



NVDV-Standpunt voorschrijven upadacitinib bij volwassen patiënten en adolescenten vanaf 12 jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem

Domeingroep Allergie en eczeem, domeingroep Kinderdermatologie, VMCE

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

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 vier enzymen; JAK1, JAK2, JAK3 en Tyrosine kinase (TYK)2. Remming van één of meer van deze enzymen leidt tot remming van de JAK- en activator van transcriptie (STAT)-signaleringsroute. Verschillende cytokines die een belangrijke rol spelen bij de pathofysiologie van constitutioneel eczeem (CE), zoals interleukine (IL)-4, IL-13, IL-31, IL-22, thymisch stromaal lymfopoëtiene (TSLP) en interferon- γ (IFN- γ) maken gebruik van de JAK1 signaleringsroute.

Upadacitinib is een selectieve en reversibele JAK-remmer van voornamelijk JAK1, en in mindere mate JAK2 en JAK3, die de fosforylering en activering van STAT's vermindert.

SAMENVATTING VAN EFFECTIVITEITSDATA

De effectiviteit en veiligheid van upadacitinib is onderzocht in twee identieke gerandomiseerde, dubbelblinde placebocontroleerde fase 3-studies, MEASURE-UP 1 en MEASURE-UP 2. Patiënten van 12 jaar en ouder met matig tot ernstig CE werden behandeld met upadacitinib 15 mg, 30 mg of placebo (1:1:1): één keer daags gedurende 16 weken. [1] Een significant groter aantal patiënten behaalden het primaire eindpunt EASI75 bij 16 weken in de upadacitinibgroepen 15 mg en 30 mg ten opzichte van de placebogroepen; MEASURE-UP 1: 15 mg (70%); 30 mg (80%) en placebo (16%), MEASURE-UP 2: 15 mg (60%); 30 mg (73%) en placebo (13%). Het andere primaire eindpunt, de aantallen patiënten met een *validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD) score van 0 (*clear*) of 1 (*almost clear*) en tevens 2 of meer stappen verbetering bij 16 weken was eveneens significant hoger in de upadacitinibgroepen dan in de placebogroep, in beide studies. Daarnaast was er sprake van een snelle verbe-

tering van jeuk in de upadacitinibgroepen. Het aantal patiënten met een klinisch relevante verbetering van de jeuk, was significant hoger in de upadacitinibgroepen dan in de placebogroep; voor upadacitinib 30 mg na 2 dagen en voor upadacitinib 15 mg na 3 dagen, in beide studies. In beide studies lieten secundaire patiënt gerapporteerde uitkomsten - zoals pijn, kwaliteit van leven (DLQI), angst en depressie (HADS-A en HADS-D), ernst van het CE (POEM) - eveneens significante verschillen zien bij 16 weken ten gunste van upadacitinib. In een derde studie onderzocht men de effectiviteit en veiligheid van upadacitinib in combinatie met topicale corticosteroiden, eveneens in een gerandomiseerde, dubbelblinde placebocontroleerde fase 3-studie: AD-Up. [2] Patiënten van 12 jaar en ouder met matig tot ernstig CE werden behandeld met upadacitinib 15 mg, 30 mg of placebo (1:1:1) één keer daags in combinatie met topicale corticosteroiden in alle drie de groepen gedurende 16 weken. Na 16 weken werden de patiënten uit de placebogroep opnieuw gerandomiseerd in de groep upadacitinib 15 mg of 30 mg (1:1). Een significant groter aantal patiënten behaalden het primaire eindpunt EASI75 bij 16 weken in de upadacitinib 15 mg + corticosteroidengroep (65%) en upadacitinib 30 mg + corticosteroidengroep (77%), ten opzichte van de placebo + corticosteroidengroep (26%). Ook de overige uitkomsten lieten een significant verschil zien ten gunste van upadacitinib op verschillende meetmomenten. [2] In een lange termijn studie behaalde 50,8% van de patiënten in de upadacitinib 15mg behandelgroep en 69,0% van de patiënten in de upadacitinib 30 mg behandelgroep na 52 weken minimaal EASI75. Na 1 jaar behaalden respectievelijk, 33,5% en 45,2% een vIGA-AD van *clear* of *almost clear*, en wat betreft de NRS jeuk rapporteerden 45,3% in de upadacitinib 15mg behandelgroep en 57,5% in de upadacitinib 30mg behandelgroep een verbetering van 4 of meer punten. [3] Als laatste zijn de resultaten van de Heads Up studie, een gerandomiseerde multicenter fase 3b 'head-to-head' studie,

