 32 weken; bij de groep die overging naar een langer interval (Q4W) behield 90,8% de EASI75 respons. Opvallend was dat van de patiënten die nog geen EASI75 (en IGA 0/1) behaald hadden op week 16 (non-responders), uiteindelijk toch 55,8% de EASI75 haalden op week 32. Het lijkt dus dat doorbehandelen na 16 weken zinvol kan zijn bij non-responders of partiële responders op week 16. In de ECZTRA 3 waren de bijwerkingen vergelijkbaar met de eerdere monotherapiestudies ECZTRA 1 en 2.

Meest voorkomende bijwerkingen en AESI: samenvatting

De meest voorkomende bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties (met name verkoudheid), injectieplaatsreacties en (allergische) conjunctivitis.

Conjunctivitis en andere oogafwijkingen

Conjunctivitis kwam vaker voor bij patiënten in de tralokinumabgroep vergeleken met de placebogroep (5,4% versus 1,9%, 16-weeken gepoolde data van 5 studies).

Conjunctivitis kwam vaker voor bij patiënten met ernstig eczeem dan bij matig eczeem op baseline.

Bij de meeste patiënten verdwenen de klachten bij voortzetten van de tralokinumab-behandeling.

Keratitis werd gerapporteerd in 0,5% van de patiënten in de tralokinumabgroep: de klachten waren mild tot matig en leidden niet tot stoppen van de behandeling.

Eosinofilie

Eosinofilie werd gerapporteerd in 1,3% van de patiënten behandeld met tralokinumab versus 0,3% in de placebogroep (16 weken data, gepoolde analyse van 5 studies). De eosinofilie was voorbijgaand en leidde niet tot klachten.

Eczema herpeticum

Eczema herpeticum werd gerapporteerd in 0,3% van de patiënten in de tralokinumabgroep versus 1,5% van de patiënten in de placebogroep. In de tralokinumabgroep waren geen ernstige gevallen van eczema herpeticum; 1 patiënt stopte met de tralokinumab.

AANBEVELINGEN

Label/indicatie conform EMA

Het Committee for medical products for human use (CHMP) gaf een positieve opinie over marktautorisatie van tralokinumab voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem. EMA-goedkeuring is afgehandeld.

Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

De plaatsbepaling van tralokinumab binnen de richtlijn CE is nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in de revisie van het hoofdstuk systemische therapie in 2022. Gezien de vergelijkbare positie als dupilumab en baricitinib (add-on geneesmiddelen) adviseert de domeingroep voor tralokinumab dezelfde voorwaarden te hanteren (zie figuur 1). De volgende vier voorwaarden zijn opgesteld om tralokinumab te mogen voorschrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder:

1. Het ziekenhuis/behandelcentrum geeft aantoonbaar instructie en begeleiding bij zalftherapie door verpleegkundigen en/of doktersassistenten in aparte spreekuren.
2. De dermatoloog heeft ervaring met het voorschrijven en monitoren van minstens twee van de volgende systemische medicatie: ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil (MMF)/mycofenolzuur (MPA).
3. Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog is bereid het effect van de behandeling te volgen en vast te leggen in het dossier.
4. Het eczeem is niet goed genoeg onder controle ondanks optimale zalftherapie én een periode van minimaal 4 maanden behandeling met een of meer conventionele immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur) in een afdoende dosis, tenzij er contra-indicaties zijn of bijwerkingen zijn van deze middelen.

Registratie in landelijk register

De domeingroep Allergie en eczeem adviseert de CE patiënten die starten met tralokinumab zoveel mogelijk op te nemen in één van de twee landelijke registers, te weten BioDay (www.bioday.nl) of TREAT.NL (www.treatregister.nl).

Dosering

- De aanbevolen dosis van tralokinumab voor volwassen patiënten is een startdosis van 600 mg subcutane injectie (4 injecties van 150 mg), gevolgd door 300 mg (2 injecties van

150 mg) om de 2 weken. Bij een goede reactie op 16 weken (IGA 0/1) kan de dosis aangepast worden naar 300 mg iedere 4 weken.

- Bij een partiële respons op 16 weken kan het zinvol zijn de behandeling voort te zetten aangezien een aanzienlijk percentage van deze patiënten in de studies alsnog een goede respons bereikten op 32 weken.
- De werkzaamheid van tralokinumab kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van lokale corticosteroiden.
- Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (> 65 jaar) en bij patiënten met milde tot matige lever- en nierfunctiestoornissen. Er zijn weinig data bekend bij patiënten met ernstig lever- en nierfunctiestoornissen.

