



NVDV-Standpunt voorschrijven baricitinib bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem

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

Het navolgende standpunt is opgesteld door een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de domeingroep Allergie en eczeem van de NVDV en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE). Het standpunt bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van baricitinib bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem.

ACHTERGROND

Janus kinase (JAK) remmers vormen een nieuwe klasse van zogenaamde 'small molecules' die aangrijpen op verschillende cytokine cascades die betrokken zijn bij diverse inflammatoire aandoeningen. De JAK familie bestaat uit 4 enzymen (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2); remming van één of meer van deze enzymen leidt tot remming van de JAK-STAT-signaleringsroute. Verschillende cytokines die een belangrijke rol spelen bij de pathofysiologie van constitutioneel eczeem (CE), zoals IL-4, IL-13, IL-31, TSLP en IL-22 maken gebruik van de JAK1 signaleringsroute.

Baricitinib moduleert deze signaalroutes door een gedeeltelijke remming van de enzymactiviteit van JAK1 en JAK2, waardoor de fosforylering en activatie van STAT's verminderd wordt. Het effect van *baricitinib* bij CE is onderzocht in 2 identieke monotherapie fase 3 studies (BREEZE 1 en BREEZE 2; in totaal >1200 volwassen CE patiënten). De baricitinib-groepen toonden een dosis-afhankelijk significant effect op de daling van EASI score ten opzichte van de placebogroep na 16 weken behandeling (59,4% in de 4 mg groep; 51,9% in de 2 mg groep; 48,2% in de 1 mg groep ten opzichte van 34,8% in de placebogroep). Significant meer patiënten haalden de eindpunten EASI75 (75% reductie) en daling van 4 punten of meer in NRS jeuk in de baricitinib-groepen vergeleken met de placebogroep. Al na 1 week was er een significante daling van de jeukscore in de hoogste dosis groep ten opzichte van de placebogroep. [1] Het bijwerkingsprofiel was over het algemeen mild; de meest voorkomende bijwerkingen waren nasopharyngitis en hoofdpijn. In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde gerandomiseerde fase 3 studie met 329 volwassen CE patiënten onderzocht men het effect van baricitinib (2 mg en 4 mg) in combinatie met lokale corticosteroiden (TCS) (BREEZE 7). [2] Het percentage dat EASI75 behaalde op week 16 was significant hoger in beide baricitinib-groepen ten opzichte van de placebogroep: 48% in de baricitinib 4 mg +TCS groep, 43% in de baricitinib 2 mg +TCS

groep en 23% in de placebo+TCS groep. Ook behaalde een significant hoger percentage patiënten in beide baricitinib-groepen een daling van 4 punten of meer in de NRS jeuk (44% in de baricitinib 4 mg+TCS groep, 38% in de baricitinib 2 mg+TCS groep, 20% in de placebo+TCS groep). Het bijwerkingenprofiel was over het algemeen mild. Er was 1 patiënt met een longembolie in de 4 mg groep (10 weken na start baricitinib).

In een recent gepubliceerd artikel werd de veiligheid van baricitinib onderzocht in gepoolde data van acht studies (2531 patiënten en 2247 patiënt-jaren ervaring). [3] Deze analyse bevestigde het bekende veiligheidsprofiel van baricitinib.

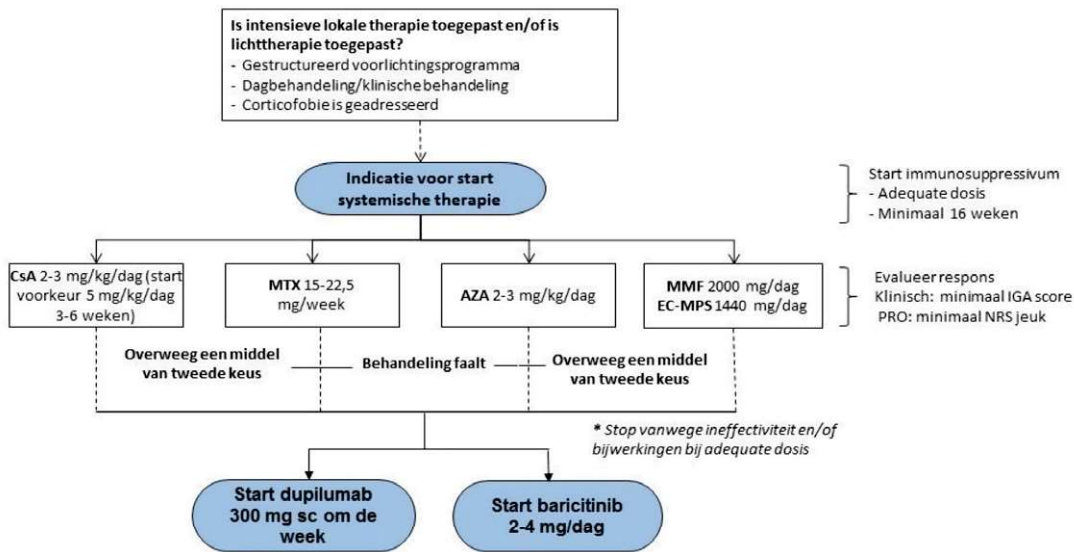
Baricitinib is al enige jaren op de markt voor de behandeling van reumatoïde artritis. Langetermijn van veiligheid van baricitinib werd bevestigd in 10 RA studies in 3770 patiënten met een mediane behandelduur van 4,2 jaar. [4]

