

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
5 januari 2005

Uw kenmerk
Farmatec/P 2551059

Datum
27 april 2006

Ons kenmerk
PAK/26036045

Behandeld door
M.R Kuijpers, apotheker

Doorkiesnummer
020 - 797 86 34

Onderwerp
Herbeoordeling tacrolimuszalf (Protopic®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 5 januari 2005 heeft u het CVZ gevraagd om tacrolimuszalf (Protopic®) in herbeoordeling te nemen. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze toetsing inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in CFH-rapport 06/11.

Tacrolimuszalf is bestemd voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem bij volwassenen (zalf 0,1% en 0,03%) en kinderen vanaf twee jaar (0,03%) die niet voldoende reageren op conventionele behandelingen of deze niet verdragen. Tacrolimuszalf is op dit moment opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in één cluster samen met pimecrolimus. Aan de aanspraak op tacrolimuszalf zijn nadere voorwaarden gesteld via plaatsing op bijlage 2.

In de huidige herbeoordeling verzoekt de fabrikant allereerst om een herbeoordeling van de therapeutische waarde en de plaats van tacrolimuszalf bij kinderen. Verder is hij van mening dat tacrolimus en pimecrolimus ontclusterd dienen te worden door plaatsing van tacrolimuszalf op bijlage 1B.

Op grond van nieuwe gegevens concludeert de Commissie Farmaceutische Hulp dat zowel bij volwassenen als bij kinderen het gebruik van tacrolimuszalf in aanmerking komt indien met andere lokale therapie, waaronder corticosteroiden, niet of onvoldoende wordt uitgekomen.

Omdat het gebruik bij kinderen nu uitgesloten is van vergoeding adviseert het CVZ om de nadere voorwaarden van tacrolimuszalf voor het gebruik bij kinderen aan te passen. De Commissie wijst er verder op dat, hoewel er geen oorzakelijk verband is vastgesteld tussen het ontstaan van maligniteiten en het gebruik van tacrolimus en pimecrolimus, de veiligheid van deze middelen op de (zeer) lange termijn niet is vastgesteld.

Tacrolimus dient daarom niet langdurig en niet continu te worden gebruikt, zeker niet bij kinderen.

Ook de European Medicines Agency (EMA) concludeert eind maart 2006, op basis van de herbeoordeling door de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), dat tacrolimuszalf alleen gebruikt dient te worden bij patiënten die lokale

corticosteroïden niet kunnen gebruiken of hier niet voldoende op reageren. De CHMP heeft veranderingen in de productinformatie aanbevolen, die erop gericht zijn om patiënten en voorschrijvers te attenderen op potentiële lange termijn risico's bij gebruik van deze producten.

Wat betreft de ontclustering stelt de Commissie in CFH-rapport 06/11 vast dat de plaatsing van tacrolimuszalf op bijlage 1A in hetzelfde cluster als pimecrolimus kan worden gehandhaafd.

De huidige nadere voorwaarden voor tacrolimuszalf op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering zijn:

31. Tacrolimuszalf

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde van zestien jaar of ouder met ernstig eczeem dat onvoldoende reageert op gebruik van corticosteroïden.

Op basis van het CFH-rapport 06/11 en de uitkomst van de herbeoordeling door de CHMP/EMA is een aanpassing van de nadere voorwaarden van tacrolimuszalf wenselijk in die zin dat het middel kan worden toegepast

- bij kinderen vanaf twee jaar;
- bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem;
- indien met andere lokale middelen, waaronder in ieder geval corticosteroïden, niet of onvoldoende wordt uitgekomen.

Het CVZ stelt voor om de nadere voorwaarden voor de aanspraak op tacrolimuszalf als volgt te formuleren:

31. Tacrolimuszalf

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde van twee jaar of ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem die onvoldoende reageert op behandeling met andere lokale middelen, waaronder in ieder geval corticosteroïden.

Hoogachtend,

College voor zorgverzekeringen

Plv. Voorzitter

mw. Y. Koster-Dreese

Algemeen Directeur

dr. P.C. Hermans

Rapport

CFH-rapport 06/11

tacrolimus (Protopic®), herbeoordeling

Op 27 april 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

25023210

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website

Inhoud:

| <i>pag.</i> | |
|-------------|--|
| 1 | 1. Inleiding |
| 1 | 2. Aanleiding |
| 2 | 3. Motivatie |
| 2 | 4. Uitgangspunten herbeoordeling |
| 3 | 5. Overwegingen met betrekking tot therapeutische waarde |
| 3 | 5.a. Nieuwe literatuurgegevens met betrekking tot werkzaamheid |
| 6 | 5.b. Nieuwe literatuurgegevens met betrekking tot bijwerkingen |
| 11 | 6. Samenvatting |
| 12 | 7. Eindconclusie therapeutische waarde |
| 13 | 8. Plaatsbepaling binnen GVS |
| 13 | 8.a. GVS-criteria voor clustering |
| 13 | 8.a.1. Gelijksoortig indicatiegebied |
| 13 | 8.a.2. Gelijke toedieningsweg |
| 13 | 8.a.3. Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie |
| 14 | 8.a.4. Geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen |
| 14 | 8.b. Vergelijkende studies met tacrolimuszalf en pimecrolimus |
| 18 | 9. Eindconclusie plaatsbepaling GVS |
| 18 | 10. Overige punten |
| 18 | 11. Eindconclusie herbeoordeling |
| 20 | 12. Literatuur |
| | |
| | <i>Bijlage(n)</i> |
| | 1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 januari 2005 |

1. Inleiding

In de brief van 5 januari 2005 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling uit te voeren over tacrolimuszalf (Protopic®).

Tacrolimuszalf is geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem bij volwassenen (zalf 0,1 en 0,03%) en kinderen vanaf 2 jaar (zalf 0,03%) die niet voldoende reageren op conventionele behandelingen of deze niet verdragen.

2. Aanleiding

De fabrikant heeft een verzoek ingediend tot herbeoordeling van tacrolimuszalf. Dit verzoek betreft twee zaken:

1. een herbeoordeling van de therapeutische waarde en plaats van tacrolimuszalf bij kinderen;
2. ontclustering van tacrolimuszalf en pimecrolimus.

Eerdere beoordeling door de Commissie Farmaceutische Hulp vond plaats in 2003 (CFH-rapport 03/04, 24 april 2003).¹ Bij deze beoordeling is tacrolimuszalf vergeleken met lokale corticosteroiden, die gelden als de standaardbehandeling bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem.

