



NVDV-standpunt

Voorschrijven baricitinib bij volwassen patiënten met ernstige alopecia areata

Domeingroep Haren en nagels

Het navolgende standpunt is opgesteld door een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de richtlijncommissie Alopecia areata van de NVDV. Het standpunt bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van baricitinib bij volwassen patiënten met alopecia areata.

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 alopecia areata (AA), zoals interferon gamma en IL-15 maken gebruik van de JAK signaleringsroute. [1] Baricitinib moduleert deze signaalroutes door een gedeeltelijke remming van de enzymactiviteit van JAK1 en JAK2, waardoor de fosforylering en activatie van STATs verminderd wordt.

SAMENVATTING VAN EFFECTIVITEITSDATA VAN BARICITINIB BEHANDELING.

Het effect en de veiligheid van baricitinib bij alopecia areata is onderzocht in één adaptieve fase II/III studie (BRAVE-AA1) en één fase III-studie (BRAVE-AA2). De resultaten werden gezamenlijk gepubliceerd in één publicatie [1]. Het risico op bias was laag: beide studies waren gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies.

Patiënten werden in beide fase III-studies gerandomiseerd naar placebo, 2 mg of 4 mg baricitinib met een onderzoeksperiode van 36 weken. Volwassen vrouwen van 18 tot 70 jaar en volwassen mannen van 18 tot 60 jaar, met een huidige episode van ernstige alopecia areata van langer dan 6 maanden werden geïncludeerd. Ernstig haarverlies werd gedefinieerd als haarverlies dat $\geq 50\%$ van de hoofdhuid omvatte. Patiënten met een huidige episode van langer dan 8 jaar kwamen niet in aanmerking, tenzij er de afgelopen 8 jaar episoden van hernieuwde haargroei waren waargenomen op de aangedane delen van de hoofdhuid.

In beide studies was het primaire eindpunt het percentage patiënten dat in week 36 een SALT-score van ≤ 20 had bereikt (dit staat gelijk aan 80% of meer hoofdhuidbedekking met haar). Beoordeling van het haarverlies van wimpers en wenk-

brauwen werd in beide studies gedaan door een arts middels een 4-puntsschaal (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™). [1]

De studies includeerden gezamenlijk 1200 patiënten (654 patiënten in de BRAVE-AA1 studie en 546 patiënten in BRAVE-AA2 studie). [1] Het percentage patiënten dat na 36 weken een SALT-score had van ≤ 20 waren in de BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2 respectievelijk 38,8% en 35,9% in de 4 mg baricitinib groep, 22,8% en 19,4% in de 2 mg baricitinib groep en 6,2% en 3,3% in de placebogroep. Het verschil in aantal percentage punten tussen de 4 mg baricitinib groep en de placebogroep was 32,6 in de BRAVE-AA1 studie (95% BI 25,6 – 39,5; $p < 0,001$) en tussen 2 mg baricitinib en placebo 16,6 (95% BI 9,5 – 23,8; $p < 0,001$) [1]. In de BRAVE-AA2 studie was dit respectievelijk 32,6 percentage punten (95% BI 25,6-39,6; $p < 0,001$) en 16,1 (95% BI 9,1-23,2; $p < 0,001$) [1].

Voor de secundaire uitkomstmaten werd er een consistente werkzaamheid waargenomen voor baricitinib 4 mg in vergelijking met de placebo. Een significant verschil werd waargenomen (op week 36) bij de volgende uitkomstmaten: de Scalp Assessment PRO score, ClinRO Measure for Eyelash and Eyebrow Hair loss score van 0 of 1 met en verbetering van ≥ 2 punten ten opzichte van baseline, percentage verschil ten opzichte van baseline in SALT score, SALT score ≤ 10 , SALT₉₀ en SALT score ≤ 20 op 24 weken [1].

Het bijwerkingsprofiel was over het algemeen mild-matig. Acne en een verhoogde creatininekinase en cholesterol werden vaker gezien in de baricitinib groep in vergelijking met de placebogroep.

Resultaten na 52 weken

Het voortzetten van de behandeling na 36 weken resulteerde in een verdere toename van het aantal patiënten die terug groei van haar kregen op schedel, wimpers en wenkbrauwen. [4] Het percentage met baricitinib behandelde patiënten dat een SALT score ≤ 20 bereikte, bleef doorstijgen tot 39,0% in

de 4 mg groep en tot 22,6% in de 2 mg groep. [4] Daarnaast werd er een toename gezien in het aantal patiënten dat een SALT score ≤ 10 bereikte na 52 weken. Het percentage met baricitinib behandelde patiënten die een ClinRO Measure for Eyebrow en Eyelash Hair Loss-score van 0 of 1 bereikte nam toe in zowel de 4 mg als de 2 mg groep. [4]

Meest voorkomende bijwerkingen: samenvatting

- Zeer vaak (>10%): verhoogd LDL-cholesterol en bovenste luchtweginfecties.
- Vaak (1-10%): herpes zoster, herpes simplex, urineweginfecties, pneumonie, folliculitis, gastro-enteritis, misselijkheid, buikpijn, hoofdpijn, huiduitslag, acne, trombocytose, verhoogd ALAT en verhoogd creatininefosfokinase.
- Soms (0,1-1%): opzwellen van gezicht, urticaria, longembolie, diepe veneuze trombose, neutropenie, hypertriglyceridemie, gewichtstoename, verhoogd ASAT, diverticulitis.

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

Het navolgende standpunt is opgesteld door vertegenwoordigers van de richtlijncommissie Alopecia areata van de NVDV en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van baricitinib.

