

Standpunt voorschrijven dupilumab bij volwassen patiënten met prurigo nodularis

Datum vaststelling: 02-06-2023
Datum

Domeingroep: Allergie en eczeem – 24-05-2023

Contactadres: secretariaat@nvdv.nl

Dit standpunt is tot stand gekomen uit de samenwerking van de domeingroep Allergie en eczeem en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van dupilumab aan volwassen patiënten met matig tot ernstige prurigo nodularis (PN).

Achtergrond

Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal IgG4 antilichaam gericht tegen interleukine (IL)-4 en IL-13, belangrijke drivers van type 2 inflammatie.¹ Dupilumab is reeds beschikbaar voor de behandeling patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) vanaf de leeftijd van 6 jaar, voor patiënten met matig tot ernstig astma vanaf 6 jaar en voor volwassen patiënten met chronische rhinosinusitis met nasale polyposis.² In december 2022 werd dupilumab goedgekeurd door de Europese Commissie (EC) voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige prurigo nodularis (PN). Het besluit van de EC is gebaseerd op twee Fase 3 studies (PRIME en PRIME2, zie figuur 1 en 2), waarin de effectiviteit en veiligheid van dupilumab (300mg, elke 2 weken) wordt vergeleken met placebo bij volwassen patiënten met ongecontroleerde prurigo nodularis.^{3,4}

Effectiviteitsdata en veiligheid

De PRIME en PRIME2 studies zijn dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies waarin respectievelijk 75 en 78 PN patiënten van 18 tot 80 jaar werden behandeld met dupilumab en 76 en 82 patiënten met placebo. Het primaire eindpunt was klinisch relevante verbetering van jeuk ten opzichte van baseline, gemeten door ≥ 4 punten verbetering van de piek jeuk (Worst-Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS)) op respectievelijk 24 en 12 weken. Een significant grotere proportie patiënten in de dupilumab groep behaalde deze reductie van jeuk op 12 weken behandeling (44% en 37%) versus de controle groep (16% en 22%).⁴ Een verdere reductie van jeuk werd gezien op week 24, drie maal zo veel dupilumab patiënten (60% en 58%) behaalden het primaire eindpunt in verhouding tot de placebo groep (18% en 20%).³

Secundaire eindpunten waren onder andere de proportie patiënten met een Investigator's Global Assessment for Prurigo Nodularis-Stage (IGA PN-S) score van 0 (clear) of 1 (almost clear) op 24 weken behandeling. In de dupilumab groep behaalden 48% en 45% een IGA PN-s van 0 of 1, versus 18% en 16% in de controle groep. Tevens lieten beide studies een significante verbetering van secundaire patiënt gerapporteerde uitkomsten zien ten gunste van dupilumab behandeling, waaronder kwaliteit van leven (Dermatology Life Quality Index [DLQI]), reductie in pijn aan de huid (Numerical Rating Scale) en reductie van angst en/of depressieve symptomen (Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]).

Het veiligheidsprofiel van dupilumab was in deze studies vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel voor de reeds vergoede indicaties met een relatief laag percentage conjunctivitis klachten (circa 4% in de dupilumab groepen).

Huidige behandelingsmogelijkheden voor PN

Prurigo nodularis is een subtype van chronische prurigo gekenmerkt door lokaal of gegeneraliseerd aanwezige, hyperkeratotische, crusteuze of geëxcorieerde prurigo papels.⁵ De distributie van de noduli is veelal symmetrisch en delen van het lichaam waar moeilijk gekrabbd kan worden (bijvoorbeeld centraal op de rug) blijven gespaard. De aanwezigheid van ernstige pruritus, prurigo papels en slaapdeprivatie leiden tot een hoge ziektelast en een negatieve impact op kwaliteit van leven.^{6, 7}

Zowel neurologische als immunologische factoren spelen een rol in het ontstaan van de ziekte, de exacte pathogenese blijft echter onduidelijk.^{5, 8} Eczeem, psychiatrische factoren en onderliggend lijden zoals maligniteiten, nier- en leverfalen en humaan immunodeficiëntievirus infectie zijn geassocieerd met het ontwikkelen van PN.^{9, 10} Het aanhoudende krabben leidt tot een defect van de huidbarrière, het vrijkomen van pro-inflammatoire mediators en een verergering en instandhouding van de jeuk; de moeilijk te doorbreken jeuk-krab-cyclus.^{5, 8}

