

NVDV- Standpunt deucravacitinib bij volwassenen met matige tot ernstige psoriasis

Vaststellingsdatum: 16-08-2023

Domeingroep: Inflammatoire dermatosen

Arts-onderzoeker NVDV: Carin Smit

Contactadres: secretariaat@nvdv.nl

Publicatiedatum: 5-6-2024

Disclaimer: Het standpunt zal in een latere fase worden verwerkt in de richtlijn Psoriasis tijdens het modulair onderhoud.

Dit standpunt is opgesteld door de NVDV Domeingroep Inflammatoire dermatosen in samenwerking met de NVDV Commissie Dure geneesmiddelen en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van deucravacitinib bij volwassenen met matige tot ernstige psoriasis.

Achtergrond

Deucravacitinib (Sotyktu[®]) is een selectieve remmer van het TYK2-enzym en behoort daarmee tot de JAK-remmers. TYK2 medieert de signalering van interleukine-23 (IL-23), interleukine-12 (IL-12) en type I-interferonen (IFN), wat van nature voorkomende cytokines zijn die zijn betrokken bij ontstekings- en immuunreacties. Deucravacitinib remt het vrijkomen van pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen (Sotyktu[®]: EPAR - Product information 2023). Op 26 januari 2023 heeft dit geneesmiddel een positieve CHMP opinie verkregen voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking komen voor systemische behandeling, en op 24 maart 2023 is het middel toegelaten tot de Europese markt (CHMP summary of positive opinion for Sotyktu[®] 2023, Sotyktu: EPAR - Medicine overview 2023).

Effectiviteit en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van deucravacitinib werden beoordeeld in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde placebo- en apremilast gecontroleerde klinische onderzoeken (POETYK PSO-1 en POETYK PSO-2) bij volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische behandeling of lichttherapie (Armstrong 2023, Strober 2023). Patiënten werden geïncludeerd indien er sprake was van een lichaamsoppervlak (body surface area, BSA) van $\geq 10\%$, een Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-score ≥ 12 en een static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 (matig of ernstig) op een vijfpuntsschaal van algehele ernst van de ziekte.

In totaal werden er 1686 patiënten geïncludeerd, waarvan er 843 werden gerandomiseerd voor deucravacitinib 6 mg 1dd, 422 voor apremilast 30 mg 2dd en 421 voor placebo.

De eindpunten in de twee onderzoeken waren als volgt:

1. het aandeel patiënten dat ten minste een 75% verbetering in PASI-score (PASI 75) ten opzichte van baseline bereikte, en;
2. het aandeel patiënten dat een sPGA-score van vrij of bijna vrij (0 of 1) in week 16 bereikte versus placebo.

In beide onderzoeken schakelden patiënten die placebo kregen in week 16 over naar de open-label-fase waarin zij behandeld werden met deucravacitinib tot week 52. Patiënten die waren gerandomiseerd voor apremilast en die in week 24 geen PASI 50 (POETYK PSO-1) of PASI 75 (POETYK PSO-2) hadden bereikt, schakelden over naar behandeling met deucravacitinib tot week 52. In POETYK PSO-1 bleven patiënten die waren gerandomiseerd voor deucravacitinib de behandeling voortzetten tot week 52. In POETYK PSO-2 werden patiënten die werden behandeld met deucravacitinib en in week 24 een PASI 75 bereikten opnieuw gerandomiseerd in een verhouding 1:1 voor onderhoudsbehandeling met deucravacitinib of placebo (Armstrong 2023, Strober 2023).

In POETYK PSO-1 werd PASI 75 bereikt in de deucravacitinib groep bij 58,4%, in de apremilast groep bij 35,1% en in de placebo groep bij 12,7% van de patiënten in week 16 ($p < 0.0001$ vs placebo, $p < 0.0001$ vs apremilast). Een sPGA van 0 of 1 in week 16 werd bereikt bij 53,6%, 32,1% en 7,2% van de patiënten in de groepen met respectievelijk deucravacitinib, apremilast en placebo ($p < 0.0001$ vs placebo, $p < 0.0001$ vs apremilast). Na 24 weken werd PASI 75 bereikt bij 69,3% in de deucravacitinib groep en 38,1% in de apremilast groep ($p < 0.0001$). Een sPGA van 0 of 1 in week 24 werd bereikt bij 58,7% en 31,0% van de patiënten in de groepen met respectievelijk deucravacitinib en apremilast ($p < 0.0001$).

Effectiviteit van de behandeling middels deucravacitinib bleef behouden tot 52 weken (Armstrong, 2023).

In POETYK PSO-2 waren de resultaten vergelijkbaar met POETYK PSO-1 en werd PASI 75 bereikt in de deucravacitinib groep bij 53,0%, in de apremilast groep bij 39,8% en in de placebo groep bij 9,4% van de patiënten in week 16 ($p < 0.0001$ vs placebo, $p = 0.0004$ vs apremilast). Een sPGA van 0 of 1 in week 16 werd bereikt bij 49,5%, 32,1% en 8,6% van de patiënten in de groepen met respectievelijk deucravacitinib, apremilast en placebo ($p < 0.0001$ vs placebo, $p < 0.0001$ vs apremilast).

Na 24 weken werd PASI 75 bereikt bij 58,7% in de deucravacitinib groep en 37,8% in de apremilast groep ($p < 0.0001$). Een sPGA van 0 of 1 in week 24 werd bereikt bij 49,8% en 29,5% van de patiënten in de groepen met respectievelijk deucravacitinib en apremilast ($p < 0.0001$).

Effectiviteit van de behandeling middels deucravacitinib bleef behouden tot 52 weken (Strober, 2023).