De commissie concludeerde eerder: 'de mate van werkzaamheid ten opzichte van lokale corticosteroiden en vooral de (systemische) bijwerkingen van tacrolimuszalf bij kinderen zijn nog onvoldoende duidelijk. Tacrolimuszalf is, in het bijzonder bij kinderen, onvoldoende lang onderzocht in een vergelijkende studie met een corticosteroidpreparaat, terwijl deze chronische aandoening zich vaak en vooral op kinderleeftijd manifesteert. Hierdoor is het nog niet mogelijk om voor gebruik bij kinderen een plaatsbepaling aan te geven. Tacrolimus zalf 0,03% is minder werkzaam dan een klasse II corticosteroid, een middel dat behoort tot de conventionele therapie waarmee een matig tot ernstig constitutioneel eczeem kan worden behandeld. De toedieningssterkte 0,1% (voor volwassenen) is in een vergelijkende studie gedurende 6 maanden onderzocht. Het lijkt qua werkzaamheid vergelijkbaar met een corticosteroid uit klasse 2-3. Voor wat betreft de toepassing bij volwassenen zou de commissie deze willen reserveren voor patiënten met ernstig eczeem dat onvoldoende reageert op het gebruik van corticosteroiden. Tacrolimus zalf is veel duurder dan de lokale corticosteroidpreparaten.'

Tacrolimuszalf was aanvankelijk opgenomen op bijlage 1B van het verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering. Na het op de markt komen van pimecrolimus is tacrolimuszalf hiermee

geclusterd op bijlage 1A. Aan de aanspraak op tacrolimuszalf zijn via plaatsing op bijlage 2 de volgende voorwaarden gesteld: 'Uitsluitend voor een verzekerde van zestien jaar of ouder met ernstig eczeem dat onvoldoende reageert op gebruik van corticosteroiden'.²

3. Motivatie

De fabrikant stelt het volgende:

1. De lange termijn veiligheid van tacrolimuszalf in het bijzonder voor kinderen is aangetoond. In de IB tekst zijn deze lange termijn gegevens voor een deel opgenomen.
2. Toepassing van tacrolimuszalf vormt geen probleem bij vaccinatie van kinderen.
3. Tacrolimuszalf is een alternatief voor ciclosporine bij patiënten met het meest ernstige constitutioneel eczeem.
4. Door de herziening van de registratietekst kan de eis van het eerste voorschrift door een dermatoloog vervallen.
5. Op grond van vergelijkend onderzoek met pimecrolimus dient de plaatsing van tacrolimuszalf op bijlage 1B overwogen te worden.

4. Uitgangspunten herbeoordeling

Om tot een herziene plaatsbepaling van tacrolimuszalf bij de behandeling van constitutioneel eczeem te kunnen komen, dient een antwoord gegeven te worden op de eerdere bezwaren van de commissie, zoals weergegeven in het farmacotherapeutisch rapport over tacrolimuszalf. Zo dient een uitspraak gedaan te worden over de mate van werkzaamheid van tacrolimuszalf op basis van onderzoek met een voldoende lange duur. En ook dienen de (systemische) bijwerkingen van tacrolimuszalf bij kinderen voldoende duidelijk te zijn, evenals de invloed van tacrolimus op het (zich nog ontwikkelende) immuunsysteem bij (jonge) kinderen. De fabrikant heeft een dossier ingediend met een aantal nieuwe publicaties over tacrolimuszalf. Abstracts van posters en congrespresentaties bevatten onvoldoende gegevens en worden daarom niet in de beoordeling betrokken. De publicaties van Reitamo et al. (J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 539-46 en 547-55) en van Drake et al. (J Am Acad Dermatol 2001; 44: S65-72) zijn reeds besproken in het Farmacotherapeutisch rapport over tacrolimuszalf en worden daarom niet in deze herbeoordeling meegenomen. Daarnaast bevat het dossier een aantal rapporten van onderzoeken die niet zijn gepubliceerd. Direct vergelijkende onderzoeken met tacrolimuszalf en pimecrolimus worden besproken onder paragraaf 5.

5. Overwegingen met betrekking tot therapeutische waarde

5.a. Nieuwe literatuurgegevens met betrekking tot werkzaamheid

Pacor et al. verrichtten een 6 weken durend, dubbeldummy vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid van tacrolimus (zalf 0,1%, tweemaal per dag) en ciclosporine (oraal 3 mg/kg eenmaal per dag).³ Het betrof 30 patiënten (13-45 jaar) met matig tot ernstig constitutioneel eczeem, dat onvoldoende reageerde op een behandeling met lokale corticosteroiden. Welke corticosteroiden voorheen waren gebruikt, vermeldt de publicatie niet. De ernst van het eczeem werd geëvalueerd aan de hand van de SCORAD waarde. Dit is een samengestelde waarde voor het aangedane lichaamsoppervlak en de ernst van zes kenmerken van het eczeem. De aanwezigheid van erytheem, oedeem/papels, korsten, excoriaties, lichenificatie en droogheid worden hierbij beoordeeld op een 4 puntsschaal (0-3, 0= afwezig, 3 = ernstig). De maximale SCORAD waarde bedraagt 103.

Bij aanvang van de studie was de gemiddelde SCORAD-waarde in de tacrolimusgroep lager dan in de ciclosporinegroep (69,0 vs. 73,3), dit verschil was niet statistisch significant. Na 6 weken behandeling bestond er geen statistisch significant verschil in SCORAD tussen beide groepen. De daling van de SCORAD trad met tacrolimus sneller op dan met ciclosporine, blijkend uit een lagere totale SCORAD, vastgesteld als de oppervlakte onder de grafiek (AUC 1660,0 vs. 2052,2). Bijwerkingen werden in beide groepen even vaak gemeld. Tijdens de twee weken durende studievoortzetting na het einde van de behandeling traden geen exacerbaties van het eczeem op. De onderzoekers concluderen dat een lokale behandeling met tacrolimuszalf de voorkeur heeft boven behandeling met ciclosporine, wegens de mogelijke bijwerkingen van ciclosporine.

Reitamo et al. onderzochten in een multicenter, gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek bij 624 kinderen gedurende 3 weken de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,03% één- en tweemaal per dag in vergelijking tot hydrocortisonacetaat 1% tweemaal per dag.⁴ Kinderen van 2 tot 16 jaar oud met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (volgens de score van Rajka en Langeland) werden geïncludeerd en gestratificeerd naar twee leeftijdsubgroepen: 2-6 jaar en 7-15 jaar. Primair eindpunt van deze studie was het procentuele verschil van de mEASI-score tussen de meting bij aanvang en aan het eind van de studieperiode. Zowel éénmaal als tweemaal per dag toepassen van tacrolimus 0,03% gaf een statistisch significant grotere daling van de mEASI-score dan hydrocortisonacetaat. In de hydrocortisonogroep staakten 41 van de 207 kinderen het onderzoek, in de tacrolimusgroepen waren dit 26 van de 207 en 21 van de 210 kinderen (één- resp.

tweemaal per dag tacrolimus). Belangrijkste reden voor voortijdige beëindiging van de studiedeelname was onvoldoende werkzaamheid in geval van hydrocortison (n=17) en tacrolimus éénmaal per dag (n=8). Het optreden van bijwerkingen was bij tacrolimus tweemaal per dag (n=8) de belangrijkste reden om de studiedeelname voortijdig te staken.