Contra-indicaties:

- Zwangerschap/zwangerschapswens bij vrouw.
- Tijdens het geven van borstvoeding.
- Recente of geplande vaccinatie met levend vaccin.
- HIV, Hepatitis B/C.

Speciale waarschuwing/voorzorgsmaatregelen

- Bij een systemische overgevoeligheidsreactie moet tralokinumab gestaakt worden.
- Wanneer een patiënt conjunctivitis ontwikkelt tijdens tralokinumab-behandeling en niet reageert op standaardbehandeling (kunsttranen, antihistaminica oogdruppels) moet oogheelkundig onderzoek plaatsvinden.
- Patiënten met parasitaire infecties voor start van tralokinumab moeten hier eerst voor behandeld worden.

Monitoring

Er zijn momenteel nog geen aanbevelingen vanuit de fabrikant over laboratoriummonitoring voorafgaand aan en tijdens tralokinumab. Ondanks het feit dat tijdens de klinische studies geen evidente laboratoriumafwijkingen gerapporteerd werden (afgezien van voorbijgaande eosinofilie) raadt de domeingroep een monitorschema aan vergelijkbaar met dupilumab (zie richtlijn Constitutioneel eczeem 2019). Het nut van laboratorium monitoring zal geëvalueerd worden in de dagelijkse praktijk.

Zwangerschap, fertiliteit en borstvoeding

Onderzoek met tralokinumab bij dieren toonde geen effect op vruchtbaarheid. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tralokinumab bij zwangere vrouwen.

Het gebruik van tralokinumab tijdens zwangerschap dient bij voorkeur vermeden te worden. Mannen met een vaderwens mogen tralokinumab wel gebruiken.

Het is niet bekend of tralokinumab in de moedermelk wordt uitgescheiden of dat het na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Er moet worden besloten de borstvoeding te staken dan wel de behandeling met tralokinumab te stoppen, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw afgewogen moet worden.

Carcinogenese

Er zijn geen carcinogeniteitstudies uitgevoerd met tralokinumab. Op basis van dierstudies is het niet te verwachten dat IL-13 remming gepaard gaat met toegenomen carcinogeniteit.

Vaccinaties

De immunrespons op niet-levende vaccins is onderzocht in een studie met volwassen CE-patiënten behandeld met het normale dosisschema (eerste keer 600 mg, daarna 300 mg/2 weken). [5] Na 12 weken behandeling werden patiënten gevaccineerd met een gecombineerd vaccin (tetanus, difterie, en acellulair kinkhoestvaccin) en met een meningococcenvaccin. De immunrespons werd 4 weken later gemeten. De antilichaamrespons was hetzelfde bij de patiënten in de tralokinumabgroep vergeleken met patiënten in de placebogroep. Er zijn geen data over effectiviteit en veiligheid van levende en levend-verzwakte vaccins tijdens tralokinumab-behandeling: deze vaccinaties moeten besproken worden voor de start van tralokinumab en worden dus niet geadviseerd tijdens de behandeling.

ONDERBOUWING

CE is een veel voorkomende chronische inflammatoire huidaandoening en treft 15–20% van de kinderen en 1–3% van de volwassenen. Het grootste deel van de patiënten is goed te behandelen met lokale therapie eventueel in combinatie met lichttherapie. Er is een klein percentage CE-patiënten waarbij het eczeem niet goed te controleren is met veilige hoeveelheden lokale therapie. Voor deze patiënten is systemische therapie een goede optie. De overwegingen om te starten met systemische therapie zijn uitgebreid beschreven in een artikel van de IEC (*International Eczema Council*). [6] In herziene de richtlijn Constitutioneel eczeem (2019) is in

het hoofdstuk over systemische therapie een algoritme opgenomen voor starten van systemische therapie, waarbij alle conventionele immunosuppressiva en dupilumab zijn opgenomen.