De behandeling van PN blijkt doorgaans een uitdaging. Het heterogene karakter van de ziekte vereist een individuele aanpak per PN patiënt en de ziekte is veelal therapieresistent. Tot 50% van de patiënten heeft een onderliggende, causatieve aandoening en/of constitutioneel eczeem (CE) welke behandeling vereisen.¹¹ De behandeling van PN bestaat vaak uit een combinatie van lokale therapie (o.a. emolliërs, topische corticosteroïden, topische immunomodulators), systemische therapie (o.a. orale immunosuppressiva en systemische neuromodulators), UV therapie en psychosomatische therapie.¹² De systemische therapieën worden off-label voorgeschreven en zijn van beperkte klinische relevantie wegens lage effectiviteit en/of hoge frequentie van bijwerkingen.^{5, 12, 13}

Tabel 1 bevat een overzicht van de effectiviteit van orale immunosuppressiva bij PN, gebaseerd op het expert panel consensus van Elmariah et al (2021) en het systematische review van Quresh et al. (2018).^{13, 14} Bewijs voor het effect van ciclosporine en methotrexaat in de behandeling van PN is schaars en van lage kwaliteit. Twee kleine, gelimiteerde studies laten zien dat ciclosporine (2-5mg/kg/dag) voor een klinische verbetering van prurigo laesies (80-100% verbetering VAS pruritus in 71%, n=14) en patiënt gerapporteerde verbetering van pruritus kan zorgen (geen actieve of nieuwe laesies in 75%, n=8).^{15, 16} Verder wijzen de resultaten van 2 retrospectieve studies er op dat methotrexaat (5-25mg/week) duidelijke verbetering van pruritus en prurigo laesies (redelijke/sterke verbetering patiënt gerapporteerde pruritus in 89% op 3 maanden, n=39) kan geven.^{17, 18}

Voor effectiviteit en bijwerkingen van de meeste andere off-label middelen gebruikt in Nederland: zie tabel 1.

Aanbevelingen

Label/indicatie conform EMA

De Committee for Medical products for Human use (CHMP) heeft een positieve opinie gegeven t.a.v. markt autorisatie van dupilumab als add-on voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige PN, die in aanmerking komen voor systemische therapie. Dupilumab is goedgekeurd door de EMA voor de indicatie PN in december 2022.

Er is momenteel geen Nederlandse richtlijn Prurigo Nodularis waarin de plaatsbepaling van dupilumab opgenomen kan worden.

Indicatie stelling

- Klinische diagnose matig tot ernstige PN (minimaal 20 noduli met bilaterale distributie)
- Ziekte duur > 6 maanden
- NRS jeuk ≥ 7 en/of IGA-PN score ≥ 3 (zie tabel 2)
- Falen op intensieve lokale therapie, evt. in combinatie met lichttherapie
- Falen op minimaal 1 (off label) systemisch middel (orale immunosuppressiva, anti-epileptica, anti-depressiva), ten minste 4 maanden behandeling.
 - Bij co-morbiditeiten en interacties met andere medicatie is het mogelijk te prefereren direct met dupilumab te starten

Dosering

De aanbevolen dosering van dupilumab bij PN is gelijk aan de dosering bij CE: een startdosis van 600 mg subcutane injectie (2 injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg om de 2 weken.

Verslaglegging en Follow up

Voor start

- Is er sprake van PN o.b.v. constitutioneel eczeem?
- Is er sprake van onderliggende (systeem)ziekte? Overweeg oriënterend laboratorium onderzoek.
- NRS jeuk en NRS slaapstoornis (evt DLQI)
- Aantal en lokalisatie noduli
- Ernst indicatie
 - IGA ernst PN (0-4 – clear t/m severe)

Vervolg

- NRS jeuk en NRS slaapstoornis (evt DLQI)
- Ernst indicatie
 - IGA ernst PN (0-4 – clear t/m severe)

Het is niet nodig om laboratorium monitoring uit te voeren voorafgaand aan en tijdens dupilumab behandeling

Onderbouwing

PN is een zeer invaliderende ziekte met grote impact op de kwaliteit van leven. Een groot deel van deze patiënten heeft PN op basis van constitutioneel eczeem (CE) en kan worden behandeld middels het behandelalgoritme CE (zie hiervoor eerdere standpunten).