AANBEVELINGEN

Label/indicatie conform EMA

Baricitinib is per 1 juli 2022 beschikbaar als geneesmiddel voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstige AA (SALT-score >50), die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

De richtlijn alopecia areata is in ontwikkeling. De plaatsbepaling van JAK remmers zal meegenomen worden in de richtlijn alopecia areata. De volgende voorwaarden zijn opgesteld om baricitinib te mogen voorschrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder:

1. Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog evalueert het effect van de behandeling en legt dit vast in het dossier met fotografische vastlegging en SALT-score.
2. Patiënt heeft matige tot ernstige AA (AA universalis/totalis, SALT ≥ 50).
3. De huidige episode en ziekte-ernst van AA is korter dan 8 jaar.
4. Haar terug groei is onvoldoende* ondanks de inzet van lokale middelen en een of meer orale immunosuppressiva (methotrexaat, ciclosporine, fumaarzuur, prednison oraal of i.m.) gedurende minimaal 6 maanden behandeling in een afdoende dosering, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.
**gedefinieerd als SALT score van ≤ 30 in 6 maanden.*
5. Het gebruik van baricitinib mag na 6 maanden worden voortgezet bij SALT ≤ 30 is, of als er een cosmetisch acceptabele haar terug groei is.
6. Het gebruik van baricitinib mag na 9 maanden worden voortgezet bij SALT ≤ 20 is, of als er een cosmetisch acceptabele haar terug groei is.

Registratie in landelijk register

De domeingroep Haren en nagels adviseert de AA patiënten die starten met baricitinib zoveel mogelijk op te nemen in een landelijk register.

Dosering

Baricitinib is verkrijgbaar in 2 mg en 4 mg. De standaard dosis van baricitinib is 4 mg eenmaal 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 26 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien. Dosisaanpassing naar 2 mg eenmaal daags 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. Het afbouwen, door middel van het verlengen van de interval of het verlagen van de dosering, kan tevens overwogen worden bij het bereik van een SALT <20.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame (hulp)stoffen.
- 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 bijvoorbeeld ten gevolge van operatie, obesitas, voorgeschiedenis DVT of longembolie).

Monitoring

Omdat de JAK remmers nog niet opgenomen zijn in de landelijke richtlijn AA, is er nog geen specifiek monitoring-protocol voor patiënten met AA. Op basis van de veiligheidsformatie uit studies bij constitutioneel eczeem en monitor-protocollen bij reumatoïde artritis heeft de domeingroep het volgende monitoring-protocol opgesteld voor baricitinib (tabel 1).

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 hemoglobine waarde 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 constitutioneel eczeem die tot 16 weken duurden, kwamen

Tabel 1. Monitoring-protocol

	start	wk 4	wk 12	3-6 m
Screening				
Tuberculose ^a	+			
Zwangerschap	+			
HBV/HCV/HIV ^b	+			
Laboratorium onderzoek				
Hb, leukocyten plus leuko diff, trombocyten	+	+	+	+
ALAT, GGT	+	+	+	+
Serum creatinine	+	+	+	+
Cholesterol, triglyceriden	+		+	jaarlijks

^a *Risico inventarisatie latente TB (NVALT) (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening_immuunsuppressiva/risico-inventarisatie_op_latente_tbc-infectie.html), X-thorax, evt. IGRA of Mantoux test*

^b *O.b.v. risico-inventarisatie*

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 waargenomen tussen een verhoogde trombocytentelling en bijwerkingen van trombotische aard.

Advies vaccinaties

Tijdens behandeling geen vaccins met levend-verzwakte virus-ten 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.

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

AA is autoimmuun aandoening die gekarakteriseerd wordt door snel haarverlies van de schedel, wenkbrauwen en wimpers waarbij behandeling gelimiteerd is. [1] Het treft ongeveer 2% van de algehele bevolking op een bepaald moment in hun leven. [3]

Baricitinib is de eerste JAK remmer die geregistreerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige AA (SALT-score ≥ 50). De werkzaamheid van baricitinib bij volwassen AA patiënten is onderzocht in een grote studie waarbij het middel effectiever bleek dan placebobehandeling. Baricitinib is al enkele jaren geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en sinds 2020 ook geregistreerd voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Patiënten behandeld met 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 AA.

Aangezien er geen systemisch medicijn geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met AA, is baricitinib een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal bij deze patiëntengroep.

STANDPUNT

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVDV het volgende standpunt in inzake baricitinib bij alopecia areata: baricitinib is geregistreerd voor de behandeling van AA. Effectiviteit is in meerdere RCT's aangetoond. Onder bepaalde omstandigheden kan dit middel worden ingezet. Nauwkeurige monitoring van therapeutisch effect als ook

mogelijke bijwerkingen is noodzakelijk. Geadviseerd wordt om te starten met 1dd 4mg baricitinib. Zo nodig de dosering aanpassen.

Vergoeding

Ten tijde van het opstellen van dit standpunt wordt baricitinib niet vergoed voor de indicatie alopecia areata. Mochten u en uw patiënt de vergoedingstatus niet willen afwachten, dan is het mogelijk baricitinib op kosten van de patiënt voor te schrijven onder vermelding van de indicatie AA. Uiteraard wordt u via de NVDV op de hoogte gehouden van de vergoeding status van baricitinib.

Datum vaststelling: 9 maart 2023

Datum publicatie NTvDV: nummer 3 (maart) 2023

LITERATUUR

1. King B, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2022 May; 386:1687-.
2. European Medicines Agency: Olumiant – summary of product characteristics (SmPC). Available from: Olumiant | European Medicines Agency (europa.eu) (last accessed 01 August 2022).
3. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Mar 16;3:17011. S
4. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, et al. Long-term efficacy of baricitinib in patients with severe alopecia areata: week 52 results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *Am J Clin Derm* 2023 (<https://doi.org/10.1007/s40257-023-00764-w>).

CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Haren en nagels

E-mail: secretariaat@nvdv.nl