Onlangs is een studie verschenen over gebruik van tacrolimus gedurende langere tijd. Deze studie van **Koo** et al, een open, multicenter, niet vergelijkende studie, laat zien dat er een onderdrukking van de symptomen optreedt (gegevens tot 2 jaar gebruik).⁵ De studie betreft bijna 4000 volwassenen en bijna 4000 kinderen. Hoewel dit geen vergelijkende studie is, wordt geconcludeerd dat gebruik van tacrolimus de symptomen van atopische dermatitis onderdrukt tot een periode van tenminste 2 jaar. De werkzaamheid wordt uitgedrukt in de procentuele afname van de aangedane "Body surface area" (BSA). Bij patiënten die tacrolimus 0,03% gebruikten waren bij 60% van de patiënten na 9 maanden de symptomen uitstekend verbeterd of zelfs verdwenen.

De **Food and Drug Administration** (FDA) in de VS heeft begin 2006 nieuwe eisen gesteld aan de registratietekst van tacrolimus (en pimecrolimus).⁶ Onlangs heeft de EMEA tot hetzelfde besloten. Voor zowel tacrolimus als pimecrolimus geldt nu dat alleen als tweedelijns therapie mogen worden ingezet. De reden hiervan is de twijfel over de veiligheid van deze middelen bij langdurig gebruik.

De fabrikant heeft nog twee niet-gepubliceerde aanvullende subgroep analyses van wel gepubliceerde studies (Paller et al. 2001 en Reitamo et al. 2002) voorgelegd. Hieruit zou blijken dat tacrolimus ook effectief is bij patiënten die eerder met corticosteroiden zijn behandeld. Omdat het geen gepubliceerde studies zijn worden deze niet meegenomen in deze beoordeling.

Tabel 1.

| Nieuwe literatuurgegevens met betrekking tot werkzaamheid | | | | | | |
|---|-----------------|---|----------|----------|--|---|
| Studie, duur | leeftijd (jaar) | Geneesmiddel | N start | N eind | resultaat | opmerkingen |
| | | | | | daling SCORAD | |
| Pacor, 6 weken | 13-45 | tacrolimus 0,1%, 2dd ciclospor. 3mg/kg/dag | 15 15 | 15 15 | van 69,0 naar 7,3 van 73,7 naar 8,6 | geen stat. sign. verschil in bereikte SCORAD waarde |
| | | | | | % afname mEASI | |

| | | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------|---|-------------------|--|--|--|
| Reitamo, 3 weken | 2-15 | tacrolimus 0,03%, 1dd tacrolimus 0,03%, 2dd hydrocortisonac., 2dd | 207 210 207 | 181 189 166 | 70,0* 78,7* 47,2 | korte studieduur; geen vergelijking met klasse 2 corticosteroiden |
| | | | | | % afname BSA | |
| Koo, Gemiddeld 239 dagen | Vanaf 2 jaar + volw | tacrolimus 0,03% tacrolimus 0,1% | 3964 v 3959 k | 25% gestopt vanwege adminstr redenen | BSA bij start: 33% na 1 maand 52% na 12 mnd 71% na 18 mnd 91% | Geen vergelijkende studie; bedoeld om werkzaamheid op langere termijn aan te tonen |

* P < 0,001 versus hydrocortisonacetaat

Discussie:

De studie van Pacor is de eerste naar de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,1% bij patiënten die onvoldoende reageerden op een behandeling met corticosteroiden (het geregistreerde indicatiegebied). Pacor vergeleek een lokale behandeling met tacrolimuszalf met een orale behandeling met ciclosporine. De publicatie vermeldt niet hoe het onvoldoende reageren op lokale corticosteroiden werd geobjectiveerd. Op grond van de resultaten bij een beperkt aantal patiënten lijkt de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,1% niet verschillend te zijn van ciclosporine bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem. Dit is in overeenstemming met de claim van de fabrikant dat tacrolimuszalf een alternatief is voor ciclosporine bij patiënten met de meest ernstige vorm van constitutioneel eczeem.

In de drie weken durende studie van Reitamo is een behandeling met tacrolimuszalf 0,03% werkzamer gebleken dan hydrocortisonacetaat 1%. De studie is kort van duur en bevestigt de resultaten uit eerder onderzoek (Reitamo, 2002).⁷ Ook deze recentere studie geeft echter geen antwoord op de vraag hoe de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,03% zich verhoudt tot dat van een corticosteroid uit klasse 2. Ook is tacrolimuszalf niet onderzocht bij jonge kinderen die niet of onvoldoende reageren op de gebruikelijke behandeling met lokale corticosteroiden.

De studie van Koo laat zien dat behandeling met tacrolimus (ook bij kinderen) een gunstig effect heeft ten aanzien van de symptomen van constitutioneel eczeem (ook gedurende langere tijd, tot 2 jaar).

Conclusie:

Op grond van de resultaten bij een beperkt aantal patiënten lijkt de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,1% niet verschillend te zijn van oraal ciclosporine. Conform eerdere studieresultaten, is in kortdurend onderzoek (3 weken) de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,03% groter dan van hydrocortisonacetaat 1%. Er kan geen uitspraak gedaan worden over de mate van werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,03% in vergelijking tot lokale corticosteroiden bij kinderen, op basis van onderzoek

met een voldoende lange duur. Gezien de indicatievoorwaarden, de noodzaak van het vermijden van langdurige behandeling en de waarschuwingen in verband met de gemelde gevallen van maligniteit,⁸ is een directe vergelijking van tacrolimus met corticosteroiden van minder belang geworden.

Wat betreft de behandelduur is de CFH van mening dat voor chronische (intermitterende) aandoeningen gegevens over een langere onderzoeksperiode (ten minste 4 maanden) nodig zijn. In de studies van Koo en Hanifin (zie 5.B) zijn dergelijke gegevens beschikbaar, niet alleen voor volwassenen maar ook voor kinderen.

Geconcludeerd kan worden dat er ook voor kinderen voldoende gegevens zijn over de werkzaamheid gedurende langere tijd (ten minste 4 maanden).

5.b. Nieuwe literatuurgegevens met betrekking tot bijwerkingen

Kang et al. onderzochten in een één jaar durend, open, prospectief onderzoek de veiligheid van tacrolimus zalf 0,1% bij 255 kinderen van 2 tot 15 jaar.⁹ Van de 255 patiënten stakten er 66 voortijdig de studie, 48 wegens administratieve redenen, 8 wegens een onvoldoende resultaat en 10 wegens een bijwerking. De onderzoekers beëindigden de studiedeelname bij 3 kinderen wegens het optreden van bijwerkingen, die werden beschouwd als gerelateerd aan tacrolimus. De meest frequente lokale bijwerkingen waren een brandend gevoel op de plaats van aanbrengen bij 26% en jeuk bij 23% van de patiënten. Deze verschijnselen namen af na enkele dagen behandeling. Huidinfectie trad op bij 11%. De drie belangrijkste bijwerkingen, niet gerelateerd aan de plaats van aanbrengen, waren griepachtige symptomen (35%), hoofdpijn (18%) en koorts (18%). De incidentie van deze drie bijwerkingen en ook van infecties nam niet toe met de cumulatieve tacrolimusdosis en evenmin met de tijd. De onderzoekers beschouwen de meerderheid (85%) van de bijwerkingen die geen verband houden met de plaats van toediening als niet gerelateerd aan het gebruik van tacrolimus. De criteria waarop dit is beoordeeld noemen de onderzoekers niet. De onderzoekers concluderen dat er geen toegenomen incidentie was van infecties of andere bijwerkingen en dat een langdurige behandeling bij kinderen met tacrolimuszalf 0,1% als veilig beschouwd kan worden.

