



WAR CG notulen crisaborole (Staquis®)

crisaborole (Staquis®), eerste bespreking

24 augustus 2020

FT-rapport

Het is de eerste bespreking van crisaborole (Staquis®) bij de behandeling van milde tot matige atopische dermatitis bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar van wie $\leq 40\%$ van het lichaamsoppervlak is aangedaan. De fabrikant claimt een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de topicale calcineurineremmers pimecrolimus en tacrolimus. In twee identieke gerandomiseerde fase III studies is de effectiviteit en veiligheid van crisaborole ten opzichte van vehikel (placebo) aangetoond. In beide studies werd een hoger percentage ISGA succes gevonden in de crisaborole arm ten opzichte van de vehikel arm.

In het rapport is een indirecte vergelijking gemaakt waaruit opgemaakt kan worden dat de effectiviteit van crisaborole en de TCI's in hetzelfde bereik ligt. De studies die in deze indirecte vergelijking zijn geïncorporeerd rapporteerden alleen over de effectiviteit van pimecrolimus en tacrolimus ten opzichte van elkaar of vehikel op basis van ISGA. Ten tijde van het opstellen van het rapport loopt een klinische studie waarin crisaborole direct vergeleken wordt met pimecrolimus en een topicale corticosteroïd. De ongunstige effecten van crisaborole komen overeen met die van de TCIs, waarbij het veiligheidsprofiel van crisaborole mogelijk gunstiger is. De bijwerkingen waren over het algemeen mild of matig in ernst. Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen crisaborole, pimecrolimus en tacrolimus op basis van toepasbaarheid en gebruiksgemak. De conceptconclusie is dat crisaborole een gelijke waarde heeft ten opzichte van pimecrolimus en tacrolimus.

Vragen aan de commissie

1. Kunt u zich vinden in de argumentatie en eindconclusie?
2. Bent u het eens dat een beschrijvende indirecte vergelijking is gedaan en niet de NMA is meegenomen die de registratiehouder heeft toegevoegd?
3. Bent u het eens dat de lopende klinische studie waarbij een indirecte vergelijking wordt gemaakt een toegevoegde waarde is voor de huidige conclusie over gelijke waarde in dit rapport?

Bevindingen van de referenten

- De referent komt tot een andere conclusie. De fabrikant claimt een gelijke waarde ten opzichte van pimecrolimus en tacrolimus, middelen die zijn geïndiceerd bij milde tot matige eczeem. Idealiter is een RCT wenselijk waarin crisaborole wordt vergeleken met de twee andere middelen bij patiënten die onvoldoende effect hebben of bijwerking hebben van corticosteroïden. De omvang van het effect bij het placebogecontroleerde onderzoek zegt niets vanwege het ontbreken van een vergelijking met bijvoorbeeld steroïden. De uitgevoerde onderzoeken zijn dusdanig verschillend (indicatie, patiëntenpopulatie, niet gevalideerde uitkomstmaat) dat hierop geen indirecte vergelijking kan worden gebaseerd. Daarmee is er een gebrek aan bewijs en zou het besluit moeten leiden tot minderwaarde en niet tot gelijke waarde.

Discussie

- De zorg van de referent wordt gedeeld. Voorgesteld wordt het rapport te parkeren tot de vergelijkende studie beschikbaar is.

- De referent voegt hieraan toe dat de beschikbaarheid van de direct vergelijkende studie los staat van het feit dat er op dit moment onvoldoende bewijs is om een gelijke waarde te claimen.
- De voorzitter voegt een argument toe: het eindpunt (ISGA) dat in de voorliggende studie is gebruikt heeft geen gevalideerde en geaccepteerde status. In de nieuwe studie is dit wel het geval.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021015846

Conclusie: De gelijke waarde van crisaborole wordt niet ondersteund door voldoende bewijs, de conclusie is minderwaarde. De beoordelaar past het rapport aan en houdt een consultatie in het veld.

crisaborole (Staquis®), tweede bespreking

29 maart 2021

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021015846

FT-rapport

Crisaborole wordt voor de tweede keer in de WAR besproken. Het middel is bedoeld voor volwassen patiënten en kinderen vanaf twee jaar met milde tot matige atopische dermatitis (AD). De conclusie na de eerste WAR luidde dat crisaborole niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk, gebaseerd op het ontbreken van een directe vergelijking met topical calcineurineremmers, een directe vergelijking met vehikel op basis van een niet-gevalideerde uitkomstmaat en een indirecte vergelijking met de TCI's waarbij de patiënten in de verschillende studies niet geheel overeenkwamen.