In de studies POETYK PSO-1 en POETYK PSO-2 was de meest gerapporteerde bijwerking een bovenste luchtweginfectie (18,9%), veelal nasofaryngitis. Herpes simplex infecties, orale ulceraties, acneïforme rash, folliculitis en een verhoogd creatinekinase werden vaak gerapporteerd. Herpes zoster infecties werden soms gerapporteerd.

In totaal kwamen infecties voor bij 29,1% van de patiënten in de deucravacitinib groep in verhouding tot 21,5% van de patiënten in de placebo groep binnen de eerste 16 weken van de behandeling. De meerderheid van de infecties had een licht tot matig ernstig verloop en in geen van de gevallen heeft een infectie geleid tot het staken van de behandeling. De incidentie van ernstige infecties was 0,6% en 0,5% in respectievelijk de deucravacitinib groep en de placebo groep. Het percentage infecties dat in de deucravacitinibgroep werd gezien nam tijdens de behandeling tot 52 weken niet toe. Ditzelfde geldt voor het aantal ernstige infecties (Armstrong 2023, Strober 2023).

Conclusie

Deucravacitinib was effectiever dan placebo en effectiever dan apremilast in bovengenoemde direct vergelijkende gerandomiseerde studies bij patiënten met plaque psoriasis. Effectiviteit bleef behouden tot 52 weken en de behandeling werd goed verdragen (Armstrong 2023, Strober 2023).

Aanbevelingen

De plaatsbepaling van deucravacitinib in de behandeling van volwassenen is binnen de huidige NVDV-richtlijn Psoriasis nog niet vastgesteld. Aangezien de effectiviteit van deucravacitinib bij directe vergelijking in twee RCT's beter lijkt dan apremilast, maar head-to-head studies met biologics nog ontbreken, beveelt de Domeingroep aan om bij de plaatsbepaling van deucravacitinib dezelfde voorwaarden als voor het voorschrijven van apremilast te hanteren. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de plaatsbepaling van deucravacitinib zoals opgenomen in dit standpunt strikter is dan het eerstelijnslabel van het middel zoals goedgekeurd door de European Medical Agency (EMA).

Plaatsbepaling

De beroepsgroep beveelt aan om deucravacitinib voor te schrijven ter behandeling van matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen wanneer orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een "eerstelijnslabel" (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat, methotrexaat) gecontraïndiceerd is. Dit laatste is het geval van een inadequate respons, het niet bereiken van behandelingsucces, een nieuwe contra-indicatie, intolerantie en/of bijwerkingen (zie Figuur 1. Richtlijn psoriasis (herziening) – 2021-2023: Overzicht Keuzematrix voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis en een indicatie voor systemische therapie).

Dosering

De aanbevolen dosis is 6 mg, eenmaal daags oraal ingenomen.

Duur van de behandeling

Als een patiënt na 24 weken behandeling geen verbetering vertoont, moet beëindiging van de behandeling worden overwogen.

Onderbouwing

De behandeling van psoriasis is gericht op het verminderen van klachten en biedt geen genezing. Patiënten kunnen een levenslange behandeling nodig hebben. Een deel van deze (volwassen) patiënten met matige tot ernstige psoriasis wordt behandeld middels apremilast. Het BioCAPTURE register toont aan dat dit ongeveer 3% van de patiënten bedraagt. Aangezien de effectiviteit van deucravacitinib bij directe vergelijking in twee RCT's beter lijkt dan apremilast, maar head-to-head studies met biologics nog ontbreken, concludeert de Domeingroep dat bij de plaatsbepaling van deucravacitinib dezelfde voorwaarden als voor het voorschrijven van apremilast gehanteerd kunnen worden. Daarmee is deucravacitinib een belangrijke aanvulling op het huidige behandelarsenaal voor matige tot ernstige psoriasis, waarin tot op heden alleen apremilast beschikbaar is als orale 'targeted therapy', en er nog geen andere TYK2-remmers beschikbaar zijn.

Vanwege de beperkte hoeveelheid lange termijn onderzoeksgegevens wordt het niet aanbevolen om de inzet van deucravacitinib gelijk te stellen met conventionele systemische middelen, en derhalve ook niet te positioneren conform het eerstelijnslabel zoals goedgekeurd door de EMA.

Vanwege het ontbreken van head-to-head studies is de exacte positie van deucravacitinib ten opzichte van de geregistreerde biologics op dit moment niet vast te stellen.

Literatuur

- Armstrong, A. W., Gooderham, M., Warren, R. B., Papp, K. A., Strober, B., Thaçi, D., Morita, A., Szepletowski, J. C., Imafuku, S., Colston, E., Throup, J., Kundu, S., Schoenfeld, S., Linaberry, M., Banerjee, S., & Blauvelt, A. (2023). Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 88(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.07.002>
- CHMP summary of positive opinion for Sotyktu 24-3-2023, beschikbaar via https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-sotyktu_en.pdf , geraadpleegd op 17-5-2023.
- Sotyktu: EPAR – Medicine overview 26-1-2023, beschikbaar via https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/sotyktu-epar-medicine-overview_en.pdf , geraadpleegd op 17-5-2023.
- Sotyktu: EPAR – Product information 31-3-2023, beschikbaar via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sotyktu>, geraadpleegd op 17-5-2023.
- Strober, B., Thaçi, D., Sofen, H., Kircik, L., Gordon, K. B., Foley, P., Rich, P., Paul, C., Bagel, J., Colston, E., Throup, J., Kundu, S., Sekaran, C., Linaberry, M., Banerjee, S., & Papp, K. A. (2023). Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 88(1), 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.08.061>