Voor start van de behandeling is het belangrijk om eventuele onderliggende oorzaken van PN uit te sluiten middels laboratoriumonderzoek, beeldvormend onderzoek (systeem ziektes) en/of huidbiopt.

Mildere/beperkte vormen van PN kunnen over het algemeen goed behandeld worden met lokale therapie en lichttherapie.

De behandelingsmogelijkheden voor matig tot ernstige PN zijn beperkt en allen off-label. Lichttherapie kan ook effectief zijn bij matig tot ernstige PN, echter er treedt vaak snel een recidief op na staken. Systemische middelen, zoals orale immunosuppressiva, antidepressiva en anti-epileptica hebben een wisselend effect en kunnen bijwerkingen veroorzaken.

Er is binnen de dermatologie al veel ervaring opgedaan met dupilumab bij de behandeling van constitutioneel eczeem; ook lange termijn data uit de dagelijkse praktijk laten zien dat dupilumab een veilig middel is. De meest voorkomende bijwerking, conjunctivitis, lijkt in de PRIME studies bij PN minder vaak voor te komen dan bij patiënten met constitutioneel eczeem die met dupilumab behandeld worden.

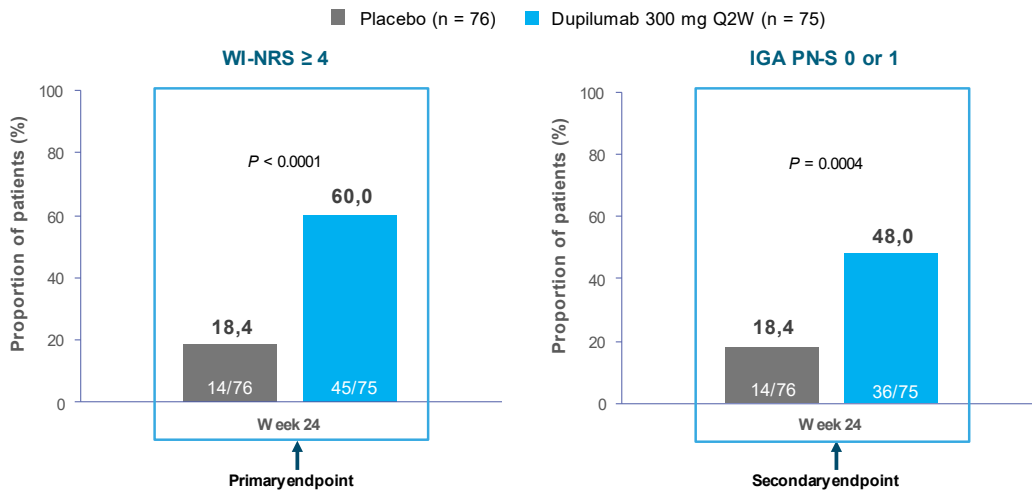
Literatuur

1. Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*. 2020 May;75(5):1188-1204.
2. European Medicines Agency (EMA). (2022) Dupixent. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
3. Clinical Sciences & Operations Sanofi. (2019, December 12 – 2022, February 3). Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable (LIBERTY-PN PRIME). Identifier: NCT04183335. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183335>
4. Clinical Sciences & Operations Sanofi. (2020, January 16 – 2021, November 22). Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable (PRIME2). Identifier: NCT04202679. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202679>
5. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, et al; EADV Task Force Pruritus group members. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul;32(7):1059-1065.
6. Brenaut E, Halvorsen JA, Dalgard FJ, et al. The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33(1):157-162
7. Zeidler C, Pereira MP, Dugas M, et al. The burden in chronic prurigo: patients with chronic prurigo suffer more than patients with chronic pruritus on non-lesional skin: A comparative, retrospective, explorative statistical analysis of 4,484 patients in a real-world cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Mar;35(3):738-743.
8. Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of Prurigo nodularis--'Super-Itch' in exploration. *Eur J Pain*. 2016 Jan;20(1):37-40.
9. Boozalis E, Tang O, Patel S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Oct;79(4):714-719.e3.
10. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, et al. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 May;27(5):550-7.
11. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, et al. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol*. 2018 Feb 7;98(2):173-179.
12. Ständer S, Pereira MP, Berger T, et al. (2020). IFSI-Guideline on Chronic Prurigo including Prurigo nodularis. *ITCH*, 5(4), 1-13. [e42].
13. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, et al. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar;80(3):756-764.
14. Elmariah S, Kim B, Berger T, Chisolm S, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar;84(3):747-760.
15. Siepmann D, Luger TA, Ständer S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008 Nov;6(11):941-6.
16. Wiznia LE, Callahan SW, Cohen DE, et al. Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1209-1211.
17. Spring P, Gschwind I, Gilliet M. Prurigo nodularis: retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Jun;39(4):468-73.
18. Klejtman T, Beylot-Barry M, Joly P, et al. Treatment of prurigo with methotrexate: a multicentre retrospective study of 39 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar;32(3):437-440.