Kyllönen et al. vergeleken in een open studie bij volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem het effect van tacrolimuszalf 0,1% en van lokale corticosteroiden op de collageensynthese en de huiddikte.¹⁰ Gedurende 1 jaar werden zonnodig 56 patiënten behandeld met tacrolimuszalf 0,1% en 36 patiënten met lokale corticosteroiden. Ter controle van normale huid werden 27 gezonde vrijwilligers geïnccludeerd.

Het primaire eindpunt was de verandering in pro-collageen pro-peptiden I en III, gemeten met een radioimmunoassay, tussen aanvang en eind van de studieduur. Additioneel werd ook de verandering in huiddikte bepaald. Wegens technische problemen was een volledige analyse hiervan niet mogelijk, waardoor niet bij alle deelnemers de huiddikte is bepaald. Patiënten in de tacrolimusgroep hadden eerder deelgenomen aan studies met tacrolimus. Een tacrolimusvrij interval van 4 tot 12 maanden werd in acht genomen. Patiënten in de groep met lokale corticosteroiden werden reeds langdurig intermitterend behandeld met lokale corticosteroiden, meestal van een gemiddelde sterkte ('intermediate potency'). Sommigen kregen additionele behandelingen, zoals UV-therapie en ciclosporine. Patiënten in beide onderzoekarmen hadden bij aanvang van de studie gemiddeld lagere waarden voor pro-collageen peptiden dan gezonde vrijwilligers. Na 12 maanden is bij patiënten die behandeld werden met tacrolimus, een herstel van de collageensynthese opgetreden in de richting van de waarden die gevonden werden in gezonde huid. Er was in de tacrolimusgroep een statistisch significante toename van pro-collageen peptiden in vergelijking met de uitgangswaarde (toename 272 µg/l, $p < 0,001$). In de groep behandeld met lokale corticosteroiden was er na 1 jaar geen significante verandering. In de tacrolimusgroep ($n=44$) was de huiddikte met 9% toegenomen in vergelijking tot de uitgangswaarde ($p < 0,001$), terwijl in de groep behandeld met corticosteroiden de huiddikte na 1 jaar was afgenomen met 8%. In het onderzoek is niet vermeld welke lokale corticosteroiden gebruikt werden.

Fleischer et al. analyseerden het optreden van huidinfecties bij 1554 patiënten uit vijf klinische studies met tacrolimuszalf.¹¹ Aan drie 12 weken durende, placebogecontroleerde studies met 0,03% en 0,1% tacrolimuszalf namen 631 volwassenen en 351 kinderen van 2 tot 16 jaar deel. Met uitzondering van folliculitis, werden er tussen een behandeling met placebo (vehikel) en tacrolimuszalf geen significante verschillen waargenomen tussen het optreden van huidinfecties. Een verhoogde incidentie van folliculitis werd gevonden bij volwassenen tijdens behandeling met 0,03% en 0,1% tacrolimuszalf in vergelijking tot het vehikel (6,2 en 4,3% vs. 0,5%, $p=0,002$ en 0,02). De twee andere onderzoeken betreffen open studies met een duur tot één jaar. Hierbij werd bij 255 kinderen en 316 volwassenen, die behandeld werden met tacrolimuszalf 0,1% geen toegenomen incidentie van huidinfecties gevonden, in vergelijking met de percentages uit de drie twaalf weken studies. Overigens is deze studie reeds in 2002 gepubliceerd en bevat daardoor geen gegevens die ten tijde van de eerdere beoordeling nog onbekend waren.

Kang et al. voegden de gegevens van drie placebogecontroleerde studies met tacrolimuszalf samen om

een uitspraak te kunnen doen over de veiligheid van tacrolimus bij gebruik in de hoofd en nekregio.¹² Aan de drie studies namen 631 volwassenen en 352 kinderen van 2 tot 16 jaar deel met matig tot ernstig constitutioneel eczeem. De incidentie van bijwerkingen, zoals een brandend gevoel, jeuk, erytheem, infectie en een prikkelend gevoel van de huid, was in de hoofd en hals regio vergelijkbaar met die van deze bijwerkingen elders op het lichaam.

Onlangs is een studie verschenen over gebruik van tacrolimus gedurende langere tijd. Deze studie van **Koo** et al, een open, multicenter, niet vergelijkende studie, laat zien dat er een onderdrukking van de symptomen van constitutioneel eczeem optreedt tot een periode van twee jaar.⁵ De studie betreft bijna 4000 volwassen patiënten en bijna 4000 kinderen en vermeldt gegevens over bijwerkingen van tacrolimus bij langdurig gebruik (gemiddelde studieduur 247 vs. 135 dagen voor resp. de 0,1% en de 0,03% toedieningssterkte). De conclusie is dat de bijwerkingen niet anders zijn dan in eerdere studies met tacrolimus, zij het dat nu gegevens over langerdurend gebruik bekend zijn. Daarnaast wordt een aantal gevallen (13) van non-melanoma huidkanker (NMHK) genoemd, dat optrad gedurende gebruik van tacrolimus (< 4 jaar; hiervoor zijn alle bekende studies meegenomen). Geconcludeerd wordt dat de incidentie van NMHK in de met tacrolimus behandelde patiënten geen toegenomen risico op NMHK doet vermoeden.

De **Food and Drug Administration** (FDA) in de VS heeft begin 2006 nieuwe eisen gesteld aan de registratietekst van tacrolimus (en pimecrolimus). De FDA heeft als waarschuwing op laten nemen: "Hoewel een oorzakelijk verband niet is aangetoond, zijn er zeldzame gevallen van kanker (bijv huid en lymfomen) gemeld bij patiënten die deze producten hebben gebruikt. Continu langdurig gebruik van deze middelen moet worden vermeden (voor elke leeftijdsgroep)". Daarnaast is voor zowel tacrolimus als pimecrolimus in de registertekst de indicatie aangepast in die zin dat beide middelen als tweedelijnsbehandeling moeten worden beschouwd.⁶ De veiligheid van deze middelen bij (zeer) langdurig gebruik is dus nog niet aangetoond. Inmiddels heeft ook de EMEA wijzigingen aangebracht in de produktinformatie.⁸ Hoewel er studies zijn uitgezet om het risico op kanker te achterhalen, zal het naar de mening van de FDA nog vele jaren duren voordat hieruit conclusies kunnen worden getrokken.