gepubliceerd. [4] Deze studie vergeleek de effectiviteit en veiligheid van upadacitinib 30 mg eenmaal daags versus dupilumab 300mg om de week bij 692 volwassenen met matig tot ernstig CE. Na 16 weken behaalde een significant groter deel van de groep die behandeld werd met upadacitinib het primaire eindpunt EASI75 (71,0%) vergeleken met de groep die behandeld werd met dupilumab (61,1%). Ook op de secundaire eindpunten (NRS jeuk, EASI90 en EASI100) scoorde de groep die behandeld werd met upadacitinib significant beter dan de groep behandeld met dupilumab.

MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 2\%$ van de patiënten) in placebogecontroleerde studies bij patiënten met CE waren bovenste luchtweginfecties (25,4%), acne (15,1%), herpes simplex infecties (8,4%), hoofdpijn (6,3%), creatinekinase (CK) stijging (5,5%), hoesten (3,2%), folliculitis (3,2%), buikpijn (2,9%), misselijkheid (2,7%), neutropenie (2,3%), koorts (2,1%) en influenza (2,1%). [5]

Infecties

De frequentie van infecties was 39% in de upadacitinib 15 mg groep en 43% in upadacitinib 30 mg groep versus 30% in de placebogroep, over een periode van 16 weken. De frequentie van ernstige infecties was respectievelijk 0,8% en 0,4% in de upadacitinib 15 mg en 30 mg groep versus 0,6% in de placebogroep. [5]

Eczema herpeticum en herpes zoster

Bij 16 weken behandeling met upadacitinib 15 mg en 30 mg kwam eczema herpeticum in respectievelijk 0,7% en 0,8% van de patiënten voor, vergeleken met 0,4% in de placebogroep (1,8 en 1,8 voorvallen per 100 patiëntjaren). Herpes zoster infecties kwamen voor bij upadacitinib 15 mg en 30 mg upadacitinib (3,5 en 5,2 voorvallen per 100 patiëntjaren, respectievelijk), maar verliepen niet-ernstig en betroffen meestal slechts één dermatoom. [5]

Laboratoriumafwijkingen

Dosisafhankelijke veranderingen in ALAT en/of ASAT ($\geq 3 \times$ bovengrens), lipiden parameters en creatinekinase (CK) waarden ($> 5 \times$ bovengrens) en neutropenie (absoluut aantal neutrofielen) $< 1 \times 10^9$ cellen/L) waren geassocieerd met upadacitinib behandeling. [5]

In de studie die upadacitinib vergeleek met dupilumab werden infecties, eczema herpeticum, herpes zoster, acne, bovenste luchtweginfecties en labafwijkingen (anemie, neutropenie, lymfopenie en verhoging van transaminasen of creatinekinase waarden) vaker gerapporteerd in de groep die behandeld werd met upadacitinib dan de groep behandeld met dupilumab. Hoofdpijn en conjunctivitis werden vaker gerapporteerd in de groep die behandeld werd met dupilumab dan in de groep behandeld met upadacitinib. [4]

AANBEVELINGEN

•Label/indicatie conform EMA

De Committee for Medical products for Human use (CHMP)

gaf een positieve opinie wat betreft marktautorisatie van upadacitinib als add-on voor de behandeling van volwassen patiënten en adolescenten vanaf 12 jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem, die in aanmerking komen voor systemische therapie. Upadacitinib is goedgekeurd door de EMA in augustus 2021.

Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

De plaatsbepaling van upadacitinib binnen de richtlijn CE is nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in de revisie van het hoofdstuk systemische therapie in 2022. Gezien de vergelijkbare positie met dupilumab, baricitinib en tralokinumab (add-on geneesmiddelen) adviseert de domeingroep voor upadacitinib dezelfde voorwaarden te hanteren (zie figuur 1). De volgende vier voorwaarden zijn opgesteld om upadacitinib te mogen voorschrijven bij patiënten van 12 jaar en ouder:

1. Het ziekenhuis/behandelcentrum geeft aantoonbaar instructie en begeleiding bij zalftherapie door verpleegkundigen en/of doktersassistenten in 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. Upadacitinib is geïndiceerd voor adolescenten (12-17 jaar) met CE, die onvoldoende respons vertoonden op intensieve lokale therapie die gepaard is gegaan 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. Dit is de populatie adolescenten die behandeld wordt of in aanmerking komt voor systemische immunosuppressieve /immunomodulerende therapie.
5. Upadacitinib is geïndiceerd voor volwassenen (≥ 18 jaar) met CE als het eczeem niet goed genoeg onder controle is ondanks optimale zalftherapie 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 of bijwerkingen zijn van deze middelen.

De domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie adviseren indicatiestelling en start van upadacitinib bij adolescenten van 12-17 jaar te beperken tot gespecialiseerde centra voor de behandeling van CE bij kinderen, te weten de afdelingen dermatologie van het UMC Amsterdam (locatie AMC), UMC Utrecht (WKZ), Erasmus MC, UMC Groningen, Radboudumc Nijmegen, Maastricht UMC en Leiden UMC.

REGISTRATIE IN LANDELIJK REGISTER

De domeingroepen allergie en eczeem adviseert de patiënten die starten met upadacitinib in het kader van CE zoveel mogelijk op te nemen in één van de twee landelijke registers, te weten BioDay (www.bioday.nl) of TREAT NL (www.treatregister.nl).

Dosering

- De aanbevolen dosis van upadacitinib voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) is 15 mg of 30 mg.
 - Een dosis van 30 mg eenmaal daags zou gebruikt kunnen worden bij patiënten met een hoge ziektelast of patiënten met onvoldoende respons op 15 mg.
 - Voor onderhoud moet de laagste effectieve dosis worden overwogen.
- De aanbevolen dosis upadacitinib voor patiënten ≥ 65 jaar is 15 mg éénmaal daags.
- De aanbevolen dosis upadacitinib voor adolescenten van 12 tot en met 17 jaar met een gewicht van tenminste 30 kg, is 15 mg éénmaal daags.
- De behandeling met upadacitinib mag niet worden gestart of moet onderbroken worden bij patiënten met een absoluut aantal lymfocyten $< 0,5 \times 10^9$ cellen/L, een absoluut aantal neutrofielen $< 1 \times 10^9$ cellen/L of een hemoglobine van < 5 mmol/L.
- Upadacitinib kan worden voorgeschreven in combinatie met, of zonder topicale corticosteroiden.
- Als er geen effect optreedt na 12 weken behandeling met upadacitinib moet men overwegen de behandeling te staken.

Dosisaanpassing

- De behandeling dient gestopt te worden bij patiënten met een absoluut lymfocyten aantal $< 0,5 \times 10^9$ cellen/L, een absoluut neutrofielen aantal $< 1 \times 10^9$ cellen/L, Hemoglobine < 5 mmol/L. De behandeling kan (weer) worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn.
- Er zijn beperkte data van upadacitinib bij ernstige nierinsufficiëntie. Hierbij zou uitsluitend upadacitinib 15 mg per dag gebruikt mogen worden, onder strikte controle. Bij milde tot matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing

noodzakelijk. Het gebruik van upadacitinib in patiënten met eindstadium nierfalen is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

- Bij patiënten met chronische of recidiverende infecties dient dosisaanpassing of staken overwogen te worden.
- Behandeling met upadacitinib mag niet worden gestart of moet worden onderbroken wanneer een patiënt een ernstige actieve infectie ontwikkelt, en mag weer hervat worden zodra de infectie onder controle is.

Contra-indicaties:

- Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen.
- Actieve tuberculose (TB) of een actieve ernstige infectie.
- HIV, Hepatitis B/C.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Zwangerschap of zwangerschapswens bij vrouw.
- Tijdens het geven van borstvoeding.
- Maligniteiten in de voorgeschiedenis met uitzondering van nonmelanoma skin cancer (NMSC).
- Recente of geplande vaccinatie met levend vaccin.

