

Standpunt voorschrijven dupilumab bij jonge kinderen (6 maanden tot 6 jaar) met constitutioneel eczeem

Datum vaststelling: 08-05-2023

Domeingroep: Allergie en eczeem en Kinderdermatologie – 02-05-2023

Contactadres: secretariaat@nvdv.nl

Dit standpunt is opgesteld door de domeingroep Kinderdermatologie en de domeingroep Allergie en Eczeem. Het standpunt bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van dupilumab aan kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar met ernstig constitutioneel eczeem (CE).

Achtergrond

Dupilumab, een interleukine (IL)-4R blokker, is de eerste biological die geregistreerd is voor de behandeling van CE. [1]

Dupilumab wordt sinds januari 2018 vergoed voor de behandeling van volwassen CE-patiënten die onvoldoende reageren op lokale therapie en bij therapie falen op ten minste één oraal immunosuppressivum (gebruik minimaal 4 maanden). [2-4] Sinds september 2019 vergoeden zorgverzekeraars het middel voor adolescenten (leeftijd 12-17 jaar) met matig-ernstig CE en sinds november 2020 ook voor kinderen (leeftijd 6-11 jaar) met ernstig CE die onvoldoende effect hebben van intensieve lokale therapie of waarbij het afbouwen van dermatocorticosteroiden naar een veilig onderhoudsschema niet lukt. [3,5,6]

Sinds eind maart 2023 heeft de EMA dupilumab ook goedgekeurd voor de behandeling van jonge kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar met ernstig CE. [7]

Effectiviteitsdata en veiligheid

De goedkeuring van dupilumab voor jonge kinderen is gebaseerd op de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3 trial met dupilumab versus placebo plus laagpotente dermatocorticosteroiden in 197 CE patiënten (6 maanden-<6 jaar). [8]

Patiënten in de dupilumab groep (n=83) kregen iedere 4 weken een subcutane injectie met dupilumab (lichaamsgewicht ≥ 5 -<15 kg: 200 mg; ≥ 15 -<30 kg: 300 mg) en werden 16 weken vervolgd.

Significant meer patiënten in de dupilumab-groep dan in de placebogroep hadden een Investigator's Global Assessment (IGA) 0–1 (respectievelijk 28% en 4%) en Eczema Area and Severity Index (EASI)-75 (respectievelijk 53% en 11%) na 16 weken behandeling.

De algehele prevalentie van bijwerkingen was vergelijkbaar in de dupilumab-groep en de placebogroep (respectievelijk 64% en 74%). De incidentie van conjunctivitis was hoger in de dupilumab-groep dan in de placebogroep (respectievelijk 5% en 0%). Er waren geen

dupilumab-gerelateerde bijwerkingen die ernstig waren of leidden tot stopzetting van de behandeling.

Er werden geen klinisch relevante veranderingen in laboratoriumparameters waargenomen tijdens de eerste 16 weken behandeling met dupilumab plus dermatocorticosteroiden. [9]

Er zijn nog geen langere termijn resultaten bekend over de effectiviteit en veiligheid van de behandeling van jonge kinderen met dupilumab.

Aanbevelingen

Indicatiestelling

Dupilumab is geïndiceerd voor kinderen met ernstig CE van 6 maanden tot 6 jaar die onvoldoende respons hebben op intensieve lokale therapie, die gepaard gaat met goede instructie en begeleiding, of wanneer het niet mogelijk is de lokale therapie af te bouwen naar een veilig onderhoudsschema conform de Leidraad Dermatocorticosteroiden. [10,11]

Gezien het relatief korte ziektebeloop op het moment van indicatiestelling bij deze jonge populatie, is het echter moeilijk te bepalen wanneer er sprake is van onvoldoende respons op intensieve lokale therapie. Bovendien wordt de indicatiestelling bemoeilijkt door het wisselende ziektebeloop van CE, waarbij ongeveer de helft van de patiënten op 6-7 jarige leeftijd remissie bereikt. [12,13] Gezien het korte en veranderende ziektebeloop van CE in deze jonge populatie, en gezien het feit dat dupilumab wordt beschouwd als een lange termijn behandeling, kan de indicatiestelling voor het starten van dupilumab complex zijn. [14]

Behandeling in gespecialiseerde centra

De domeingroepen Kinderdermatologie en Allergie en eczeem adviseren de behandeling met dupilumab bij jonge kinderen met ernstig CE in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar te beperken tot gespecialiseerde centra in een academisch (kinder)ziekenhuis met mogelijkheid voor toediening van de medicatie op een (kinder)dagbehandeling.