In een studie van **Hanifin** et al (2005) zijn 799 patiënten (ongeveer helft volwassenen en helft kinderen) die tacrolimus 0,1% kregen in een open, niet vergelijkende studie, gedurende langere tijd gevolgd.¹⁴ 300 patiënten zijn zelfs gedurende drie jaar gevolgd. De incidentie van bijwerkingen die niet met de plaats van toediening verband hielden (zoals griepachtige symptomen, allergische reacties, koorts, infectie, astma,

faryngitis) was iets groter bij volwassenen. De incidentie van deze bijwerkingen nam niet toe met de duur van de behandeling. Veruit het grootste deel van deze bijwerkingen (96%) was niet gerelateerd aan de toepassing van tacrolimus. De incidentie van non melanoma huid kanker (NMHK) is meegenomen in een andere studie (Naylor). De conclusie hiervan is dat de gegevens (tot dat moment) suggereren dat er geen verhoogd risico is op NMHK (13 gevallen bij volwassenen).

Tabel 2.

| Nieuwe literatuurgegevens met betrekking tot bijwerkingen en veiligheid | | | | | | |
|---|---------------|------------------|---|----------|---|--|
| Studie, duur | opzet | leeftijd (jaar) | Geneesmiddel | n | Gerapporteerde uitkomst | opmerkingen |
| Kang, 1 jaar | open-label | 2-15 | tacrolimus 0,1% , 2dd | 255 | geen toename bijwerkingen in de tijd | |
| Patel | retrospectief | 0-2 | tacrolimus 0,03%, ?dd tacrolimus 0,1%, ?dd | 9 3 | tacrolimus veilig bij kinderen < 2 jaar | trombocytose (4/12) brandend gevoel (2/12) |
| Fleischer, 5 studies samengevoegd, 12 weken (3 stud.); 1 jaar (2 stud.) | dubbelblind | 2-15 | vehikel | 116 | geen toegenomen incidentie van huidinfecties | onbekend of ook andere dan reeds bekende bijwerkingen zijn geïnventariseerd; studie reeds in 2002 gepubliceerd |
| | | | tacrolimus 0,03% | 117 | | |
| | | | tacrolimus 0,1% | 118 | | |
| | 16-79 | vehikel | 212 | | | |
| | | tacrolimus 0,03% | 210 | | | |
| open-label | 2-15 | tacrolimus 0,1% | 255 | | | |
| | 16-79 | tacrolimus 0,1% | 316 | | | |
| Kang, 3 studies samengevoegd, 12 weken | dubbelblind | 2-15 | vehikel | 116 | geen verschil bijwerkingen hoofd/hals en rest lichaam | |
| | | | tacrolimus 0,03% | 117 | | |
| | | | tacrolimus 0,1% | 118 | | |
| | | 16-79 | vehikel | 212 | | |
| | | | tacrolimus 0,03% | 210 | | |
| | | | tacrolimus 0,1% | 209 | | |
| Kyllönen, 1 jaar | open-label | >18 | tacrolimus 0,1% corticosteroiden | 56 36 | tacrolimus geeft geen remming van collageensynthese | niet vermeld is welke corticosteroiden zijn gebruikt |
| Koo, tot 2 jaar | open-label | > 2 | tacrolimus 0,1% tacrolimus 0,03% | 3959 | Geen verschil in veiligheid i.v.m. eerdere (korte) studies | |
| | | > 16 jaar | idem | 3964 | | |
| Hanifin, Gemidd beh. duur 902 dagen | Open-label | >2 jaar | tacrolimus 0,1% | 391 | Bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met eerdere kortdurende studies | |
| | | > 16 jaar | tacrolimus 0,1% | 408 | | |

? frequentie van het aanbrengen van tacrolimuszalf is niet vermeld

Naast gepubliceerd onderzoek heeft de fabrikant vier rapporten ingediend van open studies naar de bijwerkingen en veiligheid van tacrolimuszalf. **Protocol FG 506-06-26** (juni

2003) is een één jaar durend vergelijkend onderzoek bij 80 volwassenen naar de veiligheid van tacrolimuszalf 0,1% in vergelijking tot hydrocortisonacetaat. **Protocol FG 506-06-25** (januari 2004) is een één jaar durend open, niet vergelijkend onderzoek bij 466 kinderen van 2 tot 16 jaar naar de veiligheid van tacrolimuszalf 0,03% en 0,1%. **Protocol 99-0-054** (juli 2002) is een open, niet vergelijkend onderzoek bij 3959 kinderen (2 tot 16 jaar) en 3964 volwassenen (\geq 16 jaar). Dit onderzoek is inmiddels gepubliceerd (Koo et al 2005). **Protocol 97-0-038** (juli 2002) is een open, niet vergelijkend, multi-center onderzoek bij 391 kinderen (2 tot 16 jaar) en 408 volwassenen (\geq 16 jaar) naar de bijwerkingen van tacrolimuszalf 0,03% en 0,1%. De niet-gepubliceerde studies zijn niet meegenomen bij de herbeoordeling.

Daarnaast zijn nog andere studies door de fabrikant aangeleverd. Zo is er de studie van Schachner et al. (2005) over gebruik van tacrolimuszalf 0.03% bij kinderen. De studieduur in deze placebogecontroleerde studie bedraagt zes weken zodat deze niet van belang is om de werkzaamheid bij langer durend gebruik te beoordelen.

De fabrikant is van mening dat toepassing van tacrolimuszalf geen probleem vormt bij vaccinatie van kinderen. Als onderbouwing hiervoor dient de studie van **Stiehm**. Deze studie (protocol 00-0-090 in het herbeoordelingsdossier) is een zeven weken durend open, niet vergelijkend onderzoek bij 26 kinderen van 2 tot 12 jaar naar het effect van behandeling met tacrolimuszalf 0,03% op het immuunsysteem en de antilichaamrespons op vaccinatie met Pneumovax[®]23.¹³ Kinderen werden gestratificeerd naar leeftijd: 2-5 jaar (n=11) en 6-12 jaar (n=15). Kinderen met constitutioneel eczeem op tenminste 10% van het lichaamsoppervlak en tenminste drie tetanus- en H. influenzavaccinaties werden geïncludeerd. Kinderen die tenminste eenmaal tacrolimuszalf kregen toegediend, werden geïncludeerd in de analyse. 23 kinderen completeerden de studie. Immunologische parameters werden geëvalueerd. Primaire uitkomstmaten waren de IgG-spiegels, secundaire maten waren veranderingen in Ig-spiegels (IgG, IgG subklassen, IgM, IgA en IgE), antilichaamtiteren (tetanus, influenza en pneumokokken), lymfocytensubsets en PHA- en tetanusproliferatieassays. Geconcludeerd wordt dat kortdurend gebruik van tacrolimus geen invloed heeft op de spiegels van immunoglobulinen, antilichamen tegen H influenzae en tetanustoxoïd. Ook is er geen invloed op de spiegels van lymfocyten, lymfoproliferatieve processen en evenmin op de respons op pneumokokkenvaccinatie. De onderzoekers zijn voorzichtig in hun conclusie doordat ze stellen dat deze gegevens de hypothese ondersteunen dat tacrolimuszalf geen systemische immunosuppressieve effecten heeft.