Speciale waarschuwing/voorzorgsmaatregelen

- De behandeling dient tijdelijk onderbroken te worden wanneer er door upadacitinib een verhoging van de leverenzymen ontstaat en er een verdenking is op leverschade.
- Wees voorzichtig bij patiënten met verhoogd risico op diepveneuze trombose (DVT) en longembolie. DVT en longembolie zijn gemeld bij gebruik van JAK-remmers zoals upadacitinib. Risicofactoren voor DVT en longembolie zijn oudere leeftijd, obesitas, een voorgeschiedenis van DVT of longembolie, een grote chirurgische ingreep en langdurige immobilisatie.
- Er is weinig ervaring bij ouderen vanaf 75 jaar.

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3-6 mnd)
		4 wkn	8 wkn	12-16 wkn	
IGA en NRS jeuk ^e	x	X	x	x	x
Bloedonderzoek:					
• Hb, leukocyten, trombocyten	x	X	x	x	x
• leukocyten differentiatie	x	X	x	x	x
• ALAT, γ -GT	x	X	x	x	x
• serum creatinine	x	X	x	x	x
• creatinekinase	x	X	x	x	x
• cholesterol en triglyceriden	x			x	Jaarlijks
HIV ⁵	x				
HBV/HCV ⁵	x				
Zwangerschap ⁶	x				
TBC screening ^{**}	x				
X-thorax (tenzij <6mnd geleden)	x				
Grenswaarden:					
Hemoglobine < 5 mmol/L; absoluut lymfocyten aantal $< 0,5 \times 10^9$ cellen/L; absoluut neutrofielen aantal $< 1 \times 10^9$ cellen/L; leukocyten $< 3,0 \times 10^9$ /L; Trombocyten $< 100 \times 10^{12}$ /L; ALAT en/of γ -GT $> 2x$ de bovengrens van normaalwaarde □ overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine $> 130\%$ boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosering aangepast te worden.					

^e Aanvullend kunnen EASI, POEM of DLQI gebruikt worden; ⁵ Op indicatie

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

Monitoring

Omdat de JAK-remmers nog niet opgenomen zijn in de landelijke richtlijn CE, is er nog geen specifiek monitor-protocol voor patiënten met CE. Op basis van veiligheidsinformatie uit studies bij CE en monitor-protocollen bij RA heeft de domeingroep het volgende monitor-protocol opgesteld voor upadacitinib:

Zwangerschap en kinderwens

De JAK/STAT-route blijkt een rol te spelen bij celadhesie en cel polariteit wat van invloed kan zijn op de vroegembryonale ontwikkeling. **Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens vier weken na laatste dosis.** Als een patiënte tijdens het gebruik van upadacitinib zwanger wordt, dient direct gestopt te worden en moet zij worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Risico voor pasgeboren/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en upadacitinib dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Fertiliteit

Het effect van upadacitinib op de fertiliteit in mensen is niet onderzocht. Dierstudies toonden geen effect aan op de fertiliteit.

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 upadacitinib-behandeling dienen overwogen te worden voor het starten van de behandeling bij patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis (anders dan non-melanoma skin cancer (NMSC)). Periodiek onderzoek van de huid wordt daarom aangeraden voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker.

