

# Biologicals bij constitutioneel eczeem

M.S. de Bruin-Weller

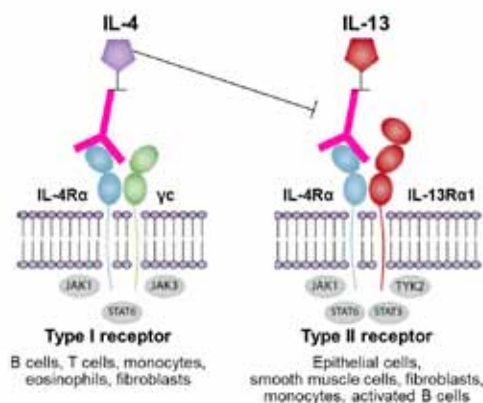
*Dermatoloog, Nationaal Expertise Centrum voor Constitutioneel Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht*

*Correspondentieadres:  
Marjolein de Bruin-Weller  
E-mail: m.s.debruin-weller@umcutrecht.nl*

In de afgelopen decennia is er maar weinig vooruitgang geboekt bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE). De introductie en registratie van ciclosporine-A (CsA) voor de behandeling van patiënten met ernstig CE betekende een doorbraak in de jaren negentig. Echter ondanks de hoopgevende resultaten uit de eerste studies, is er nooit uitgebreid onderzoek gedaan naar langetermijneffectiviteit en veiligheid van dit middel bij CE. Nog minder onderzoeksresultaten zijn er van de andere, off-label voorgeschreven orale immunosuppressieve/immunodulerende behandelingen bij CE, zoals azathioprine, methotrexaat en mycofenolzuur. Het betreft slechts enkele studies in kleine patiëntengroepen en vaak korte behandelduur.<sup>1</sup> Recente drug survival studies uit de dagelijkse praktijk laten zien dat de behandeling met de gangbare immunosuppressieve/immunomodulerende middelen gepaard gaan met hoge uitval in verband met ineffectiviteit en bijwerkingen.<sup>2-4</sup> In 2014 verscheen een overzicht van eerste pogingen met verschillende biologicals bij CE. Studies met anti-CD20, anti-IL5, anti-IgE, anti-TNF-alfa en anti-IL6-receptorantagonist bleken weinig hoopvol.<sup>5</sup>

## DUPILUMAB BIJ CE: OVERZICHT VAN STUDIERESULTATEN

In 2014 verscheen de eerste publicatie van dupilumab bij de behandeling van CE in the New England Journal of Medicine.<sup>6</sup> Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan de interleukine-4-receptor alfa, resulterend in een remming van IL4 en IL13 (figuur 1). Deze Th2-cytokines spelen een belangrijke rol bij diverse allergische aandoeningen, zoals astma en CE.<sup>6,7</sup> In twee korte studies van vier weken resulteerde behandeling met dupilumab monotherapie in een snelle, dosisafhankelijke verbetering van alle klinische uitkomstmaten, biomarkerlevels en het transcriptoom. De resultaten werden gereproduceerd in een twaalfweekse studie: 85% van de patiënten in de dupilumabgroep haalde de EASI50 (50% reductie in EASI) vergeleken met 35% in de placebogroep. Dupilumab resulteerde ook in een snelle en sterke reductie van de jeukscore. In een grote multicenter fase 2b-studie met 380 volwassen CE-patiënten (EASI 29,4-33,8; SCORAD 65,0-68,5) werden verschillende doses dupilumab (300 mg 1x/week, 300 mg 1x/2 weken, 200 mg 1x/2 weken, 300 mg 1x/4 weken en 100 mg 1x/4 weken) vergeleken met placebo.<sup>8</sup> Na zestien weken was er een reductie van de EASI van respectievelijk 74%, 68%, 65%, 64%, 45% en 18%. Significante verbetering ten opzichte van placebo werd al gezien na een week. Klinisch relevante daling van de EASI (EASI50) werd bereikt bij respectievelijk 83%, 78%, 62%, 71%, 45% en 30%. Er was geen significant verschil tussen de laagstedosisgroep (100 mg/4 weken) en placebo. Alle andere klinische uitkomstmaten (EASI75, EASI90, IGA 0-1, SCORAD, aangedaan oppervlak) verbeterde significant in alle dupilumabgroepen vergeleken met de placebogroep. Ook was er een snelle en sterke reductie van de jeukscore in alle behandelgroepen zichtbaar. De kwaliteit-van-levensscore liet een significante dosisafhankelijke verbetering zien in de behandelgroepen versus placebo, met uitzondering van de laagstedosisgroep. De bijwerkingen waren over het algemeen mild en vergelijkbaar tussen de dupilumabgroepen en de placebogroepen: de meest voorkomende bijwerking was nasopharyngitis. Aangezien de meest consistente verbetering werd gezien bij duplumab 300 mg 1x/week en dupilumab 300 mg 1x/2 weken, zijn deze