In de consultatie heeft ZIN reacties op het conceptrapport ontvangen van de registratiehouder, Zorgverzekeraars Nederland, de beroepsgroep en de patiëntenvereniging. De registratiehouder vroeg na de eerste bespreking een maximale klokstop aan. De registratiehouder, de beroepsgroep en de patiëntenvereniging zijn het oneens met de conceptconclusie van de WAR. Zij hebben daarbij aanvullende argumenten aangedragen. De registratiehouder meent dat crisaborole een effectieve en veilige behandeling is bij milde tot matige AD. De beroepsgroep beveelt crisaborole aan bij de behandeling van constitutioneel eczeem, en bij de subgroep van patiënten met milde tot matige AD die eerder met TCS en/of TCI's behandeld zijn. Daarvoor heeft de registratiehouder aanvullende analyses aangeleverd. De registratiehouder stelt dat het FT-rapport onjuist is op het punt van de default klinische relevantiegrens. Ook wordt gesteld dat crisaborole niet onderling vervangbaar is met andere middelen uit het GVS. Daarom pleit de registratiehouder voor opname van crisaborole voor vergoeding op lijst 1B, met voorgestelde aanvullende voorwaarden. In eerste instantie was de aanvraag gericht op opname op lijst 1A.

Zowel NVDV als VMCE hebben aangegeven dat crisaborole kan worden ingezet als tweede- of derdelijns middel, alleen als behandeling met lokale corticosteroiden gecontra-indiceerd is of gefaald heeft, én bij een gebleken intolerantie voor TCI's.

In de antwoordbrieven is aangegeven dat er op dit moment onvoldoende bewijs is om crisaborole op te nemen in het GVS. ZIN zet de beoordeling voort als een aanvraag voor lijst 1A. Rekening houdende met de indicatiestelling die wordt aangedragen door de beroepsgroep zou bewijs beschikbaar moeten zijn, waarbij crisaborole wordt vergeleken met de TCI's bij patiënten die onvoldoende reageren op topicale corticosteroiden en bijwerkingen ervaren van TCI's. Dat is al in de eerste WAR-bespreking naar voren gekomen. De aanvullende analyses van de registratiehouder bieden voor ZIN onvoldoende onderbouwing voor de nieuwe claim van de registratiehouder. De beroepsgroep plaatst daarnaast een aantal kanttekeningen bij zijn standpunt, die overeenkomen met de argumenten, waarop de eerdere conclusie van ZIN is gebaseerd. In het eerste concept-FE-rapport werd verwezen naar een klinische studie met crisaborole, waarin een vergelijking wordt gemaakt met

hydrocortisonbutyraatcrème en pimecrolimuscrème. Die studie is inmiddels gestaakt.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Na de consultatieronde is de eindconclusie in het FT-rapport ongewijzigd gebleven: crisaborole voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen en kinderen vanaf twee jaar met milde tot matige AD.

Onze referentie
2021015846

Referenten

- De bezwaren van de registratiehouder en de dermatologen zijn in het FT-rapport voldoende weerlegd. Nu de studie gestaakt is, is de verwachting niet dat er nog aanvullend bewijs komt.
- Een aantal tekstuele suggesties bij de antwoordbrieven en het eindrapport worden direct aan de beoordelaar gestuurd.
- Het is niet nodig om melding te maken van de default klinische relevantiegrens, aangezien het gaat om een niet-gevalideerde uitkomstmaat.
- De referenten kunnen zich vinden in de ongewijzigde eindconclusie.

ZIN verwerkt het commentaar in het rapport.