Gespecialiseerde centra voor CE behandeling moeten voldoen aan de volgende criteria:

- Dermatoloog met ervaring met de behandeling van jonge kinderen met CE met systemische medicatie, zowel conventionele middelen, als dupilumab (bij de andere leeftijdscategorieën);
- Aanwezigheid van een multidisciplinair team voor kinderen met CE, zoals verpleegkundige begeleiding, (kinder)allergoloog, (kinder)longarts en (kinder)oogarts;
- Pedagogische/psychologische begeleiding bij toediening van medicatie op een (kinder)dagbehandeling.

Registratie in landelijk register

De kennis over de effectiviteit en veiligheid van dupilumab in deze jonge populatie op de lange termijn is schaars. Om meer inzicht te krijgen in deze kennislacunes, en omdat het een kleine groep patiënten betreft, adviseren de domeingroepen Kinderdermatologie en Allergie

en eczeem om de kinderen van 6 mnd tot 6 jaar, die starten met dupilumab, 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 dupilumab voor jonge kinderen is afhankelijk van het lichaamsgewicht 200 mg (≥ 5 -<15 kg) of 300mg (≥ 15 -<30 kg) 1x/4 weken middels subcutane injectie (zonder startdosis).

Monitoring

Aangezien er nog weinig lange termijn effectiviteitsdata en veiligheidsdata beschikbaar zijn voor deze jonge groep patiënten, is het advies laboratorium monitoring uit te voeren en de kinderen intensief te monitoren wat betreft klinische scores, symptomen, kwaliteit van leven en bijwerkingen (cave oogklachten [8,15] en eosinofilie) conform de richtlijn Constitutioneel eczeem voor volwassenen van de NVDV en de twee bovengenoemde landelijke registers.

Onderbouwing

Gespecialiseerde centra met (kinder)dagbehandeling

CE in de leeftijdsgroep 6 maanden tot 6 jaar is bij het merendeel van de patiënten goed te behandelen met lokale therapie, mits de behandelaar voldoende tijd en energie investeert in voorlichting en begeleiding. [16] Er is een hele kleine groep jonge kinderen die in aanmerking komt voor systemische immunosuppressieve/immunomodulerende behandeling. [16] 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 eerder genoemde landelijke registers. Deze expertise is ons inziens noodzakelijk voor het stellen van de indicatie voor dupilumab en het starten van deze behandeling in deze jonge patiëntengroep.

Vanwege het veelvuldig voorkomen van prikangst bij (jonge) kinderen, is het belangrijk dat het centrum beschikt over de mogelijkheid om gespecialiseerde zorg (o.a. psychologische, pedagogische en/of medische ondersteuning) te leveren aan kinderen, zodat prikangst kan worden voorkomen of kan worden gereduceerd. [17] De mogelijkheid van het toedienen van dupilumab op een kinderdagbehandeling, waarbij hulp van (gespecialiseerde) verpleegkundigen, pedagogische en/of educatieve medewerkers geboden kan worden, is noodzakelijk bij het opstarten van dupilumab in deze jonge populatie.

Dit alles maakt dat de zorg voor jonge kinderen met ernstig CE tijdrovend is waardoor deze behandeling zich meer leent voor tertiaire zorg in een gespecialiseerd centrum.

Kennislacunes

Dupilumab blokkeert type 2-inflammatoire pathways, echter is het effect van dupilumab op type-2 geassocieerde comorbiditeiten, zoals eosinofiel astma, allergische rhinitis en voedselallergie, bij kinderen nog onbekend. Daarnaast zijn oogheelkundige bijwerkingen, zoals conjunctivitis, ook gerapporteerd in de trial met dupilumab bij kinderen van 6 maanden tot 6 jaar met CE. [8] Dit maakt dat het belangrijk is deze kinderen multidisciplinair te vervolgen.

Het aantal kinderen van 6 maanden tot 6 jaar dat in aanmerking komt voor behandeling met dupilumab zal naar verwachting klein zijn. Het immuunsysteem van deze groep jonge kinderen is in ontwikkeling en andere atopische ziekten hebben zich vaak nog niet gemanifesteerd. Jonge kinderen zullen bijwerkingen lastiger kunnen aangeven, waardoor deze mogelijk moeilijker te herkennen zijn. Ook weten we nog onvoldoende over het aanpassen van de dosering en het stoppen van behandeling met dupilumab in deze groep.