Discussie: De fabrikant stelt dat de lange termijn veiligheid van tacrolimuszalf, ook voor kinderen, is aangetoond. Het onderzoek van Kyllönen toont aan dat behandeling met tacrolimus bij volwassenen geen negatief effect heeft op de collageensynthese. In de analyse van Fleischer wordt bij kinderen geen toegenomen incidentie van huidinfecties gevonden bij voortzetting van een behandeling met tacrolimuszalf tot één jaar. Een studie van Kang laat geen verschil in bijwerkingen van tacrolimuszalf zien tussen de hoofd- en halsregio en de rest van het lichaam. In een ander onderzoek meldt Kang dat er geen toegenomen incidentie van infecties of andere bijwerkingen gevonden werd tijdens een behandelduur tot één jaar met tacrolimuszalf 0,1% bij kinderen. Overigens is deze sterkte in Europa, de Verenigde Staten en Japan niet geregistreerd voor toepassing bij kinderen. Verondersteld mag worden dat het gebruik van een lagere concentratie tacrolimuszalf (0,03%) niet zal leiden tot een toegenomen incidentie van infecties of andere bijwerkingen, anders dan reeds bekend. Ook uit de studies van Koo en Hanifin kan nu worden geconcludeerd dat bij kinderen gegevens bekend zijn over de veiligheid van tacrolimus bij langerdurend gebruik. Deze blijken niet te verschillen van die in eerdere studies.

Een ander probleem is de kans op maligniteiten bij (zeer) langdurig gebruik. Hoewel geen oorzakelijk verband is aangetoond, zijn in ieder geval in Amerika (en inmiddels ook in Europa) in de registerteksten van tacrolimus en pimecrolimus waarschuwingen hierover opgenomen. Er wordt hierbij geen onderscheid gemaakt tussen kinderen en volwassenen.

Conclusie:

De veiligheid van tacrolimuszalf voor kinderen is nu ook voor de wat langere termijn voldoende aangetoond. Er zijn gegevens die de hypothese ondersteunen dat kortdurende toepassing van tacrolimuszalf geen systemisch immunosuppressief effect heeft bij kinderen.

6. Samenvatting

Sinds de beoordeling van tacrolimuszalf door de CFH in 2003 zijn meer gegevens bekend geworden over de werkzaamheid en bijwerkingen van tacrolimuszalf. De lange termijn veiligheid van tacrolimuszalf is nu aangetoond voor een gebruiksduur tot vier jaar. In de registratietekst wordt met betrekking tot vaccinaties nog een behandelingsvrije periode in acht genomen.

Op grond van de resultaten bij een beperkt aantal patiënten lijkt de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,1% niet verschillend te zijn van oraal ciclosporine. Conform eerdere

studieresultaten is in kortdurend onderzoek (3 weken) bij kinderen de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,03% groter dan van hydrocortisonacetaat 1%.

Gezien de indicatievoorwaarden, de noodzaak van het vermijden van langdurige behandeling en de waarschuwingen in verband met de gemelde gevallen van maligniteit, is een directe vergelijking van tacrolimus met corticosteroiden van minder belang geworden.

Omdat er intussen voldoende gegevens zijn over de werkzaamheid van tacrolimus bij kinderen gedurende langere tijd, kan geconcludeerd worden dat er voor tacrolimus ook bij kinderen een plaats is bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

7. Eindconclusie therapeutische waarde

De Commissie komt op basis van de thans beschikbare gegevens tot de conclusie dat zowel bij volwassenen als bij kinderen het gebruik van tacrolimuszalf bij matig tot ernstig atopisch eczeem in aanmerking komt indien met andere lokale therapie niet of onvoldoende wordt uitgekomen. De Commissie wijst er op dat, hoewel er geen oorzakelijk verband is vastgesteld tussen het ontstaan van maligniteiten en het gebruik van tacrolimus, de veiligheid van deze middelen op de (zeer) lange termijn niet is vastgesteld. Tacrolimus dient niet langdurig en niet continu te worden gebruikt, zeker niet bij kinderen.

8. Plaatsbepaling binnen GVS

8.a. GVS-criteria voor clustering

De fabrikant is van mening dat op grond van vergelijkend onderzoek met pimecrolimus, de plaatsing van tacrolimuszalf op bijlage 1B van het Verstrekkingenbesluit Farmaceutische Hulp overwogen dient te worden. Momenteel is tacrolimuszalf geclusterd met pimecrolimus op bijlage 1A van de Regeling.

De criteria voor clustering zijn kort weergegeven:

1. een gelijksoortig indicatiegebied
2. een gelijke toedieningsweg
3. bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie
4. geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

De invulling van deze criteria wordt hieronder weergegeven.

8.a.1. Gelijksoortig indicatiegebied

Zowel tacrolimuszalf als pimecrolimus is bestemd voor de behandeling van constitutioneel eczeem. In de geregistreerde indicatie voor tacrolimuszalf en pimecrolimus komt een verschil in de mate van ernst van het eczeem tot uitdrukking. Tacrolimuszalf is geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem, terwijl pimecrolimus geregistreerd is voor de behandeling van mild tot matig-ernstig constitutioneel eczeem. Tussen beide middelen bestaat een aanzienlijke overlap in indicatiegebied. Het is geen vereiste dat de geregistreerde indicatie exact gelijklopend is, gelet wordt op de hoofdindicatie en of een middel bij een indicatie in principe toepasbaar is. In de VS is het indicatiegebied al nagenoeg hetzelfde en worden beide als tweedelijnsbehandeling beschouwd. Intussen heeft ook de EMEA de indicatie voor pimecrolimus aangepast. Ook pimecrolimus komt nu pas in aanmerking indien lokale therapie met corticosteroïden onvoldoende resultaat laat zien of niet kan worden toegepast.⁸

Hieruit volgt dat het indicatiegebied van tacrolimuszalf en pimecrolimus gelijksoortig is.

8.a.2. Gelijke toedieningsweg

Tacrolimuszalf en pimecrolimus worden lokaal aangebracht op de aangedane huidgedeelten. De toedieningsweg is gelijk.

8.a.3. Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Tacrolimuszalf 0,1% is geregistreerd voor behandeling van patiënten vanaf 16 jaar. Tacrolimuszalf 0,03% en pimecrolimus zijn geregistreerd voor toepassing bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar. Gezien de overlap in leeftijdscategorie worden tacrolimuszalf en pimecrolimus beschouwd als zijnde bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

8.a.4. Geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Voor de behandeling belangrijke eigenschappen van een geneesmiddel zijn: (a) werkzaamheid, (b) effectiviteit, (c) bijwerkingen, (d) (klinische) ervaring, (f) toepasbaarheid, (g) gebruiksgemak en (h) kwaliteit van leven. Op grond van een gepubliceerd onderzoek (Kempers) en twee (nog) niet gepubliceerde onderzoeken (studieprotocol 20-02-005, Paller ea.) is de fabrikant van mening dat er klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan tussen tacrolimuszalf en pimecrolimus. In deze onderzoeken zijn de werkzaamheid en veiligheid van beide middelen vergeleken. Deze studies worden onder paragraaf 8.b. besproken.