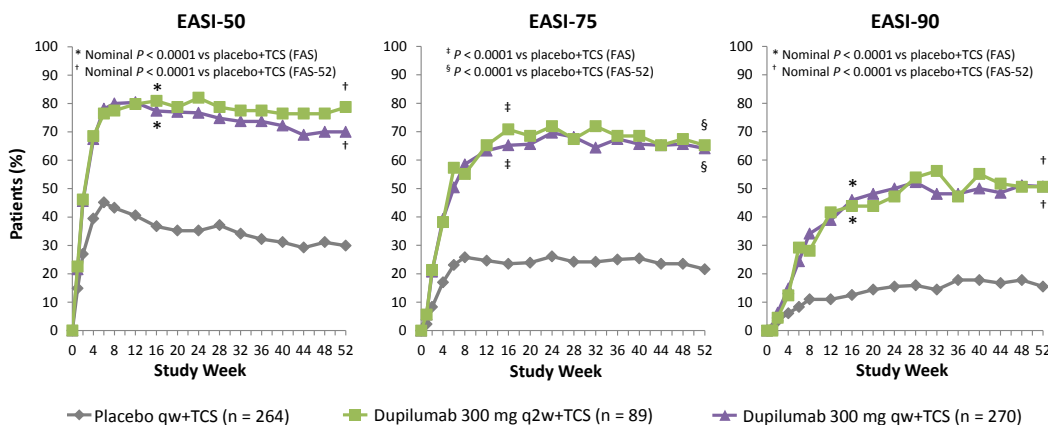
Figuur 1. Schematische weergave van de werking van dupilumab.

twee dosisregimes verder onderzocht in fase 3-trials. In twee parallel uitgevoerde gerandomiseerde dubbelblind, placebogecontroleerde fase 3-trials met respectievelijk 671 en 708 patiënten met matig tot ernstig CE en onvoldoende respons op lokale steroïden, resulteerde dupilumab monotherapie (300 mg 1x/week en 300 mg 1x/2 weken) in een significante verbetering van alle klinische scores, jeukklachten, slaapstoornissen, symptomen van angst of depressie en kwaliteit van leven ten opzichte van placebo.<sup>9</sup> De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een IGA-score van 0 of 1 (geen eczeem of bijna geen eczeem) of een reductie van twee of meer punten in de IGA-score op week 16. Dit werd bereikt bij 36-38% van de patiënten met dupilumab 300 mg 1x/2 weken en 36-37% van de patiënten met dupilumab 300 mg 1x/week (placebogroep 8-10%;  $p < 0,001$ ). Een reductie van 50% in EASI werd bereikt bij 61-69 % patiënten in de dupilumabgroepen (placebogroepen 22-25%); EASI75 werd bereikt in 44-52% in de dupilumabgroepen vergeleken met 12-15% in de placebogroepen. Er was geen significant verschil tussen de beide dosisregimes. Bijwerkingen waren over het algemeen mild en vergelijkbaar in dupilumab- en placebogroepen. Alleen conjunctivitis klachten en lokale reacties op injecties werden frequenter gezien in de dupilumabgroepen vergeleken met de placebogroepen. Recent zijn de resultaten van een lange termijn fase 3-studie met dupilumab gepresenteerd. In deze studie wordt effectiviteit en veiligheid van dupilumab in combinatie met lokale corticosteroiden onderzocht in een 52-weekse studie bij 740 patiënten met matig tot ernstig CE. Figuur 2 laat het aanhoudende significante effect van dupilumab ten opzichte van placebo zien op EASI 50, EASI 75 en EASI 90 (figuur 2). Daarnaast is er recent een studie afgerond in een groep CE-patiënten die eerder bijwerkingen of ineffectiviteit vertoonden op CsA of bij wie CsA gecontra-indiceerd was. De resultaten van deze studie worden eveneens verwacht in 2017 en zijn van belang voor registratie van dupilumab in

Europa. Alle patiënten die deelgenomen hebben in de verschillende dupilumabstudies kregen de mogelijkheid deel te nemen aan de Open Label Extensie studie. Deze studie, waar momenteel ruim 2600 patiënten aan deelnemen, kan op korte termijn aanvullende informatie opleveren over langetermijnveiligheid en -effectiviteit van dupilumab.

