

NVDV-Standpunt lebrikizumab bij patiënten ≥ 12 jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem

Domeingroepen: Allergie en eczeem en Kinderdermatologie

Arts-onderzoeker NVDV: Carin Smit

Contactadres: secretariaat@nvdv.nl

Datum vaststelling bestuur NVDV: 8 maart 2024

Deze plaatsbepaling is tot stand gekomen uit de samenwerking van de domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie, en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van lebrikizumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE).

Achtergrond

Lebrikizumab is een IgG4 monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan interleukine-13. Het geneesmiddel neutraliseert de biologische activiteit van IL-13 door blokkering van de interactie met het IL-13R α 1/IL-4R α -receptorcomplex. IL-13 speelt een belangrijke rol bij type II ontstekingen, zoals CE. (Ebglyss: EPAR – product information, 21-11-2023) Op 14 september 2023 is een positieve CHMP opinie aangenomen voor het voorschrijven van dit geneesmiddel aan volwassenen met matige tot ernstig CE (CHMP summary of positive opinion for Ebglyss – 14-09-2023). Voor een specifieke groep patiënten is het gewenst dat er een uitbreiding komt van het behandelarsenaal gezien er tot op heden een beperkt aantal therapeutische opties beschikbaar zijn.

Aanbevelingen

De plaatsbepaling van lebrikizumab binnen de richtlijn CE is nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in een eerstvolgende modulaire herziening van de module systemische therapie. Gezien de vergelijkbare positie als dupilumab en tralokinumab (add-on geneesmiddelen) adviseert de domeingroep voor lebrikizumab dezelfde voorwaarden te hanteren.

Onderstaande voorwaarden zijn opgesteld om lebrikizumab te mogen voorschrijven bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

In principe kan elke dermatoloog lebrikizumab voorschrijven, mits aan de volgende voorwaarden zijn voldaan:

- De zorgverlener dient de diagnose CE te confirmeren, en in het geval van klinische erythrodermie en/of snel progressieve ziekte de diagnose cutaan T-cellymfoom te overwegen.
- Het ziekenhuis/behandelcentrum geeft aantoonbaar instructie en begeleiding bij zalftherapie door verpleegkundigen en/of doktersassistenten tijdens aparte spreekuren.
- 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.
- Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog evalueert het effect van de behandeling en legt dit vast in het dossier.

Onderstaande voorwaarde is als aanvulling op de hierboven genoemde voorwaarden opgesteld om lebrikizumab te mogen voorschrijven bij adolescenten van 12 jaar en ouder:

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

Indicatiestelling

Volwassenen van 18 jaar en ouder: de beroepsgroep beveelt aan om lebrikizumab voor te schrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder met een matige tot ernstige vorm van CE waarbij het eczeem niet goed genoeg onder controle is ondanks optimale zalftherapie én een periode van minimaal 4 maanden behandeling met een of meer orale immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur) in een afdoende dosis, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

Adolescenten van 12 jaar en ouder: de beroepsgroep beveelt aan om lebrikizumab voor te schrijven bij patiënten van 12 jaar en ouder met een matige tot ernstige vorm van CE waarbij het eczeem niet goed genoeg onder controle is ondanks intensieve lokale therapie die gepaard is gegaan met goede instructie en begeleiding

Dosering

De aanbevolen dosis lebrikizumab is 500 mg (twee injecties van 250 mg) in zowel week 0 als week 2, gevolgd door 250 mg om de week subcutaan toegediend tot week 16.

Er moet worden overwogen om de behandeling stop te zetten bij patiënten die na 16 weken behandeling geen klinische respons hebben vertoond. Sommige patiënten met een initiële gedeeltelijke respons kunnen verder verbeteren door de behandeling om de week voort te zetten tot week 24.

Zodra klinische respons is bereikt, is de aanbevolen onderhoudsdosis lebrikizumab 250 mg elke vier weken.

Registratie in landelijkregister

De beroepsgroep beveelt aan om, waar mogelijk, patiënten in een landelijke database, zoals BioDay (www.BioDay.nl) of TREAT (www.treatregister.nl).

Onderbouwing

CE is een veel voorkomende chronische inflammatoire hui-daandoening 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. Er is een klein percentage CE-patiënten waarbij het eczeem niet voldoende onder controle is met lokale therapie. Voor deze groep patiënten kan systemische therapie een goede optie zijn.

Lebrikizumab is de derde biological dat geregistreerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig CE. De werkzaamheid van lebrikizumab bij CE-patiënten van 12 jaar en ouder is uitgebreid onderzocht in grote studies waarbij het middel effectiever is gebleken dan placebobehandeling. Het bijwerkingsprofiel is relatief mild. Er zijn geen data 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 lebrikizumab een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal bij deze patiëntengroep.