8.b. Vergelijkende studies met tacrolimuszalf en pimecrolimus

Het onderzoek van **Kempers** et al. is een multi-center, gerandomiseerd, onderzoeker geblindeerde, vergelijkende studie tussen tacrolimuszalf 0,03% en pimecrolimuscrème 1%.¹⁵ Het betrof kinderen van 2 tot 18 jaar waarbij is gekeken naar het optreden van lokale bijwerkingen, patiëntvoorkeur, veiligheid en werkzaamheid. Kinderen (n=141) met matig ernstig constitutioneel eczeem (IGA score 3) werden geïnccludeerd. De primaire uitkomstmaat was de incidentie van lokale reacties op de plaats van aanbrengen. Secundaire uitkomstmaten waren de waardering van de productkenmerken door de patiënt of verzorger, de veiligheid en de werkzaamheid. De duur van deze bijwerkingen was in het algemeen korter in geval van pimecrolimus. Het is onduidelijk in hoeverre het op eigen initiatief gebruiken van corticosteroiden gedurende het onderzoek in met name de pimecrolimusgroep van invloed is geweest op deze uitkomst. Op dag 43 was er geen statistisch significant verschil in het percentage patiënten met een bereikte IGA score van 0 of 1 ('schoon' of 'bijna schoon') tussen pimecrolimus (30%) en tacrolimus (42%, p=0,119). De auteurs geven aan dat de *intention to treat*-populatie ook de gegevens van patiënten bevat, die tijdens het onderzoek niet toegestane co-medicatie gebruikten, met name lokale corticosteroiden. Dit was het geval bij 12 patiënten in de pimecrolimusgroep en 2 in de tacrolimusgroep. Het op eigen initiatief gebruiken van corticosteroiden maakt dat de resultaten van deze patiënten niet analyseerbaar zijn met betrekking tot werkzaamheid en bijwerkingen. Een subgroepanalyse waarin deze patiënten buiten beschouwing werden gelaten, is wel verricht voor werkzaamheid maar niet voor bijwerkingen. In deze subgroepanalyse werden vergelijkbare percentages gevonden als in de *intention to treat*-populatie voor patiënten met een IGA-score 0 of 1 (pimecrolimus 31% (18/58); tacrolimus 40% (27/67)). Door de exclusie van deze patiënten wordt de onderzoekspopulatie echter belangrijk kleiner. Doordat in dit onderzoek geen EASI-score is gebruikt, is

vergelijking met ander onderzoek moeilijk. De IGA-score (Investigators Global Assessment) is een score door de arts, gebaseerd op een interpretatie van symptomen van het eczeem.¹⁶ Deze maat is echter niet gevalideerd en geeft een globale morfologische aanduiding van de ernst van het eczeem. De IGA kent een 6-punts schaal, waarbij 0 staat voor 'schoon' en 5 voor 'zeer ernstig eczeem'. Met een nadere statistische analyse wil de fabrikant van tacrolimus de conclusie in de studie van Kempers, namelijk dat er een vergelijkbare werkzaamheid is voor tacrolimus en pimecrolimus, weerleggen. Deze zeer summiere nadere analyse vormt vooralsnog geen reden aan de uitkomsten van de studie van Kempers te twijfelen. In de literatuur zijn overigens geen ingezonden brieven gekomen met opmerkingen over de statistische onderbouwing van de studie van Kempers.

Protocol 20-02-005 is een zes weken durende, gerandomiseerde, onderzoeker geblindeerde, vergelijkende studie naar de werkzaamheid en veiligheid van tacrolimuszalf 0,1% en pimecrolimus bij kinderen met matig tot ernstig eczeem. Omdat het een niet-gepubliceerde studie betreft wordt deze niet meegenomen bij de herbeoordeling.

Paller et al. vergeleek gedurende zes weken de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,03 en 0,1% en pimecrolimus crème 1% in drie prospectieve, gerandomiseerde, onderzoeker-geblindeerde, multi-center onderzoeken bij 1060 patiënten (kinderen en volwassenen).¹⁷ Twee studies includeerden kinderen van 2 tot 15 jaar. De ene studie vergeleek bij kinderen met een lichte mate van eczeem een behandeling met tacrolimus 0,03% met pimecrolimus. De andere studie vergeleek bij kinderen met een matig tot ernstige vorm van eczeem een behandeling met tacrolimus 0,1% met pimecrolimus. De derde studie includeerde volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met licht tot zeer ernstig eczeem. De primaire uitkomstmaat was de verandering in EASI-score aan het begin en het einde van de onderzoeksperiode. Additioneel werd de IGA-score bepaald, het percentage aangedaan lichaamsoppervlak en de waardering van de patiënt (of diens verzorger) voor de jeuk (VAS-schaal). Eindpunten voor veiligheid waren de totale incidentie van door de patiënt gerapporteerde bijwerkingen, bijwerkingen die door de onderzoeker werden geobserveerd en de individuele incidentie van lokale bijwerkingen op de plaats van aanbrengen. In een gecombineerde analyse over het spectrum van licht tot zeer ernstig eczeem was tacrolimus werkzamer dan pimecrolimus (52,8 versus 39,1%, $p < 0,0001$). Gebaseerd op de procentuele afname van de EASI-score na zes weken was tacrolimus 0,1% werkzamer dan pimecrolimus in de studie bij volwassenen (54,1 versus 34,9%, $p < 0,0001$) en bij kinderen met matig tot ernstig eczeem (67,2 versus 56,4%, $p = 0,04$).

Ook was na één week behandelen tacrolimuszalf 0,03% werkzamer dan pimecrolimus bij kinderen met een lichte mate van eczeem (39,2 versus 31,2%, $p=0,04$). Na zes weken was er op grond van de bereikte afname in EASI-score wel een trend richting een grotere werkzaamheid voor tacrolimus, maar het verschil was niet statistisch significant (52,1 versus 42,7%, $p=0,07$). Tacrolimus was ook werkzamer dan pimecrolimus gebaseerd op de IGA-scores, de afname van het percentage aangedaan lichaamsoppervlak en de verbetering van de scores voor jeuk ($p\leq 0,05$).

tabel 3.