Momenteel loopt een long-term extensiestudie met baricitinib in CE (BREEZE-AD3): de data van een interim-analyse zijn in 2020 gepresenteerd op de virtuele EADV en liet geen nieuwe veiligheidssignalen zien. Ook loopt er een studie met baricitinib in combinatie met TCS bij CE patiënten die gefaald hebben op ciclosporine-A (BREEZE-AD4).

Meest voorkomende bijwerkingen: samenvatting

- Zeer vaak (>10%): verhoogd LDL-cholesterol, bovenste luchtweginfecties.
- Vaak (1-10%): herpes zoster, herpes simplex. Urineweginfecties. Pneumonie. Misselijkheid, gastro-enteritis. Huiduitslag. Trombocytose. Verhoogd ALAT.
- Soms (0,1-1%): opzwellen van gezicht, urticaria. Longembolie. Diepe veneuze trombose. Neutropenie. Hypertriglyceridemie. Acne. Gewichtstoename. Verhoogde waarden van ASAT of creatinekinase.

Zie ook: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/baricitinib>



Figuur 1. Aangepast behandel-algoritme systemische therapie bij CE.

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

AANBEVELINGEN

Label/indicatie conform EMA

Baricitinib is per 1 december 2020 beschikbaar als add-on geneesmiddel voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem, die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

De plaatsbepaling van JAK remmers binnen de richtlijn CE is nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in de revisie van het hoofdstuk systemische therapie in 2021/2022. Gezien de vergelijkbare positie van dupilumab (add-on geneesmiddel) adviseert de domeingroep voor baricitinib dezelfde voorwaarden te hanteren (figuur 1).

De volgende vier voorwaarden zijn opgesteld om baricitinib 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 tijdens aparte spreekuren.
2. De dermatoloog heeft ervaring met het voorschrijven en monitoren van minstens twee van de volgende systemische medicatie: ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenalaat mofetil (MMF)/mycofenolzuur (MPA) en dupilumab.
3. Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog evalueert het effect van de behandeling en ligt dit vast 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 orale immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenalaat mofetil/mycofenolzuur) in een afdoende dosis, tenzij

er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

Registratie in landelijk register

De domeingroep Allergie en eczeem adviseert de CE patiënten die starten met baricitinib 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

Baricitinib is verkrijgbaar is 2 mg en 4 mg.

De standaard dosis van baricitinib is 4 mg 1x daags. De werkzaamheid van baricitinib kan worden versterkt als het gegeven wordt in combinatie met lokale corticosteroiden. Stoppen met de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die na 8 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien.

Dosisaanpassing naar 2 mg wordt aanbevolen bij:

- leeftijd ≥ 75 jaar;
- patiënten met chronische of recidiverende infecties;
- creatinineklaring 30-60 ml/minuten. Het gebruik bij een creatinineklaring < 30 ml/min wordt niet aanbevolen.

Een dosis van 2 mg eenmaal daags valt tevens te overwegen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor het afbouwen van de dosering.

Contra-indicaties

- Maligniteiten in de voorgeschiedenis (met uitzondering van NMSC).
- Ernstige en/of chronische infecties.
- Ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen.
- Zwangerschapswens bij vrouw.
- Tijdens het geven van borstvoeding.
- Recente of geplande vaccinatie met levend vaccin.

- Verhoogd risico voor DVT of longembolie (= relatieve contra-indicatie, denk aan hogere leeftijd, immobilisatie bij voorbeeld ten gevolge van operatie, obesitas, voorgeschiedenis DVT of longembolie.

Monitoring

Omdat de JAK remmers nog niet opgenomen zijn in de landelijke richtlijn CE, is er nog geen specifiek monitor-protocol voor patiënten met CE. Op basis van de veiligheidsformatie uit studies bij CE en monitor-protocollen bij RA heeft de domeingroep het volgende monitor-protocol opgesteld voor baricitinib:

Opmerkingen bij laboratorium monitoring:

- De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met een absolute lymfocytentelling (ALC) van minder dan $0,5 \times 10^9$ cellen/l, een absolute neutrofielentelling (ANC) van minder dan 1×10^9 cellen/l of met een hemoglobinewaarde van minder dan 5 mmol/l. De behandeling kan worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn.
- *Creatinefosfokinase (CK)*: In gecontroleerde onderzoeken bij CE die tot 16 weken duurden, kwamen verhogingen van CK vaak voor en traden op bij 3,3%, 2,5% en 1,9% van de patiënten behandeld met respectievelijk 4 mg, baricitinib 2 mg en placebo. Bij alle indicaties waren de meeste gevallen van voorbijgaande aard en de behandeling hoefde niet te worden gestopt.
- *Trombocytose* In gecontroleerde studies bij CE die tot 16 weken duurden, traden stijgingen van de aantallen trombocyten tot boven 600×10^9 cellen/l op bij 0,6% van de patiënten behandeld met baricitinib 4 mg en 0% van de patiënten behandeld met placebo. Er werd geen verband waargeno-

men tussen een verhoogde trombocytentelling en bijwerkingen van trombotische aard.