### PLAATS VAN DUPLIMAB BIJ DE BEHANDELING VAN MATIG TOT ERNSTIG CE VANAF 2018

Dupilumab is het eerste biological voor patiënten met CE, waarbij effectiviteit en veiligheid is aangetoond in een uitgebreid fase 3-programma. Dit nieuwe middel betekent een belangrijke doorbraak bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CE, die niet goed gecontroleerd kunnen worden met een veilige onderhoudsbehandeling van lokale corticosteroiden eventueel in combinatie met lichttherapie. Gezien het feit dat CsA geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig CE in de meeste Europese landen, wordt het label van dupilumab vermoedelijk: patiënten met matig tot ernstig CE die eerder bijwerkingen of ineffectiviteit vertoonden op CsA of bij wie CsA gecontra-indiceerd is. Echter, gezien het feit dat niet alle dermatologen in Nederland regelmatig CsA voorschrijven bij matig-tot ernstig CE, maar eerder kiezen voor off-labelmiddelen als methotrexaat en azathioprine, zal vanuit de domeingroep eczeem en allergie dit jaar een voorstel komen betreffende de plaats van dupilumab binnen de systemische immunosuppressieve behandeling van CE. Dit zal samengaan met een herziening van het hoofdstuk systemische immunosuppressieve behandeling bij CE uit de Nederlandse *Richtlijn constitutioneel eczeem*. Tevens wordt dit punt verder uitgewerkt binnen de European Task Force of Atopic Dermatitis (ETFAD) van de EADV. Registratie van dupilumab in Nederland wordt verwacht in 2018; de registratie in de Verenigde Staten wordt verwacht in 2017.



Figuur 2. Effect van dupilumab op EASI 50, EASI 75 en EASI 90 in een 52-weekse studie. (gepresenteerd op congres van de American Academy of Dermatology (AAD), Orlando maart 2017)

**KUNNEN WE BINNENKORT MEER BIOLOGICALS VERWACHTEN VOOR DE BEHANDELING VAN MATIG TOT ERNSTIG CE?**

Ten tijde van het schrijven van dit artikel (februari 2017) zijn er nog geen resultaten van fase 2- of 3-studies met andere biologicals gepubliceerd. Fase 2-studies met anti-IL13 zijn inmiddels afgerond;<sup>10</sup> de resultaten zijn nog niet gepubliceerd. Recent is een single-dose fase 1-studie gepubliceerd met een monoclonaal antilichaam gericht tegen IL31.<sup>11</sup> In deze gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie werden 80 gezonde vrijwilligers en 36 patiënten met CE geïncludeerd. In de groep CE-patiënten die behandeld werd met anti-IL31 (N = 27) trad een daling op van de jeukscore van circa 50% na 4 weken, vergeleken met 20% daling in de placebogroep (N = 9). Ook trad er een duidelijke verbetering op van het slaappatroon. In de groep behandeld met anti-IL31 trad tevens een vermindering op van het gebruik van lokale corticosteroiden. Zeer recent is een fase 2-studie gepubliceerd: Twaalf weken behandeling met nemolizumab (N = 264) resulteerde in een significante reductie van de jeukscore in alle dosis groepen (-43,7%, -59,8%, -63,1%, versus -20,9% in placebogroep). De daling van de EASI-score in de drie dosis groepen was respectievelijk -23,0%, -42,3%, -40,9%, versus -26,6% in de placebogroep.<sup>12</sup>

**LITERATUUR**

1. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013;133:429-38.
2. Schaft J van der, Politiek K, Reek JM van den, Christoffers WA, Kievit W, Jong EM de, et al. Drug survival for cyclosporine A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621-7.

