



NVDV-Standpunt crisaborole

Domeingroep Allergie en eczeem, Vereniging voor mensen met constitutioneel eczeem (VMCE)

Het navolgende standpunt is opgesteld door een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de domeingroep Allergie en eczeem van de NVDV en de Vereniging van mensen met constitutioneel eczeem (VMCE). Het standpunt bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van crisaborole bij constitutioneel eczeem.

ACHTERGROND

Crisaborole-zalf 2% (Pfizer Inc, New York, NY) is een nieuw middel voor de lokale behandeling van mild tot matig constitutioneel eczeem (CE). [1] Deze lokale fosfodiësterase-4 (PDE4)-remmer onderdrukt en remt de aanmaak van bepaalde cytokines, zoals tumornecrosefactor- α (TNF- α), interleukines (IL-2, IL-4, IL-5) en interferongamma (IFN- γ), en verbetert tevens de werking van de huidbarrière gemeten aan de hand van het transepidermaal waterverlies. [1] Crisaborole werd in december 2016 goedgekeurd door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) voor gebruik als lokale behandeling van mild tot matig CE bij patiënten ≥ 2 jaar. In maart 2020 keurde de FDA een aanvullende medicijnaanvraag goed die het gebruik van crisaborole uitbreidde tot kinderen vanaf 3 maanden oud. Crisaborole werd in maart 2020 in de Europese Unie goedgekeurd voor de behandeling van mild tot matig CE bij volwassenen en pediatrische patiënten vanaf 2 jaar met een aangedaan lichaamsoppervlak van $\geq 40\%$. [2]

De veiligheid en werkzaamheid van crisaborole werden vastgesteld in twee identieke, parallel uitgevoerde, placebogecontroleerde studies met in totaal 1.522 deelnemers vanaf de leeftijd van 2 jaar, met mild tot matig CE (AD-301 en AD-302). [3] In beide studies kregen de deelnemers gedurende 28 dagen tweemaal daags een behandeling met crisaborole of het vehikel als placebo. Als primaire uitkomstmaat werd de ISGA (Investigator's Static Global Assessment) gebruikt. Significant meer patiënten die behandeld werden met crisaborole ten opzichte van placebo behaalden het primaire eindpunt: de ISGA-score 'clear/almost clear' met ≥ 2 -punten verbetering; AD-301: 32,8% versus 25,4%, $P = 0.038$; AD-302: 31,4% versus 18,0%, $P < 0.001$. Het percentage patiënten met ISGA score 'clear/almost clear', een secundair eindpunt, was significant hoger in de crisaborolegroep ten opzichte van de placebogroep (51,7% versus 40,6%, $P = 0.005$; 48,5% versus 29,7%, $P < 0.001$). Ook was er een significant verschil in effect op de jeuk en kwaliteit van leven zichtbaar in de crisaborolegroep vergeleken met de placebogroep. [4,5] Opvallend is dat in beide studies het placebo-effect erg groot was. In de studies werden geen gevalideerde, continue uitkomstmaten zoals EASI en SCORAD gebruikt, wat inzicht in het absolute effect bemoeilijkt. Er werd wel een significant effect van crisaborole op de verschillende efflorescenties gezien ten opzichte van placebo. In een post-hoc analyse zijn de efflorescenties samengevoegd in een score: de Atopic Dermatitis Severity Index (ADSI), waarbij in de crisaborolegroep een significant verschil in effect gezien werd in de ADSI-score vergeleken met de placebogroep. [6]

In een open-label studie van 48 weken (AD-303) werd de langere termijn veiligheid van crisaborole onderzocht in 517 patiënten als vervolg op de AD-301 en AD-302 studies; de effectiviteit werd hierin niet onderzocht. De meest voorkomende bijwerkingen waren exacerbatie van eczeem (3,1%), pijn op de applicatieplaats (2,3%) en infectie op applicatieplaats (1,2%). Negen patiënten (1,7%) stopten vanwege bijwerkingen. [7] Er zijn momenteel nog geen data van vergelijkende studies van crisaborole met andere lokale behandelingen. Wel is er een netwerk meta-analyse verricht die crisaborole, pimecrolimus en tacrolimus 0,03%/0,1% onderling vergelijkt. [8] Volgens de auteurs lijkt crisaborole mogelijk beter werkzaam dan pimecrolimus en mogelijk vergelijkbaar met tacrolimus 0,03% en 0,1%, op het eindpunt ISGA-score van 0 of 1 ('clear/almost clear') na 28-42 dagen.

AANBEVELINGEN

Indicatiestelling conform EMA [1]

- Staquis is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen vanaf twee jaar met lichte tot matige atopische dermatitis (ook bekend als eczeem, waarbij de huid rood en droog is en jeukklachten geeft).
- Staquis wordt gebruikt wanneer tot 40% van het lichaamsoppervlak door dermatitis is aangedaan.
- Het middel is verkrijgbaar als zalf, die tweemaal daags gedurende maximaal vier weken op de aangedane huid, met uitzondering van de hoofdhuid, moet worden aangebracht. Als de symptomen aanhouden of als nieuwe gebieden door de aandoening worden getroffen, kunnen verdere behandelingskuren van vier weken worden toegepast.
- De behandeling met Staquis moet worden stopgezet als de symptomen van atopische dermatitis na twaalf opeenvolgende behandelingsweken nog steeds aanwezig zijn.