Vaccinaties

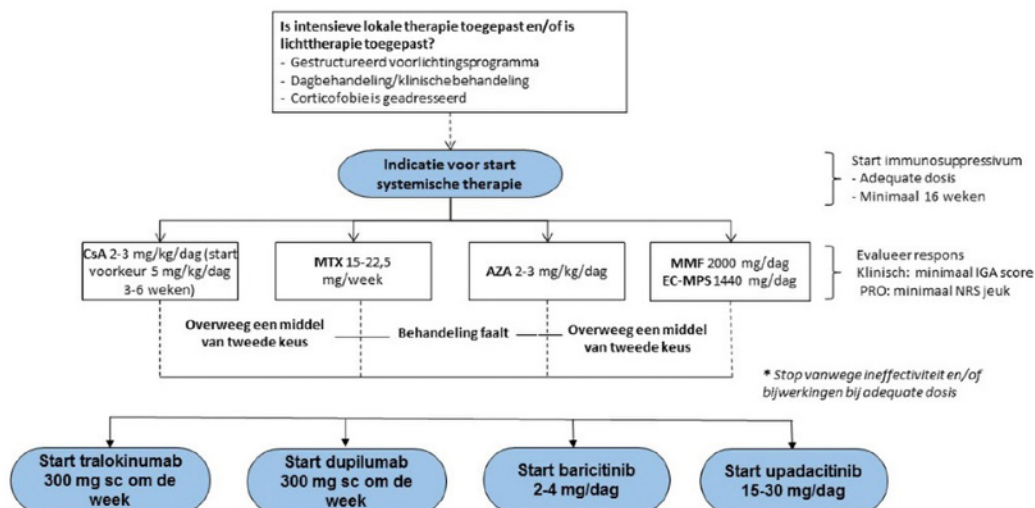
Er zijn geen data beschikbaar over de respons op vaccins met levende of levend-verzwakte vaccins in patiënten die behandeld worden met upadacitinib. Het wordt daarom afgeraden levende of levend-verzwakte vaccins toe te dienen tijdens of net voor de behandeling met upadacitinib. Voor start behandeling wordt geadviseerd een reisanamnese af te nemen.

ONDERBOUWING

In herziene de richtlijn CE (2019) is in het hoofdstuk over systemische therapie een algoritme opgenomen voor starten van systemische therapie, waarbij alle conventionele immunosuppressiva en dupilumab zijn opgenomen.

Upadacitinib is de tweede JAK-remmer die geregistreerd gaat worden voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig CE en de eerste JAK-remmer voor kinderen met matig tot ernstig CE. De werkzaamheid van upadacitinib bij adolescenten van 12-17 jaar en bij volwassen patiënten met CE is uitgebreid onderzocht in grote studies waarbij het middel effectiever is gebleken dan placebobehandeling, zowel als monotherapie als in combinatie met topicale steroïden. Ook was upadacitinib effectiever op klinische en patiënt gerapporteerde eindpunten vergeleken met dupilumab. Gezien de nog beperkte systemische behandelopties voor patiënten met matig tot ernstig CE is upadacitinib een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal bij deze patiëntengroep.

Gelet op de vergelijkbare positie met dupilumab, baricitinib en tralokinumab (add-on geneesmiddel) adviseren de NVDV (domeingroep allergie en eczeem) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) om upadacitinib nevensgeschikt te positioneren naast dupilumab, baricitinib en tralokinumab in het behandelalgoritme voor systemische therapie voor CE. Voor het voorschrijven gelden dus dezelfde voorwaarden als voor dupilumab, baricitinib en tralokinumab (zie figuur 1).



Figuur 1: aangepast behandel algoritme systemische therapie bij CE

SAMEN BESLISSEN

Na de introductie van upadacitinib zijn er voor volwassen patiënten met CE na falen lokale therapie én conventionele systemische therapie (CsA, MTX, AZA en MMF) vier nieuwe middelen die vooralsnog nevensgeschikt zijn: dupilumab, bari-citinib, tralokinumab en upadacitinib. In de afweging voor de keuze is het van belang om in het proces van ‘samen beslissen’ de voor- en nadelen (benefits/harms) 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 eczeem registers BioDay of TREAT NL.

Datum vaststelling: 12 oktober 2021

Datum publicatie NTvDV: nummer 1 (januari) 2022

LITERATUUR

1. Guttman-Yassky E, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate dou-

ble-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* 2021;397:2151–68.

2. Reich K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021(397):2169–81.
3. Silverberg JJ, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: week-52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. Aug. 2021.
4. Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*. Aug. 2021.
5. Summary of product characteristics RINVOQ. [Online]. Available: AbbVie productinformatie [accessed: 26-Aug-2021].

CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Allergie en eczeem, domeingroep
Kinderdermatologie

E-mail: secretariaat@nvdv.nl