

Standpunt voorschrijven tralokinumab bij adolescenten (12-17 jaar) met constitutioneel eczeem

Datum vaststelling: 02-06-2023

Domeingroep: Allergie en eczeem en Kinderdermatologie – 24-05-2023

Contactadres: secretariaat@nvdv.nl

Dit standpunt is tot stand gekomen uit de samenwerking van de domeingroep Allergie en eczeem en de domeingroep Kinderdermatologie en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van tralokinumab aan adolescenten met matig-ernstig constitutioneel eczeem (CE).

Achtergrond

Tralokinumab is een volledig humaan monoklonaal IgG4 antilichaam gericht tegen interleukine-13, een belangrijke driver van inflammatie in de huid bij constitutioneel eczeem (CE). [1] Tralokinumab wordt sinds april 2021 vergoed voor de behandeling van volwassen CE-patiënten die onvoldoende reageren op lokale therapie en hebben gefaald op ten minste één oraal immunosuppressivum (minimaal 4 maanden gebruik). Sinds oktober 2022 is tralokinumab door de EMA goedgekeurd voor de behandeling van adolescenten met ernstig eczeem (12-17 jaar). [2] Sinds 1 december 2022 kan tralokinumab worden voorgeschreven als add-on geneesmiddel voor deze indicatie.

Effectiviteitsdata en veiligheid

De goedkeuring is gebaseerd op de resultaten van de Fase 3 ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial No. 6) studie, waarin de effectiviteit en veiligheid van tralokinumab monotherapie (150 mg of 300 mg, elke 2 weken) wordt vergeleken met placebo bij adolescenten met matig tot ernstig CE. [3,4]

ECZTRA 6 is een placebo-gecontroleerde, dubbelblinde gerandomiseerde studie, waarin 289 CE-patiënten van 12 tot 17 jaar werden geïnccludeerd. In totaal werden 98 patiënten behandeld met tralokinumab 150 mg, 97 met tralokinumab 300 mg en 94 met placebo. Na 16 weken behandeling, behaalde 27,8% en 28,6% van de patiënten in de tralokinumab groepen (150 mg en 300 mg, respectievelijk) het EASI-75 eindpunt, dit was significant hoger dan de 6,4% in de placebo groep. Tevens behaalde 21,4% van de patiënten in de tralokinumab 150 mg groep en 17,5% van de patiënten in de tralokinumab 300 mg groep na 16 weken het IGA 0/1 eindpunt, ook significant hoger dan 4,3% in de placebo groep. [3]

Bijwerkingen werden in de eerste 16 weken gemeld bij 64,9% en 67,3% in de tralokinumab groepen (300mg en 150mg, respectievelijk) versus 61,7% in de placebogroep (p=ns). Er werden meer SAEs gemeld in de placebo groep dan in beide tralokinumab groepen. Conjunctivitis werd vaker gerapporteerd in de tralokinumab groepen (4,1% en 3,1% in de tralokinumab groepen, 150 mg en 300 mg, respectievelijk) versus de placebo groep (2,1%). De frequentie van huidinfecties en eczema herpeticum was vergelijkbaar in alle groepen. [3]

Na 16 weken werden de patiënten met een goede respons, een IGA score van 0 of 1 en/of een verbetering van $\geq 75\%$ in de EASI score, opnieuw 1:1 gerandomiseerd om elke 2 of 4 weken hun originele dosis (150 of 300) toegediend te krijgen (onderhoudsbehandeling) tot 52

weken. De overige patiënten werden in deze open-labelfase allemaal behandeld met tralokinumab 300mg elke 2 weken tot 52 weken. Patiënten die een onderhoudsbehandeling kregen na 16 weken werden in de open-labelfase geplaatst als er aan specifieke criteria werd voldaan. Na 52 weken bleef de werkzaamheid van tralokinumab behouden bij >50% van de patiënten die in week 16 de/het primaire eindpunt(en) bereikten. In de open-labelfase werd een IGA-score van 0 of 1 en EASI verbetering $\geq 75\%$ bereikt bij respectievelijk 57,8% na 52 weken. Tralokinumab werd goed verdragen en de frequentie van conjunctivitis nam niet toe. [3]

Aanbevelingen

De plaatsbepaling van tralokinumab in de behandeling van adolescenten is binnen de NVDV-richtlijn CE nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in de revisie van het hoofdstuk systemische therapie die naar verwachting in 2024 zal worden gepubliceerd. Aangezien de positie vergelijkbaar is met dupilumab en upadacitinib, beveelt de domeingroep aan om voor tralokinumab dezelfde voorwaarden te hanteren als voor die geneesmiddelen.