Indicatie

Gezien het nog ontbreken van data van vergelijkende studies met de huidige lokale behandelingen, adviseert de NVDV crisaborole te overwegen als topicale behandeling als patiënten niet afdoende reageren op behandeling met lokale corticosteroiden in een adequate dosering [9] én als behandeling met lokale calcineurine-remmers niet wordt verdragen. In de besluitvorming om crisaborole in te zetten als behandeling, dient tevens in overweging worden genomen dat crisaborole

role als kuur moet worden ingezet van maximaal 4 weken. Na drie opeenvolgende kuren (maximaal 12 weken) moet gebruik worden gestaakt. Dit betekent dat bij aanhoudende klachten of recidief, daarna een andere behandeling moet worden gestart (of worden herstart).

Zwangerschap

Teratogenese: bij de mens en dier, onvoldoende gegevens.
Advies: niet gebruiken tijdens zwangerschap.

Lactatie

Overgang in de moedermelk: onbekend.
Farmacologisch effect: er zijn geen gegevens over de mens bekend; evenmin zijn er dierstudies uitgevoerd.
Advies: niet gebruiken bij borstvoeding.

Gebruik

Crisaborole kan maximaal driemaal, gedurende vier aaneengesloten weken ingezet worden als behandeling voor mild tot matig CE. Voor een onderhoudsbehandeling of langere behandelduur is er nog onvoldoende bekend over de werkzaamheid en veiligheid.

De applicatiefrequentie is tweemaal daags, waarbij maximaal 40% van het lichaamsoppervlak mag worden behandeld (de hoofdhuid mag niet worden behandeld). Gezien de formulering met 9% propyleenglycol dient men waakzaam te zijn op correcte toepassing bij heel jonge kinderen.

Start behandeling in tweedelijnszorg

De domeingroep Allergie en eczeem adviseert indicatiestelling en start van crisaborole te laten plaatsvinden in de tweedelijnszorg. In de eerste lijn wordt voornamelijk mild tot matig eczeem behandeld dat goed behandelbaar is met topicale corticosteroiden. Indien in de eerste lijn niet met topicale corticosteroiden kan worden behandeld is er een indicatie voor verwijzing naar de tweede lijn.

Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen waren atopische dermatitis (verergering, exacerbatie, opvlamming of opflakking) (n = 16; 3,1%), pijn op de toedieningsplaats (brandend of stekend) (n = 12; 2,3%), en infectie op de toedieningsplaats (n = 6; 1,2%). [7]

ONDERBOUWING

Constitutioneel eczeem (CE) is een veel voorkomende, chronische inflammatoire huidaandoening gekenmerkt door eczematuze, gelichenificeerde laesies en pruritus. CE treft 15–20% van de kinderen en 1–3% van de volwassenen. De meeste patiënten met CE lijden aan een milde tot matige vorm van de aandoening. [8] CE is bij het merendeel van de patiënten goed te behandelen met lokale corticosteroiden en/of calcineurineremmers, mits er voldoende tijd en energie geïnvesteerd wordt in voorlichting en begeleiding.

Crisaborole is onderzocht in studies met crisaborole versus vehikel. In deze studies was het placebo-effect van het vehikel erg groot. [3] Daarbij zijn er enkele nadere overwegingen: *Ten eerste* is er geen gevalideerde score (bijvoorbeeld EASI of

SCORAD) gebruikt in de studies. [3] *Daarnaast* dient men er rekening mee te houden dat de samenstelling van de crisaborole zalf 9% w/w propyleenglycol bevat. Vooral bij jonge kinderen dient men extra waakzaam te zijn vanwege de verhoogde halfwaardetijd van propyleenglycol. [10] *Ten derde* zijn er nog weinig data met betrekking tot de lange termijneffecten van de crisaborole. Dit is waarschijnlijk de reden dat de EMA behandelperiodes van 4 weken adviseert in het label. *Als laatste* is het belangrijk te vermelden dat er geen studie is gedaan met crisaborole versus de huidige lokale behandelingen, wat plaatsbepaling op dit moment lastig maakt. In maart 2021 zal er een vergelijkende studie met crisaborole, hydrocortison butyraat 0.1% crème versus pimecrolimus 1% crème afgerond worden. Mogelijk dat er dan, na bekendwording van de studieresultaten, uitbreiding van de indicatie kan plaatsvinden.

Datum schriftelijke bestuurlijke vaststelling: oktober 2020

Publicatie NTvDV: nummer 9 (november) 2020

LITERATUUR

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/staquis-epar-product-information_nl.pdf.
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/staquis>.
3. Paller AS, Tom WL, Leibold MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:494-503.e496.
4. Yosipovitch G, Gold LF, Leibold MG, et al. Early relief of pruritus in atopic dermatitis with crisaborole ointment, a non-steroidal, phosphodiesterase 4 inhibitor. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:484-9.
5. Simpson EL, Paller AS, Boguniewicz M, et al. Crisaborole ointment improves quality of life of patients with mild to moderate atopic dermatitis and their families. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8:605-19.
6. Silverberg JJ, Tallman AM, Ports WC, et al. Evaluating the efficacy of crisaborole using the atopic dermatitis severity index and percentage of affected body surface area. *Acta Derm Venereol*. 2020(100):adv00170.
7. Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017(77): 641-9.e645.
8. Fahrback K, Tarpey J, Washington EB, et al. Crisaborole ointment, 2%, for treatment of patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: systematic literature review and network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:681-94.
9. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Constitutioneel eczeem. Utrecht, 2019.
10. Thombre A, Tse S, Yeoh T, et al. Ex vivo (human skin) and in vivo (minipig) permeation of propylene glycol applied as topical crisaborole ointment, 2. *Int J Pharm*. 2020: 576: 118847.

CORRESPONDENTIEADRES

Domeingroep Allergie en eczeem

E-mail: secretariaat@nvdv.nl