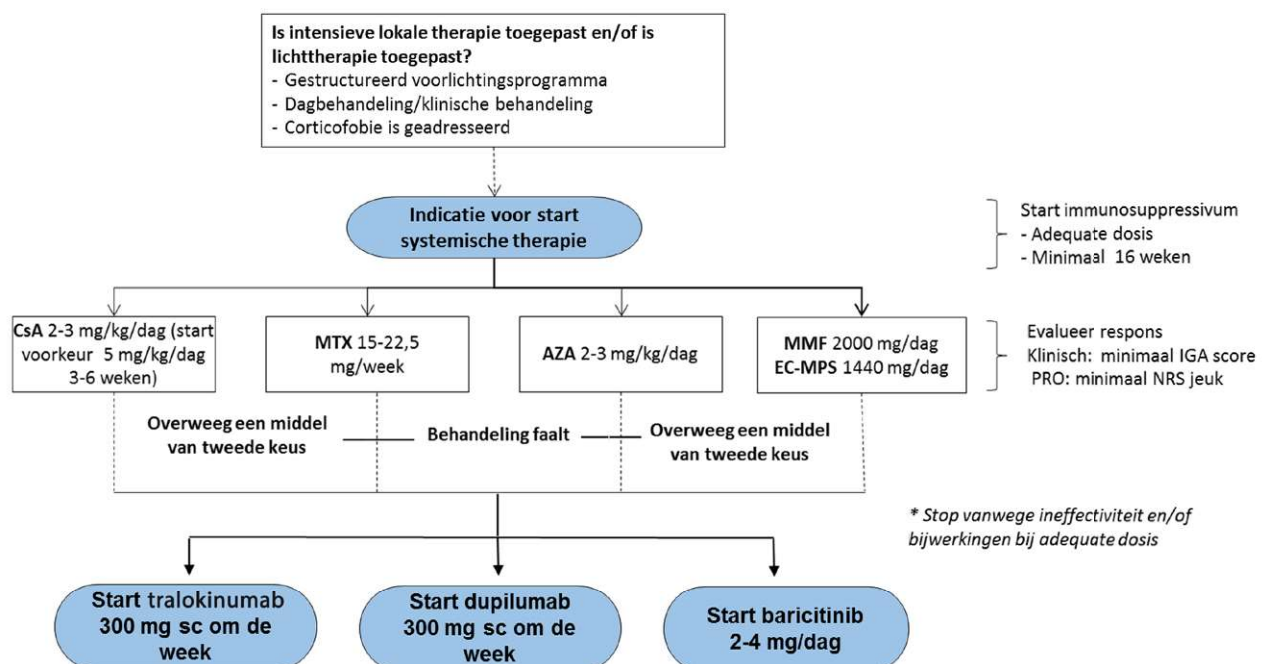
Tralokinumab is de tweede biological dat geregistreerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig CE. De werkzaamheid van tralokinumab bij volwassen CE-patiënten is uitgebreid onderzocht in grote studies waarbij het middel effectiever is gebleken dan placebobehandeling. Het klinisch effect wordt duidelijk versterkt door toevoegen van lokale corticosteroiden. Het bijwerkingsprofiel is relatief mild. Er zijn geen data met betrekking tot vergelijkende studies met de bestaande systemische behandelopties voor CE.

Gezien de nog beperkte systemische behandelopties voor patiënten met matig tot ernstig CE is tralokinumab een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal bij deze patiëntengroep.

Gelet op de vergelijkbare positie met dupilumab en baricitinib (add-on geneesmiddel) adviseren de NVDV (domeingroep Allergie en eczeem) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) tralokinumab nevensgeschikt te positioneren naast dupilumab en baricitinib in het behandelalgoritme voor systemische therapie voor CE. Voor het voorschrijven gelden dus dezelfde voorwaarden als voor dupilumab en baricitinib (zie figuur 1).

Samen beslissen

Na de introductie van tralokinumab zijn er voor patiënten met CE na falen lokale therapie én conventionele systemische therapie (CsA, MTX, AZA en MMF) drie nieuwe middelen die



Figuur 1: Aangepast behandelalgoritme systemische therapie bij CE

vooral nog nevensgeschikt zijn: dupilumab, baricitinib en tralokinumab. In de afweging voor de keuze is het van belang om in het proces van 'samen beslissen' de voor- en nadelen (benefits/harms) duidelijk te benoemen, te bezien vanuit de persoonlijke context en voorkeuren van de patiënt en eventuele comorbiditeiten. Over die voor- en nadelen per middel moet in de praktijk bij diverse patiëntengroepen nog meer duidelijkheid ontstaan, liefst gemonitord in BioDay of TREAT.

Datum bestuurlijke vaststelling: 3 augustus 2021

Datum publicatie NTvDV: nummer 7 (augustus) 2021

LITERATUUR

5. Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy* 2020; 75:54–62
6. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):437-449.
7. Andrew Blauvelt, et al. Long-term safety, efficacy, and adherence to tralokinumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis for up to 3 years: interim readout of ECZTEND, a phase 3, long-term extension trial. Poster presented during AAD VMX 2021.
8. Silverberg JJ, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):450-463.
9. Merola JF, Bagel J, Almgren P, Røpke MA, Lophaven KW, Vest NS, Grewal P. Tralokinumab does not impact vaccine-induced immune responses: results from a 30-week, randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Mar 17:S0190-9622(21)00577-6.
10. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct;77(4):623-633.

CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Allergie en eczeem

E-mail: secretariaat@nvdv.nl