Advies vaccinaties

Tijdens behandeling geen vaccins met levend-verzwakte virussen toedienen. Voor start behandeling reisanamnese afnemen.

Actieve infectie

Als een infectie optreedt: behandeling tijdelijk staken als standaardbehandeling van de infectie niet effectief is. Behandeling pas hervatten nadat de infectie verdwenen is.

Operatie

Waarschijnlijk verhoogd infectierisico na operatie, behandelbaar dient te overwegen eventueel in overleg met operateur om tijdelijk te stoppen (minimaal 1 week).

Zwangerschap

De JAK/STAT-route blijkt een rol te spelen bij celadhesie en celpolariteit wat van invloed kan zijn op de vroegembryonale ontwikkeling. **Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens 1 week na de behandeling.** Als een patiënte tijdens het gebruik van baricitinib zwanger wordt, moeten zij worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en baricitinib dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Tabel 1.

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhouds- dosering (elke 3-6 mnd)
		4 wkn	8 wkn	12-16 wkn	
IGA en NRS [§]	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek:					
• Hb, leukocyten, trombocyten	x	x	x	x	x
• leukocyten differentiatie	x	x	x	x	x
• ALAT, γ-GT	x	x	x	x	x
• serum creatinine	x	x	x	x	x
• CK	x	x	x	x	x
• Cholesterol en triglyceriden	x			x	jaarlijks
HIV [§]	x				
HBV/HCV [§]	x				
Zwangerschap [§]	x				
TBC screening ^{**}	x				
X-thorax (tenzij <6mnd geleden)	x				
Grenswaarden: Leukocyten $<3,0 \times 10^9/L$; Trombocyten $<100 \times 10^12/L$; ALAT en/of γ-GT $>2 \times$ de bovengrens van normaalwaarde → overleg/verwijzen MDL-arts; Bij stijging van serum creatinine $>130\%$ boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient men de frequentie van controles te intensiveren en eventueel de dosering aan te passen.					

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

§ Uitsluiten (anamnestisch of testen)

** zie FMS richtlijn Tuberculosescreening voorafgaande aan immunosuppressieve medicatie.

Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij dieren duiden erop dat behandeling met baricitinib het potentieel heeft om de vruchtbaarheid van vrouwen tijdens de behandeling te verlagen; bij mannen was geen effect op de spermatogenese.

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). [5]

In de herziene 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.

Baricitinib is de eerste JAK remmer die geregistreerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig CE. De werkzaamheid van baricitinib bij volwassen CE patiënten is uitgebreid onderzocht in grote studies waarbij het middel effectiever bleek dan placebobehandeling. Het klinisch effect wordt duidelijk versterkt door toevoegen van lokale corticosteroiden. Baricitinib is al enkele jaren op de markt voor reumatoïde artritis; de studies bij CE laten geen nieuwe veiligheidssignalen zien. Systemische immunosuppressiva in het algemeen kunnen op lange termijn (huid) maligniteiten ontwikkelen. De follow-up van de beschreven studies is te kort om dat theoretische risico te kunnen detecteren. Dit risico dient meegenomen te worden in de afwegingen bij de keuze voor baricitinib. Er zijn geen data beschikbaar 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 baricitinib een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal bij deze patiëntengroep.

Gezien de vergelijkbare positie als dupilumab (add-on geneesmiddel) adviseren de NVDV (domeingroep Allergie en eczeem) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) baricitinib nevensgeschikt te positioneren

naast dupilumab in het behandel-algoritme voor systemische therapie voor CE. Voor het voorschrijven gelden dus dezelfde voorwaarden als voor dupilumab.

Samen beslissen

Voor het eerst ontstaat er bij CE de situatie dat wanneer lokale therapie inadequaat blijkt te zijn én conventionele systemische therapie (CsA, MTX, AZA en MMF) faalt, er nu keuze is tussen twee nieuwe middelen die vooralsnog nevensgeschikt zijn: dupilumab en baricitinib. In de afweging voor de keuze is het van belang om in het proces van ‘samen beslissen’ de voor- en nadelen (benefits/harms) van beide duidelijk te benoemen, te bezien vanuit de persoonlijke context en voorkeuren van de patiënt en eventuele co-morbiditeiten. 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: 18 december 2020

Datum publicatie NTvDV: nummer 1 (januari) 2021

LITERATUUR

1. Simpson EL, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020 Aug;183(2):242-255.
2. Reich K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* Published online September 30, 2020.
3. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Sep 14.
4. Genovese M. Safety profile of baricitinib in RA up to 8,4 years. Poster presentation EULAR 2020.
5. Simpson EL, de 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