Figuur 1: PRIME study

Proportion of patients with ≥ 4 -point improvement in WI-NRS or achieving IGA PN -S 0 or 1 at Week 24

10

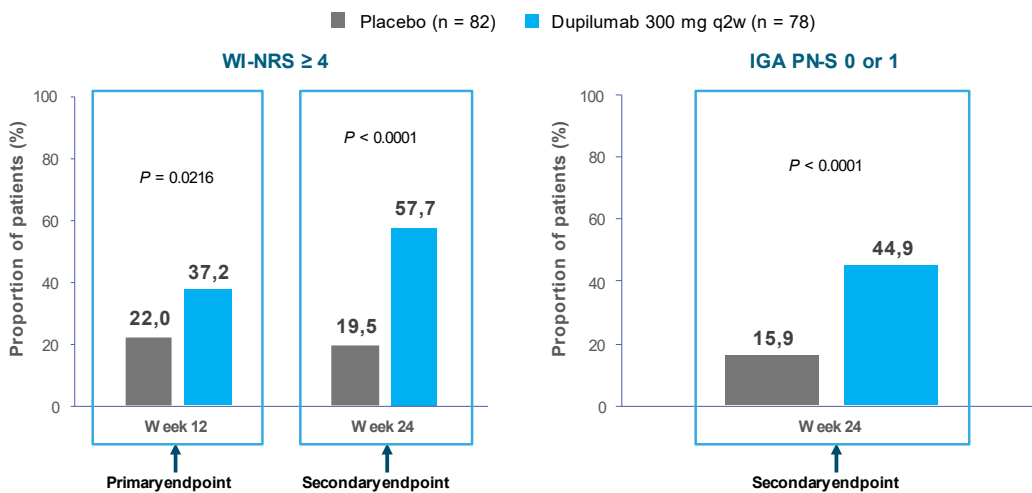


IGA PNS, Investigator's Global Assessment for Prurigo Nodulosa; Q2W, every 2 weeks; WRS, Worst Itch Numerical Rating Scale.

Figuur 2: PRIME-2 study

Proportion of patients with ≥ 4 -point improvement in WI-NRS and IGA PN-S 0 or 1

9



These results were confirmed by a second positive pivotal trial in PN, PRIME (NCT04183335), that will be presented at a future meeting

Key inclusion criteria

- Aged ≥ 18 to 80 years
- PN diagnosis for ≥ 3 months
- Average WI-NRS score ≥ 7 in the 7 days prior to Day 1 (daily assessed)
- ≥ 20 PN lesions at screening and Day 1
- History of failing a 2-week course of medium-to-superpotent TCS, or TCS not medically advisable

