



NVDV-Standpunt abrocitinib bij volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem

Domeingroep Allergie en eczeem, mede namens de VMCE

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

ACHTERGROND

Abrocitinib is een selectieve Janus Kinase 1-remmer (JAK1-remmer) en is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 18 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) die niet adequaat reageren op lokale therapie. CE is een veel voorkomende, chronische inflammatoire huidziekte geassocieerd met jeuk, pijn, slaapstoornissen, angst en depressie. Abrocitinib remt via de JAK-STAT-route de signalering van onder andere interleukine-4 (IL-4) en interleukine-13 (IL-13). Deze cytokines spelen een centrale rol in de pathogenese van CE.

VEILIGHEID EN EFFECTIVITEITSDATA

De werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib als monotherapie en in combinatie met actieve lokale therapie werden gedurende 12-16 weken onderzocht bij 1.616 patiënten in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (MONO-1, MONO-2 en COMPARE). [1-3] Daarnaast werden de werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib als monotherapie gedurende 52 weken (met de optie van noodbehandeling voor patiënten met exacerbaties) geëvalueerd bij 1.233 patiënten in een dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met inductiefase en 'randomised withdrawal'-opzet (REGIMEN), [4] en gedurende twaalf weken bij 285 adolescenten in combinatie met emolliëns en lokale, actieve therapie (TEEN). [5]

De patiënten in deze vijf onderzoeken waren 12 jaar en ouder en hadden in de uitgangssituatie vóór randomisatie matig tot ernstig constitutioneel eczeem, vastgesteld met een IGA-score (Investigator's Global Assessment) ≥ 3 , EASI-score (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 , aangedane BSA (Body Surface Area) $\geq 10\%$ en PP-NRS-score (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) ≥ 4 .

Klinische respons

Onderzoeken met 12 weken monotherapie (MONO-1, MONO-2) en 16 weken combinatietherapie (COMPARE)

Een significant grotere proportie patiënten met eenmaal daags 100 mg of 200 mg abrocitinib bereikte beide primaire

eindpunten IGA 0 of 1 en/of EASI75, vergeleken met placebo, in week 12 of week 16. Een significant grotere proportie patiënten met eenmaal daags 100 mg of 200 mg abrocitinib bereikte een verbetering van de PP-NRS met ten minste 4 punten, vergeleken met placebo. In beide onderzoeken met monotherapie (MONO-1 en MONO-2) en in het onderzoek met combinatietherapie (COMPARE) verbeterde abrocitinib na 12 weken significant voor de patiënt gerapporteerde uitkomsten. [1-3] In de COMPARE-studie bleek 200 mg abrocitinib superieur ten opzichte van dupilumab in week 2 voor de proportie patiënten die een verbetering van de PP-NRS met ten minste 4 punten bereikte. Voor de overige eindpunten en meetmomenten werd er geen significant verschil gezien tussen abrocitinib en dupilumab, maar daar was de studie ook niet voor bedoeld. [3]

'Randomised withdrawal'-onderzoek met open-label inductiefase (REGIMEN)

In de REGIMEN-studie startten deelnemers een open-label behandeling met 200 mg abrocitinib gedurende 12 weken. [4] De patiënten aangeduid als responders (798 van de 1233), werden op week 12 gerandomiseerd naar 200 mg of 100 mg abrocitinib of placebo, en gevolgd gedurende 40 weken. De kans op een exacerbatie was 81,1% (placebo), 57,4% (100 mg) en 19,1% (200 mg). Driehonderdeenenvijftig patiënten in deze studie, van wie 16,2% 200 mg, 39,2% 100 mg en 76,4% placebo kreeg, behoeften noodmedicatie bestaande uit 200 mg abrocitinib in combinatie met lokale behandeling.

Adolescenten-studie (TEEN)

De TEEN-studie includeerde 285 adolescenten (gemiddelde leeftijd 15 jaar) met matig tot ernstig constitutioneel eczeem en duurde 12 weken. [5] Substantieel meer deelnemers die abrocitinib gebruikten (200 mg of 100 mg) in combinatie met lokale behandeling bereikten EASI75 in vergelijking met placebo met lokale behandeling (72,0%, 68,5% en 41,5%, respectievelijk) en een PP-NRS4 (55,4%, 52,6% en 29,8%).