Daarnaast weten we nog onvoldoende over de werkzaamheid, immunogeniciteit en veiligheid van vaccineren met levend verzwakte vaccins (bijv. het BMR-vaccin) bij kinderen tijdens de behandeling met biologics. Desalniettemin, zijn de huidige gegevens bemoedigend om vaccinaties te bevorderen bij kinderen die worden behandeld met biologics voor chronische ontstekingsziekten. [18,19]

Dit alles maakt het belangrijk om kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar, die met dupilumab worden behandeld voor ernstig CE multidisciplinair te vervolgen en deze behandeling in gespecialiseerde centra te laten plaatsvinden. Door het opnemen van deze kinderen in één van de landelijke registers (BioDay of TREAT NL) zullen de komende jaren belangrijke effectiviteit- en veiligheidsdata beschikbaar komen.

Literatuur

1. Beek LA, Thaçi D, Hamilton ID, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Eng J Med.* 2014 Jul 10;371(2):130-9.
2. Ariëns LFM, Bakker DS, van der Schaft I, et al. Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018 May 11;9(9):159-70.
3. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Beschikbaar via <https://farmacotherapeutischkompas.nl>.
4. Marie-Louise Schuttelaar, Marjolein de Bruin-Weller, Bert Oosting, Rn Tupker, Bernd Arents, Phyllis Spuls. Domeingroep Allergie en eczeem. Standpunt Introductie van dupilumab voor ernstig constitutioneel eczeem (CE).
5. Domeingroep Allergie en eczeem en domeingroep Kinderdermatologie. Standpunt voorschrijven dupilumab bij adolescenten (12-17 jaar) met constitutioneel eczeem. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2020(30);1:56-7.
6. Domeingroep Allergie en eczeem en domeingroep Kinderdermatologie. Standpunt voorschrijven dupilumab bij kinderen (6-11 jaar) met constitutioneel eczeem. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2021(31);2:47-8.
7. Sanofi. Press Release: Dupixent® (dupilumab) approved by European Commission as first and only targeted medicine for children as young as six months old with severe atopic dermatitis. Beschikbaar via <https://www.sanofi.com/en/media->

room/press-releases/2023/2023-03-21-06-00-00-2630956. Geraadpleegd op 23 maart 2023.

8. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, Soong W, Gonzalez ME, Schneider LC, Sidbury R, Lockshin B, Meltzer S, Wang Z, Mannent LP, Amin N, Sun Y, Laws E, Akinlade B, Dillon M, Kosloski MP, Kamal MA, Dubost-Brama A, Patel N, Weinreich DM, Yancopoulos GD, O'Malley JT, Bansal A; participating investigators. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Sep 17;400(10356):908-919.
9. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, Gonzalez ME, Lockshin B, Chen Z, Bansal A, Levit NA, Prescilla R. Laboratory Safety from a Randomized 16-Week Phase III Study of Dupilumab in Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Paediatr Drugs*. 2023 Jan;25(1):67-77.
10. Middelkamp Hup MA, Arents BWM, de Bruin-Wel/er MS, et al. Leidraad Dermatocorticosteroiden. Beschikbaar via <https://lnvdv.nl/storage/app/media/uploaded/jiles/dermatocorticosteroiden-2019.pdf>
11. 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):623-33.
12. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-60.
13. von Kobyletzki L, Svensson Å, Apfelbacher C, et al. Factors that predict remission of infant atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):389-94.
14. de Graaf M, Janmohamed SR, Schuttelaar MLA, et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged ≥ 2 years: a Delphi consensus project mapping expert opinion in Northern Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):2153-65.
15. Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep - Oct;6(5):i778-80.e1.
16. Irvine AD, Jones AP, Beattie P, et al. A randomized controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: the TREATment of severe Atopic eczema Trial (TREAT). *Br J Dermatol*. 2018 Dec;179(6):1297-1306.
17. Sørensen K, Skirbekk H, Kvarstein G, et al. I don't want to think about it: a qualitative study of children (6-18 years) with rheumatic diseases and parents' experiences with regular needle injections at home. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):8.
18. Gertosio C, Licari A, De Silvestri A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of available vaccines in children on biologics: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2022;40(19):2679-95.
19. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):35-47.