Tabel 1. Effect en bijwerkingen van meest gebruikte systemische middelen bij PN

Therapie	Studie	Effect	Bijwerkingen	LOE
<i>Orale immuno-suppressiva</i>				
Ciclosporine microemulsie 3-5 mg/kg/d ¹⁵	Case series, n=14	Zeer goede respons (80-100% VAS pruritus reductie) in 71%, goede respons (40-70%) in 21%, geen/matige respons (0-30%) in 7%	Nier- en leverfunctiestoornissen, hypertrichose, tandvleeshyperplasie, maag-darmstoornissen, hypertensie, reversibele verhoging serum lipiden, gewichtstoename	4
Ciclosporine 2-4 mg/kg/d ¹⁶	Retrospectief, n=8	Remissie (geen actieve of nieuwe laesies) in 75%, verbetering in 13%	Migraine, misselijkheid, hypertensie, duizeligheid, wazig zicht, keratoacanthoom, hypercholesterolemie, folliculitis	4
Methotrexate 7.5-20 mg/wk ¹⁷	Retrospectief cohort, n=13	Remissie of duidelijke verbetering (>75% verbetering in zowel PNRS en PNASI) in 77%	Moehaid, misselijkheid, verhoogde leverenzymen	4
Methotrexate 5-25 mg/wk ¹⁸	Retrospectief, n=39	Redelijk/sterk verbeterde patiënt gerapporteerde pruritus in 89%, 91% en 89% op respectievelijk 3, 6 en 12 maanden	Verhoogde transaminasen, anemie, misselijkheid	4
Azathioprine ¹⁹	Case report, n=2	Reducering pruritus en prurigo laesies	Misselijkheid, diarree, maagpijn	5
<i>Neurologische medicatie</i>				
Amitriptyline ²⁰ (TCA)	Open-label, ongecontroleerd, n=17	Respons in 82%, terugval <7 mnd in 5 ptn	Verminderde concentratie	2b
Aprepitant ²¹ (NK1 receptor antagonist)	Open-label, ongecontroleerd, n=13	Significante reductie gemiddelde VAS pruritus	Misselijkheid, vertigo, slaperigheid	2b
Gabapentine ²² (anti-epilepticum)	Case report, n=1	Volledig herstel van pruritus en pruritus papels	Slaperigheid	5
Naltrexon ²³ (opioid receptor antagonist)	Observationeel, n=4	Reductie VAS pruritus op mnd 2	Slapeloosheid, vermoeidheid	4
Naltrexon ²⁴	Open-label, ongecontroleerd, n=17	100% pruritus reductie in 47%, 50-70% reductie in 24%, 10-30% in 18% en geen reductie in 24%	Tachyphylaxis, misselijkheid, vermoeidheid en duizeligheid	2b
Paroxetine ²⁵ (SSRI)	Open-label, prospectief proof-of-concept, n=50	Volledige genezing laesies in 28%, gedeeltelijke genezing laesies in 34%	Vermoeidheid, vertigo, misselijkheid, slaperigheid, gastro-intestinale pijnklachten	2b
Thalidomide ²⁶	Open-label, ongecontroleerd, n=8 (HIV en PN)	100% had >50% reductie VAS pruritus, 7/8 ptn had >50% reductie van PN laesies (via aangepast PASI gemeten)	Perifere neuropathie	2b
Thalidomide ²⁷	Retrospectief, n= 42	Verbetering huidbeeld in 76%: remissie, n = 1; sterke verbetering, n = 5; enige	Neuropathie, sederend effect, duizeligheid,	4

		verbetering, n = 20; minimale verbetering, n = 6	huiduitslag, depressie, misselijkheid	
<i>Lichttherapie</i>				
UVB 308-nm excimer licht (vs. clobetasol propionate 0.05%) ²⁸	RCT, n=13 (prurigo vorm van CE)	Significante verbetering in PAIS bij zowel UVB als CP op wk 10; significant verschil tussen groepen op wk 14, 22, en 34. Significante reductie van VAS pruritus scores in zowel UVB en CP op wk 10 (geen significant verschil tussen groepen)	Tijdelijke branderigheid, erytheem, vesikels en blaren, hyperpigmentatie	1b
PUVA ± UVB 308-nm excimer licht ²⁹	RCT, n=22	PUVA monotherapie: complete remissie in 55%; gedeeltelijke remissie in 45%. PUVA + UVB: complete remissie in 64%; gedeeltelijke remissie in 27%. Geen significant verschil tussen groepen.	Matig UV erytheem, vesikels en oedeem in sommige noduli (alleen bij combinatietherapie)	1b

CP: clobetasol propionate 0.05%, LOE: level of evidence, mnd: maand(-en), NK: neurokinine, PAIS: Physician Assessment of Individual Signs, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, PN: prurigo nodularis, PNASI: Prurigo Nodularis Area and Severity Index, PNRS: Pruritus Numeric Rating Scale, ptn: patiënten, SSRI: Serotonine reuptake inhibitors, TCA: Tricyclische antidepressiva, VAS: Visual Analogue Scale, wk: weken

Tabel 2: Investigator Global Assessment (IGA) PN

<u>Score</u>	<u>Category</u>	<u>Description</u>
0	Clear	No nodules
1	Almost Clear	Rare palpable pruriginous nodules
2	Mild	Few palpable pruriginous nodules
3	Moderate	Many palpable pruriginous nodules
4	Severe	Abundant palpable pruriginous nodules