Werkzaamheid op lange termijn

Van de patiënten die na 12 weken behandeling een respons bereikten en werden opgenomen in de EXTEND-studie, behielden de meeste patiënten hun respons in week 48 van cumulatieve behandeling voor beide doses abrocitinib (60% en 70% voor IGA 0/1-respons, 79% en 87% voor EASI75 en 62% en 83% voor PP-NRS4) met respectievelijk 100 mg en 200 mg. [6]

MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN

De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (15,1%), hoofdpijn (7,9%), acne (4,8%), herpes simplex (4,2%), verhoogd serum creatine-kinase (CK) (3,8%), braken (3,5%), duizeligheid (3,4%) en bovenbuikpijn (2,2%). [7,8] De meest frequente ernstige bijwerkingen waren infecties (0,3%). [7,8]

Infecties

In een periode van 16 weken zijn infecties gemeld bij 27,4% van de met placebo behandelde patiënten, bij 34,9% en 34,8% van de met respectievelijk 100 mg en 200 mg abrocitinib behandelde patiënten. [7,8] De percentages patiënten die infectie-gerelateerde bijwerkingen meldden in de groepen met 200 mg en 100 mg, vergeleken met placebo, waren: herpes simplex (4,2% en 2,8% versus 1,4%), herpes zoster (1,2% en 0,6% versus 0%), pneumonie (0,1% en 0,1% versus 0%). Het incidentiepercentage van herpes zoster bij patiënten van 65 jaar en ouder (7,40 per 100 patiëntjaren) was hoger dan dat van patiënten van 18-65 jaar (3,44 per 100 patiëntjaren) en jonger dan 18 jaar (2,12 per 100 patiëntjaren).

Laboratorium afwijkingen

Gemeld zijn trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/L$; 0,1% abrocitinib 200 mg), lymfopenie ($< 0,5 \times 10^9/L$; 0,3% abrocitinib 200 mg), stijging CK (1,8% en 3,8% bij abrocitinib 100 mg en 200 mg). Ook dosisafhankelijke stijgingen van LDL, HDL en totaal cholesterol werden gerapporteerd ten opzichte van placebo. [7,8]

Sterke en zwakke punten

De besproken studies naar abrocitinib zijn goed uitgevoerd en verschillen in onderzoeksopzet en uitvoering niet van de andere, nieuwe systemische medicatie bij constitutioneel eczeem. Opvallend is dat er voor jeuk een vergelijking is gedaan met dupilumab. Want wat er in het algemeen nog ontbreekt, zijn vergelijkende studies die duidelijk maken wat de voor- en nadelen zijn van de nieuwe systemische middelen bij constitutioneel eczeem ten opzichte van elkaar. [9] Voorts zijn er nog weinig langere termijn data bekend, behalve de genoemde REGIMEN-studie (52 weken) en de interimanalyse van de EXTEND-studie (48 weken). Van de laatste is de beoogde studieduur minimaal 92 weken (maximaal vijf jaar). [10]

AANBEVELINGEN

Label/indicatie conform EMA

De Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) van het Europees Medicijn Agentschap (EMA) heeft in oktober 2021 een positief advies gegeven ten aanzien van het gebruik van abrocitinib voor de behandeling van patiënten vanaf 18

jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem die in aanmerking komen voor systemische therapie. [11] De Europese Commissie heeft op 10 december 2021 conform dit CHMP-advies een marktautorisatie afgegeven. [8]

Abrocitinib is onderzocht in de populatie van 12 jaar en ouder. De positieve opinie van de CHMP en de verleende marktautorisatie van de Europese Commissie is alleen van toepassing op patiënten van 18 jaar en ouder. Voor de populatie van 12-17 jaar is volgens EMA aanvullende veiligheidsdata benodigd, zoals vermeld in de SmPC van abrocitinib. [8]

Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

De plaatsbepaling van abrocitinib binnen de NVDV-richtlijn CE is nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in de revisie van het hoofdstuk systemische therapie in 2022. Aangezien de positie vergelijkbaar is met dupilumab, baricitinib, tralokinumab en upadacitinib, beveelt de domeingroep aan om voor abrocitinib dezelfde voorwaarden te hanteren als voor die geneesmiddelen (zie figuur 1).