Indicatiestelling

Tralokinumab is geïndiceerd voor kinderen met matig-ernstig CE van 12-17 jaar, die onvoldoende respons hebben op intensieve lokale therapie die gepaard is gegaan met goede instructie en begeleiding, of wanneer het niet mogelijk is de lokale therapie af te bouwen naar een veilig onderhoudsschema conform de Leidraad Dermatocorticosteroïden. Dit is de populatie adolescenten die behandeld wordt of in aanmerking komt voor systemische immunosuppressieve/immuno-modulerende therapie. [5]

Start behandeling in expertisecentra

De domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie adviseren indicatiestelling en start van tralokinumab bij adolescenten te beperken tot gespecialiseerde centra met aantoonbare ervaring met de behandeling van adolescenten met ernstig eczeem middels systemische immunosuppressieve/immunomodulerende behandeling.

Registratie in landelijk register

De domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie adviseren om de kinderen, die starten met tralokinumab op te nemen in één van de landelijke registers, te weten BioDay (www.bioday.nl) of TREAT NL (www.treatregister.nl).

Dosering

De aanbevolen dosering van tralokinumab voor adolescenten 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. Dit komt overeen met de dosering voor volwassenen.

Follow up

De vervolgbehandeling vindt bij voorkeur plaats in centra die deelnemen aan een van de bovengenoemde registers.

Monitoring

Vanuit de fabrikant zijn er momenteel geen aanbevelingen over laboratoriummonitoring voorafgaand aan en tijdens de behandeling met tralokinumab [2]. Aangezien er nog weinig lange termijn effectiviteitsdata en veiligheidsdata zijn voor deze jonge groep patiënten is het advies de kinderen intensief te monitoren met betrekking tot klinische scores, symptomen, kwaliteit van leven en bijwerkingen (cave oogklachten [3,6]) conform de richtlijn Constitutioneel Eczeem voor volwassenen van de NVDV en de twee bovengenoemde landelijke registers.

Onderbouwing

CE in de leeftijdsgroep 12-17 jaar is bij het merendeel van de patiënten goed te behandelen met lokale therapie, mits er voldoende tijd en energie geïnvesteerd wordt in voorlichting en begeleiding. Er is een kleine groep kinderen die in aanmerking komt voor systemische immunosuppressieve/immunomodulerende behandeling. [5] Verreweg het grootste deel van deze kinderen wordt momenteel behandeld in een gespecialiseerd centrum waar voldoende ervaring is met het gebruik van orale immunosuppressiva (conventionele middelen en JAK remmers) en biologics bij kinderen en die deelnemen aan één van de eerdere genoemde landelijke registers. Deze expertise is ons inziens noodzakelijk voor het stellen van de indicatie voor tralokinumab en het opstarten van deze behandeling (met aanwezigheid van een dagbehandeling voor kinderen). Mede gezien het feit dat de oogheekundige bijwerkingen ook gerapporteerd zijn in de studies met tralokinumab bij adolescenten met CE is het raadzaam de behandeling ook in de gespecialiseerde centra te laten plaatsvinden waar kinderoogartsen aanwezig zijn. [3,6] Door het opnemen van de kinderen, die behandeld worden met tralokinumab, in één van de landelijke registers (BioDay of TREAT NL) zullen de komende jaren belangrijke effectiviteit- en veiligheidsdata beschikbaar komen.

Literatuur

1. Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy* 2020; 75:54-62
2. Adtralza® (tralokinumab) EU Product Information. LEO Pharma; October 2022.
3. Paller A. Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results of the phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*, e230627. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.0627>
4. ClinicalTrialsRegister.eu. Tralokinumab Monotherapy for Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 6). Identifier: 2017-005143-33.
5. Wollenberg A. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep;36(9):1409-1431. doi: 10.1111/jdv.18345. PMID: 35980214.
6. Blauvelt A. Long-term 2-year safety and efficacy of tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Interim analysis of the ECZTEND open-label extension trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Oct;87(4):815-824. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.019. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35863467.