Gelet op de vergelijkbare positie met dupilumab en tralokinumab (biologicals geregistreerd voor CE) adviseert de beroepsgroep lebrikizumab nevensgeschikt te positioneren naast dupilumab en tralokinumab in het behandelalgoritme voor systemische therapie voor CE. Voor het voorschrijven gelden dus dezelfde voorwaarden als voor dupilumab en tralokinumab.

Effectiviteit en veiligheid

De positieve CHMP opinie is gebaseerd op twee identieke multicenter dubbel geblindeerde placebo gecontroleerde fase III studies (ADvocate1 NCT04146363, ADvocate2 NCT04178967) die zijn uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid van lebrikizumab bij adolescenten ≥ 12 jaar en volwassenen met matig tot ernstig CE. (Silverberg 2023, Blauvelt 2023)

Adolescenten ≥ 12 jaar (≥ 40 kg) en volwassenen ≥ 18 jaar werden geïnccludeerd wanneer zij matig tot ernstig CE hadden met een EASI score van ten minste 16 (range 0-72), een IGA van ten minste 3 (0= geen huidafwijkingen tot 4= ernstige ziekte), een aangedaan huidoppervlak van ten minste 10% en chronisch CE voor ten minste 1 jaar waarbij topicale therapie onvoldoende werkzaam bleek of niet mogelijk was.

De patiënten werden 2:1 gerandomiseerd in de lebrikizumab 250 mg groep (met 500 mg oplaaddosis in week 0 en week 2) of de placebogroep, beide elke 2 weken subcutaan toegediend voor 16 weken. Tot en met week 16 werd er in principe geen andere therapie toegepast tenzij het als noodmedicatie ingezet diende te worden. Wanneer andere systemische therapie geïndiceerd was, werd de therapie middels lebrikizumab gestaakt.

De patiënten die na de 16^e week een goede respons hadden (gedefinieerd als een IGA score van 0 of 1 met een reductie van ≥ 2 punten of een verbetering van de EASI score van 75%, zonder het gebruik van noodmedicatie) werden opnieuw gerandomiseerd in de lebrikizumab elke 2 weken of elke 4 weken groep, of placebogroep tot en met week 52.

Uitkomstmaten week 0-16 (Silverberg, 2023)

De primaire uitkomstmaat was een IGA van 0 of 1 met een reductie van ≥ 2 punten. De secundaire uitkomstmaten waren onder andere een EASI-75 respons, EASI-90 respons, reductie van ≥ 4 punten op de NRS, reductie van ≥ 2 punten op de Sleep-Loss Scale.

Effectiviteitsdata week 0-16 (Silverberg, 2023)

In ADvocate1 werd de primaire uitkomstmaat behaald in 43,1% van de 283 patiënten in de lebrikizumab groep en in 12,7% van de 141 patiënten in de placebogroep ($p < 0,001$). Een EASI-75 respons werd gezien in respectievelijk 58,8% en 16,2% van de patiënten ($p < 0,001$).

In ADvocate2 werd de primaire uitkomstmaat behaald in 33,2% van de 281 patiënten in de lebrikizumab groep en in 10,8% van de 146 patiënten in de placebogroep ($p < 0,001$). Een EASI-75 respons werd gezien in respectievelijk 52,1% en 18,1% van de patiënten ($p < 0,001$).

In beide trials werd een verbetering gezien in de jeuk een slaap meetinstrumenten.

Veiligheidsdata week 0-16 (Silverberg, 2023)

In ADvocate1 werd bij 7,4% van de patiënten in de lebrikizumab groep conjunctivitis gerapporteerd ten opzichte van 2,8% in de placebogroep.

In ADvocate2 werd bij 7,5% van de patiënten in de lebrikizumab groep conjunctivitis gerapporteerd ten opzichte van 2,1% in de placebogroep.

De ernst van de conjunctivitis was gemiddeld genomen mild tot matig. Één patiënt in de ADvocate 2 trial staakte de therapie vroegtijdig in verband met deze bijwerking en één patiënt in verband met het optreden van keratitis.

Uitkomstmaten week 16-52 (Blauvelt, 2023)

De primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten dat een EASI-75 behield tot aan week 52. De secundaire uitkomstmaat was het aantal patiënten dat een IGA van 0 of 1 met een reductie van ≥ 2 punten behield. De tertiaire uitkomstmaten waren onder andere het aantal patiënten dat een reductie van ≥ 4 punten op de NRS behield, en het percentage verschil in EASI van start tot eind.

Effectiviteitsdata week 16-52 en 0-52 (Blauvelt, 2023)

157 patiënten (55,5%) in ADvocate1 en 134 patiënten (47,7%) in ADvocate2 die lebrikizumab elke 2 weken kregen toegediend tot aan week 16 behaalden een goede respons zoals gedefinieerd in het protocol. Zij werden opnieuw gerandomiseerd (2:2:1 lebrikizumab elke twee weken of elke 4 weken, of placebo (withdrawal arm)).