De volgende vier voorwaarden zijn opgesteld om abrocitinib te mogen voorschrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder:

1. Het ziekenhuis/behandelcentrum geeft aantoonbaar instructie en begeleiding bij zelftherapie door verpleegkundigen en/of doktersassistenten via 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).
3. Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog is bereid het effect van de behandeling te volgen en vast te leggen in het dossier.
4. Abrocitinib is geïndiceerd voor patiënten ≥ 18 jaar met matig tot ernstig CE als het eczeem niet goed genoeg onder controle is ondanks optimale zelftherapie én een periode van minimaal 4 maanden behandeling met een of meer conventionele immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur) in een afdoende dosis, tenzij er contra-indicaties zijn of bijwerkingen zijn van deze middelen.

REGISTRATIE IN LANDELIJK REGISTER

De domeingroep Allergie en eczeem adviseert de patiënten die starten met abrocitinib zoveel mogelijk op te nemen in één van de CE-registers, te weten BioDay (www.bioday.nl) of TREAT NL (www.treatregister.nl).

Dosering

De aanbevolen startdosering is eenmaal daags 200 mg.

- Een startdosering van eenmaal daags 100 mg wordt aanbevolen voor patiënten ≥ 65 jaar.
- Bij eGFR < 60 ml/min dient de dosering conform SmPC worden aangepast.
- Tijdens de behandeling kan de dosis worden verlaagd of verhoogd, gebaseerd op verdraagbaarheid en werkzaamheid. De laagste effectieve onderhoudsdosis dient te worden overwogen.
- De maximale dagelijkse dosis is 200 mg.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.
- Actieve ernstige systemische infecties, waaronder tuberculose (tbc).
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Zwangerschap en borstvoeding: vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling en gedurende 1 maand na de laatste dosis abrocitinib.

Dosisaanpassing / voorzorgsmaatregelen

- Een behandeling met abrocitinib dient niet te worden gestart bij patiënten met een trombocytentelling van $<150 \times 10^9/L$, een absolute lymfocytentelling van $<0,5 \times 10^9/L$, een absolute neutrofielentelling van $<1,2 \times 10^9/L$ of bij patiënten met een hemoglobinewaarde $<6,2 \text{ mmol/L}$.
- Stoppen met de behandeling dient te worden overwogen bij patiënten die na 8 weken geen tekenen van therapeutisch voordeel vertonen.
- De behandeling dient gestopt te worden bij patiënten met een hemoglobine $<5 \text{ mmol/L}$, absoluut lymfocyt aantal $<0,5 \times 10^9$ cellen/L, trombocyten aantal $<100 \times 10^9/L$, of een absoluut neutrofielen aantal $<1 \times 10^9$ cellen/L. De behandeling kan (weer) worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn.
- Indien ALAT en/of γ -GT stijgen tot $>2x$ de bovengrens van normaalwaarde, patiënt bespreken of verwijzen naar MDL arts.
- Bij stijging van serum creatinine $>130\%$ boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en eventueel de dosering aangepast te worden.
- Bij patiënten met chronische of recidiverende infecties dient dosisaanpassing of staken overwogen te worden.
- Behandeling met abrocitinib mag niet worden gestart of moet worden onderbroken wanneer een patiënt een ernstige actieve infectie ontwikkelt, en mag weer hervat worden als de infectie onder controle is.
- Wees voorzichtig bij patiënten met verhoogd risico op

diepveneuze trombose (DVT) en longembolie. DVT en longembolie zijn gemeld bij gebruik van JAK-remmers zoals abrocitinib. Risicofactoren voor DVT en longembolie zijn hogere leeftijd, obesitas, een voorgeschiedenis van DVT of longembolie, een grote chirurgische ingreep en langdurige immobilisatie.

Follow-up/monitoring

Abrocitinib is een nieuwe JAK-remmer die, in tegenstelling tot upadacitinib en baricitinib, niet al ingezet werd voor andere inflammatoire aandoeningen. Behalve de richtsnoeren in de SmPC (5) is er derhalve geen vergelijking voor handen. Evenwel, gezien mogelijke klasse-effecten, is soortgelijke monitoring van belang, en daar tevens op geënt.