3. Schaft J van der, Politiek K, Reek JM van den, Kievit W, Jong EM de, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:199-202.
4. Politiek K, Schaft J van der, Coenraads PJ, Bruin-Weller MS de, Schuttelaar ML. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174:201-3
5. Simon E, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:46-55.
6. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130-9.
7. Hamilton JD, Suarez-Farinas M, Dhingra N, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1293-300.
8. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:40-52.
9. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ. The Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
10. <https://clinicaltrials.gov>
11. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shimamoto M, Hanada R, Matsuki S. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2016;174:296-304.
12. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al.; XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:826-35.

**SAMENVATTING**

In de afgelopen decennia is er weinig vooruitgang geboekt bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE). Orale immunosuppressiva zoals ciclosporine A (CsA), azathioprine, methotrexaat en mycophenolzuur worden regelmatig toegepast, echter een groot deel van de patiënten stopt deze middelen vanwege bijwerkingen en/of ineffectiviteit. In 2014 verschenen de eerste resultaten van een fase 1-studie met dupilumab, een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4-receptor, bij patiënten met matig tot ernstig CE. Dupilumab resulteerde in een snelle en sterke reductie van het eczeem en de jeukklachten. Hierna volgde een uitgebreid fase 2b- en 3-programma, waarbij ruim 2500 matig tot ernstige CE-patiënten geïncludeerd zijn. In twee parallel uitgevoerde gerandomiseerde dubbelblind, placebogecontroleerde fase 3-trials (n= 1379 patiënten) bij patiënten met matig tot ernstig CE en onvoldoende respons op lokale

steroiden, resulteerde dupilumab monotherapie in een reductie van 50% in EASI-score bij 61-69% van de patiënten (placebogroepen 22-25%); EASI 75 werd bereikt in 44-52% in de dupilumabgroepen vergeleken met 12-15% in de placebogroepen. De resultaten van een langetermijnstudie met dupilumab (52 weken, in combinatie met lokale corticosteroiden) laten een aanhoudend significant effect zien op alle uitkomstmaten. De resultaten van studie bij patiënten die eerder bijwerkingen/ineffectiviteit of een contra-indicatie voor CsA hadden, worden op korte termijn verwacht.

Recent zijn fase 1- en 2-studies uitgevoerd met monoklonale antilichamen gericht tegen IL-13 en IL-31. De eerste resultaten van de studies met anti-IL31 zijn inmiddels gepubliceerd en laten significante effecten zien op jeuk- en slaapklachten bij patiënten met CE.

**TREFWOORDEN**

constitutioneel eczeem – biologisch – dupilumab



## SUMMARY

In the past decennia systemic immunosuppressive treatment options in moderate to severe atopic dermatitis (AD) were limited. Oral immunosuppressive drugs, such as cyclosporine A (CsA), azathioprine, methotrexate and mycophenolic acid are used regularly, however a high a percentage of patients discontinue treatment due to inefficacy and/or side effects.

In 2014 the first results of a phase 1 trial with dupilumab, a fully-human monoclonal antibody directed against the interleukin-4 receptor, in the treatment moderate to severe AD, were published. Dupilumab resulted in a rapid and a strong reduction of eczema and pruritus.

An extensive phase 2 /3 dupilumab study was conducted, involving more than 2500 patients with moderate to severe AD.

In 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials including 1379 patients with moderate-to-severe AD and inadequate response to topical medications, dupi-

lumab monotherapy resulted in a 50% reduction of EASI score in 61-69% of the patients (placebo groups 22-25%); EASI 75 was reached in 44-52% in the dupilumab groups compared to 12-15% in the placebo groups. The results of long-term treatment with dupilumab (52 weeks, concomitant treatment with topical steroids) show a consistent significant effect on all outcome measures. The results of a study including patients with a history of failure of CsA treatment (side effects or inefficacy) or with contra-indication to CsA treatment are expected shortly.

Recently phase 1 and 2 studies with monoclonal antibodies directed against IL-13 and IL-31 were performed. The first results of IL-31 treatment are published and show a significant effect on pruritus and sleep disturbances in AD patients.

## KEYWORDS

atopic dermatitis – biologics – dupilumab

---

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme – consultant; AbbVie, Anacor, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme – advisory board member; AbbVie, Novartis, Glaxo, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Roche, Sanofi Genzyme – principal investigator.