Na 52 weken behield 71,2% van de patiënten in de lebrikizumab elke twee weken groep, 76,9% van de patiënten in de lebrikizumab elke vier weken groep en 47,9% van de patiënten in de placebogroep (withdrawal arm) een IGA van 0 of 1 met een reductie van ≥ 2 punten. Na 52 weken werd een EASI-75 respons behouden door 78,4% van de patiënten behandeld met lebrikizumab elke twee weken, 81,7% van de patiënten behandeld met lebrikizumab elke vier weken en 66,4% van de patiënten in de placebogroep. Een EASI-90 respons werd respectievelijk gerapporteerd in 64,0%, 66,4% en 41,9% van de patiënten. Het percentage patiënten dat een reductie van ≥ 4 punten op de NRS rapporteerde was respectievelijk 84,6%, 84,7% en 66,3%. Ten opzichte van de start van de behandeling op week 0, was het gemiddelde verschil in EASI respectievelijk $-78,6\%$, $-84,4\%$ en $-67,6\%$ na 52 weken.

Bij 14,0% van de patiënten in de ADvocate1 trial en bij 16,4% in de ADvocate2 trial was noodmedicatie geïndiceerd.

Veiligheidsdata week 0-52 (Blauvelt, 2023)

De meest voorkomende adverse events die werden toegeschreven aan de behandeling over de gehele behandelduur van 0-52 weken waren CE (8,9%), conjunctivitis (8,2%), nasopharyngitis (8,2%) en allergische conjunctivitis (6,0%). Een herpes infectie werd bij 5,0% van de patiënten gezien.

Er werden geen klinisch significante laboratoriumafwijkingen waargenomen.

Conclusie (GRADE)

Lebrikizumab 250 mg elke 2 weken vs. lebrikizumab 250 mg elke 4 weken vs. placebo

Hoog	<p>Uitkomstmaat: effectiviteit (IGA)</p> <p>Lebrikizumab geeft een grotere proportie patiënten die een IGA 0/1 respons met een reductie van ≥ 2 punten behaalt in vergelijking tot placebo.</p> <p><i>Silverberg 2023, Blauvelt 2023</i></p>
Hoog	<p>Uitkomstmaat: effectiviteit (EASI-75)</p> <p>Lebrikizumab geeft een grotere proportie patiënten die EASI-75 behaalt in vergelijking tot placebo.</p> <p><i>Silverberg 2023, Blauvelt 2023</i></p>
Hoog	<p>Uitkomstmaat: effectiviteit (NRS)</p> <p>Lebrikizumab geeft een grotere proportie patiënten die een reductie van ≥ 4 punten op de NRS behaalt in vergelijking tot placebo.</p> <p><i>Silverberg 2023, Blauvelt 2023</i></p>
Hoog	<p>Uitkomstmaat: effectiviteit (verandering van EASI-score t.o.v. baseline)</p> <p>Lebrikizumab geeft een grotere reductie van EASI-score t.o.v. baseline in vergelijking tot placebo.</p> <p><i>Blauvelt 2023</i></p>
Hoog	<p>Uitkomstmaat: effectiviteit (Sleep-Loss Scale)</p> <p>Lebrikizumab geeft een grotere proportie patiënten die een reductie van ≥ 2 punten op de Sleep-Loss Scale behaalt in vergelijking tot placebo.</p> <p><i>Silverberg 2023</i></p>
Redelijk	<p>Uitkomstmaat: veiligheid (t/m 52 weken)</p> <p>Lebrikizumab is waarschijnlijk veilig.</p> <p><i>Silverberg 2023, Blauvelt 2023</i></p>

Referenties

- Blauvelt, A., Thyssen, J. P., Guttman-Yassky, E., Bieber, T., Serra-Baldrich, E., Simpson, E., Rosmarin, D., Elmaraghy, H., Meskimen, E., Natalie, C. R., Liu, Z., Xu, C., Pierce, E., Morgan-Cox, M., Garcia Gil, E., & Silverberg, J. I. (2023). Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *The British journal of dermatology*, 188(6), 740–748. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad022>
- CHMP summary of positive opinion for Ebglyss – 14-09-2023 – Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-ebglyss_en.pdf
- Ebglyss: EPAR – product information, versie 21 november 2023, beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_en.pdf
- Silverberg, J. I., Guttman-Yassky, E., Thaçi, D., Irvine, A. D., Stein Gold, L., Blauvelt, A., Simpson, E. L., Chu, C. Y., Liu, Z., Gontijo Lima, R., Pillai, S. G., Seneschal, J., & ADvocate1 and ADvocate2 Investigators (2023). Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine*, 388(12), 1080–1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206714>