ZWANGERSCHAP, BORSTVOEDING EN FERTILITEIT

Net zoals andere JAK-remmers kan abrocitinib mogelijk van invloed zijn op de ontwikkeling van het embryo. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten daarom effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens vier weken na de laatste dosis. Als een patiënte tijdens het gebruik van abrocitinib zwanger wordt, dient direct gestopt te worden en moet zij worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus. Er zijn nog onvoldoende gegevens bekend of abrocitinib wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor pasgeboren/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en daarom dient abrocitinib niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Gebaseerd op de bevindingen uit dieronderzoek kan abrocitinib mogelijk leiden tot een tijdelijk verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Dat effect was na 1 maand stoppen verdwenen.

Carcinogenese

Immunomodulerende medicamenten kunnen mogelijk het risico op maligniteiten, inclusief lymfomen, vergroten. De klinische data zijn momenteel nog beperkt. De risico's en voordelen van abrocitinib behandeling dienen overwogen te worden voor het starten van de behandeling bij patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis (anders dan non-mela-

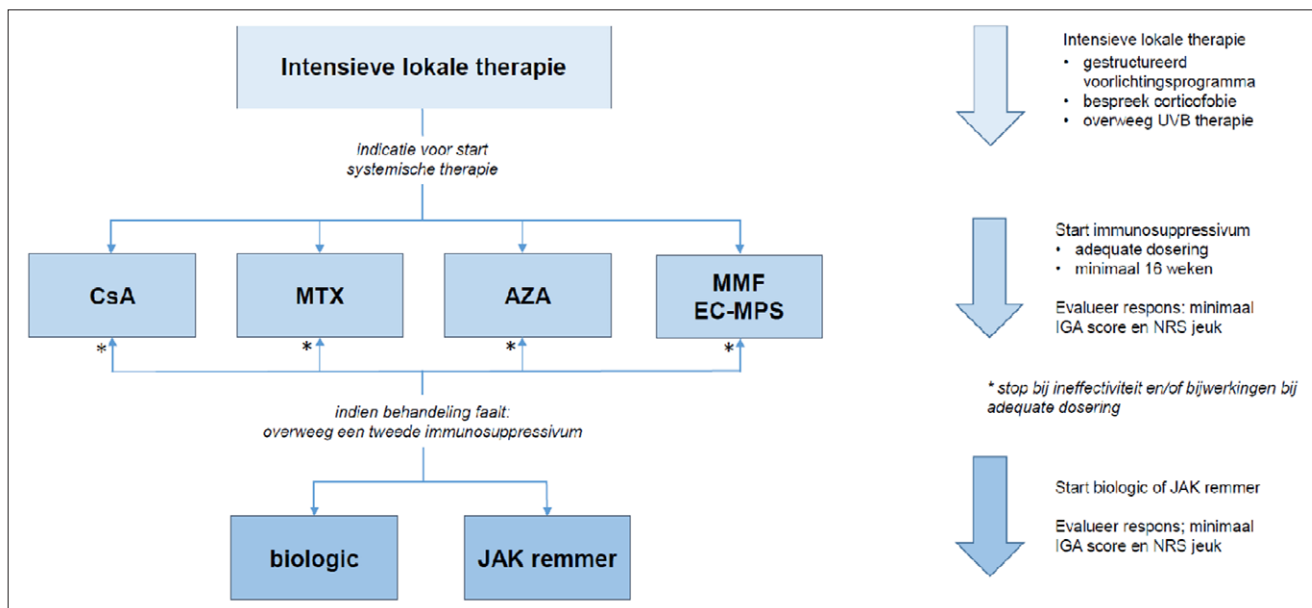
Tabel 1. Monitoringschema

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3-6 mnd)
		4 wk	8 wk	12-16 wk	
IGA en NRS jeuk ^a	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek: • Hb, leukocyten, leuko diff, trombocyten, ALAT, gGT, kreatinine, CK • cholesterol en triglyceriden ^{***}	x	x	x	x	x
HIV [§] , HBV/HCV [§]	x				
Zwangerschap [§]	x				
TB screening ^{**}	x				
X-thorax (tenzij <6 mnd geleden)	x				

^a Aanvullend kunnen EASI, POEM of DLQI gebruikt worden. [§] Op indicatie

^{**} Zie FMS-richtlijn Tuberculosescreening voorafgaande aan immunosuppressieve medicatie.

^{***} Conform SmPC: volg na 4 weken de richtlijnen hyperlipidemie en cardiovasculair risicomanagement indien van toepassing.



Figuur 1. Flowchart systemische behandeling constitutioneel eczeem. Ciclosporine A (start: 4-5 mg/kg/dag 3-6 weken; onderhoud: 2-3 mg/kg/dag); methotrexaat 15-22,5 mg/week; azathioprine 2-3 mg/kg/dag; mycofenolaat mofetil 2000 mg/dag / mycofenolzuur 1440 mg/dag; biologic: dupilumab, tralokinumab; JAK remmer: abrocitinib, baricitinib, upadacitinib.

noma skin cancer (NMSC)). Periodiek onderzoek van de huid wordt daarom aangeraden voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker.

Vaccinaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de reactie op vaccinatie bij patiënten die abrocitinib krijgen. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden tijdens of direct voorafgaand aan behandeling. Vóór aanvang van een behandeling met dit geneesmiddel wordt aanbevolen dat patiënten voldoende gevaccineerd zijn, inclusief een profylactische vaccinatie tegen herpes zoster, overeenkomstig de huidige vaccinatierichtlijnen.

ONDERBOUWING

Constitutioneel eczeem is een veel voorkomende chronische, inflammatoire huidaandoening en treft ongeveer 1-3% van de volwassenen. Het grootste deel van deze 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 Counsel). [12] In de herziene NVDV-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. Inmiddels zijn daar tralokinumab, baricitinib en upadacitinib bijgekomen waarover ook NVDV-standpunten zijn verschenen (zie figuur 1). Gezien de vergelijkbare positie met baricitinib, dupilumab, tralokinumab en upadacitinib, bevelen de NVDV (domein-

groep Allergie en eczeem) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) aan om abrocitinib nevenge-schikt te positioneren naast baricitinib, dupilumab, tralokinumab en upadacitinib in het behandel-algoritme voor systemische therapie voor CE bij volwassenen. Voor het voorschrijven gelden dezelfde voorwaarden als voor baricitinib, dupilumab, tralokinumab en upadacitinib (zie de sectie Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven en figuur 1).

SAMEN BESLISSEN

Met de introductie van abrocitinib zijn er voor volwassen patiënten met CE na het falen van lokale therapie én conventionele systemische therapie (CsA, MTX, AZA en MMF/EC-MPS) vijf nieuwe middelen beschikbaar die vooralsnog nevenge-schikt zijn: abrocitinib, dupilumab, baricitinib, tralokinumab en upadacitinib.

In de afweging voor de keuze van de mogelijke behandeling 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 comorbiditeiten. Over die voor- en nadelen per middel moet in de praktijk bij diverse patiëntengroepen nog meer duidelijkheid ontstaan, liefst gemonitord in de landelijke eczeemregisters BioDay of TREAT NL.

Datum vaststelling: 17 januari 2022

Datum publicatie NTVDV: nummer 3 (maart) 2022

LITERATUUR

1. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 396:255-266.

2. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020; 156:863-873.
3. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021; 384:1101-12.
4. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86:104-112.
5. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: The JADE TEEN randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021; 157:1165-73.
6. Napolitano M, Fabbrocini G, Ruggiero A, et al. The efficacy and safety of abrocitinib as a treatment option for atopic dermatitis: A short report of the clinical data. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:1135-1147.
7. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22:693-707.
8. European Medicines Agency: Abrocitinib - summary of product characteristics (SmPC). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo> (last accessed 19 December 2021).
9. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. A living network meta-analysis for systemic treatments of atopic dermatitis. Available from <https://eczematherapies.com/> (last accessed 5 January 2022).
10. Study to evaluate efficacy and safety of PF-04965842 with or without topical medications in subjects aged 12 years and older with moderate to severe atopic dermatitis (JADE EXTEND)(NCT03422822). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422822> (last accessed 5 January 2022).
11. European Medicines Agency: Abrocitinib - Summary of opinion CHMP. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-cibinqo_en.pdf (last accessed 19 December 2021).
12. Simpson EL, de Bruin-Weller MS, 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; 77:623-633.

CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Allergie en eczeem

E-mail: secretariaat@nvdv.nl