| Vergelijkende studies met tacrolimuszalf en pimecrolimuscrème; werkzaamheid | | | | | | | |
|---|-----------------|------------------------------|---|---------|--------|----------------------|--|
| Studie, duur | leeftijd (jaar) | ernst v. eczeem [#] | geneesmiddel | N start | N eind | resultaat na 6 weken | opmerkingen |
| | | | | | | IGA 0-1 [°] | |
| Kempers, 6 weken | 2-17 | 3 | tacrolimus 0,03%, 2dd pimecrolimus 1%, 2dd | 70 | 67 | 42 | werkzaamheid niet als EASI-score vermeld; rel. kleine populatie |
| | | | | 71 | 58 | 30 | |
| | | | | | | % afname EASI | |
| 20-02-005, 6 weken | 2-16 | 3-4 | tacrolimus 0,1%, 2dd pimecrolimus 1%, 2dd | 112 | 96 | 82,9 [§] | ongepubliceerd; 0,1% niet voor kinderen |
| | | | | 114 | 102 | 70,2 | |
| Paller, 6 weken | 2-15 | 2 | tacrolimus 0,03%, 2dd pimecrolimus 1%, 2dd | 207 | 161 | 52,1 [†] | Submitted; tacrolimus 0,1% bij kinderen; pimecrolimus bij ernstig en zeer ernstig eczeem |
| | | | | 216 | 161 | 42,7 | |
| | 2-15 | 3-4 | tacrolimus 0,1%, 2dd pimecrolimus 1%, 2dd | 111 | 76 | 67,2* | |
| | >16 | 2-5 | tacrolimus 0,1%, 2dd pimecrolimus 1%, 2dd | 210 | 168 | 54,1 [§] | |
| | | | | 203 | 155 | 34,9 | |

[#] uitgedrukt als IGA-score; 0= 'schoon', 1= 'bijna schoon', 2= lichte mate van eczeem, 3= matig-ernstig eczeem, 4= ernstig eczeem, 5= zeer ernstig eczeem

[°] percentage patiënten die op studiedag 43 een IGA-score van 0 of 1 hadden bereikt, met uitsluiting van patiënten die niet toegestane co-medicatie gebruikten

[†] $p=0,07$

* $p\leq 0,05$

[§] $p\leq 0,001$

Wat betreft de gerapporteerde bijwerkingen liet een gecombineerde analyse van de drie vergelijkende studies door Paller geen statistisch significant verschil zien tussen tacrolimus en pimecrolimus. In beide studies bij kinderen werden geen statistisch significante verschillen in incidenties van gerapporteerde bijwerkingen gevonden tussen tacrolimus 0,1% en pimecrolimus (kinderen met matig tot ernstig eczeem) en tacrolimus 0,03% en pimecrolimus (kinderen met een lichte mate van eczeem).

Discussie:

Alle direct vergelijkende studies met tacrolimuszalf en pimecrolimus zijn relatief kort (6 weken) van duur.

Pimecrolimus en tacrolimuszalf 0,03% geven in de twee direct vergelijkende studies (Kempers en Paller) geen statistisch significant verschil in werkzaamheid aan bij kinderen (2-17 jaar) met licht tot matig ernstig eczeem (het geregistreerde indicatiegebied van pimecrolimus). In de studie van Kempers is de mate van werkzaamheid echter uitgedrukt als IGA score (globale, niet gevalideerde score) en niet als EASI-score. Het aantal patiënten is relatief klein en verder valt op dat met name in de pimecrolimusgroep een aantal patiënten tevens niet toegestane co-medicatie (vooral lokale corticosteroïden) gebruikte (12/71 pimecrolimus, 2/70 tacrolimus). De auteurs geven geen verklaring voor dit gebruik.

De vergelijkende onderzoeken tussen tacrolimuszalf 0,1% en pimecrolimus tonen een statistisch significant grotere werkzaamheid voor tacrolimuszalf bij kinderen en volwassenen met licht tot zeer ernstig constitutioneel eczeem. Verder zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij kinderen, terwijl de tacrolimuszalf 0,1% niet voor deze leeftijdscategorie is geregistreerd. Pimecrolimus is niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig en zeer ernstig eczeem.

Een grotere werkzaamheid voor tacrolimuszalf 0,1% ten opzichte van tacrolimuszalf 0,03% werd eerder in een drie weken durend onderzoek aangetoond bij volwassenen.¹⁸ In dit onderzoek werden tacrolimus (0,1 en 0,03%) vergeleken met hydrocortisonbutyraat. De werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,1% was vergelijkbaar met die van hydrocortisonbutyraat en beide middelen waren werkzamer dan tacrolimus 0,03%. In twee kortdurende studies bij kinderen werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen tacrolimus 0,1% en 0,03%.^{19,20} In een andere drie weken durende studie met tacrolimus (0,1 en 0,03%) en placebo bij 560 kinderen was tacrolimus 0,1% werkzamer dan tacrolimus 0,03%.²¹

In de vergelijkende studies werden geen klinisch relevante verschillen gevonden in de aard en de frequentie van de bijwerkingen tussen tacrolimus en pimecrolimus.

Conclusie:

In direct vergelijkende onderzoeken is tacrolimuszalf 0,1% werkzamer gebleken dan pimecrolimus. Gegevens over de mate van werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,03% ten opzichte van pimecrolimus zijn gebaseerd op relatief kleine onderzoekspopulaties. In de vergelijkende studies blijkt dat de werkzaamheid van tacrolimuszalf 0,03% ten opzichte van pimecrolimus niet statistisch significant verschillend is. Verder zijn tussen tacrolimuszalf en pimecrolimus geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen gevonden.

9. Eindconclusie plaatsbepaling GVS

Er zijn vier criteria waarop de GVS-clustering wordt beoordeeld. Tacrolimuszalf en pimecrolimus hebben een gelijksoortig indicatiegebied, een gelijke toedieningsweg en zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Op grond van de nu beschikbare gegevens kan niet geconcludeerd worden dat er tussen tacrolimuszalf en pimecrolimus klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan, die het ontclusteren van beide middelen rechtvaardigen. De plaatsing van tacrolimuszalf op bijlage 1A in hetzelfde cluster als pimecrolimus kan dan ook worden gehandhaafd.

10. Overige punten

De fabrikant is van mening dat door de herziening van de registratietekst in de nadere voorwaarden de eis van het eerste voorschrift door een dermatoloog kan vervallen. De zinsnede met betrekking tot de voorschrijver is in de registratietekst als volgt gewijzigd.

Oude tekst: *'Protopic mag enkel worden voorgeschreven door dermatologen en geneesheren met ruime ervaring in de behandeling van atopische dermatitis met immunomodulatoren.'*

Nieuwe tekst: *'Protopic mag worden voorgeschreven door geneesheren met ervaring in de behandeling van atopische dermatitis.'*

De nadere voorwaarden die de overheid kan stellen aan de vergoeding van een geneesmiddel hebben sinds 1 januari 2006 alleen nog betrekking op de indicatie. Er wordt niet meer aangegeven in de nadere voorwaarden wie het middel moet voorschrijven of waar het moet worden toegepast. Deze eisen kunnen wel door de zorgverzekeraars zelf worden gesteld. Omdat er nu voldoende gegevens bekend zijn over het gebruik van tacrolimus bij kinderen, heeft dit consequenties voor de nadere voorwaarden.

11. Eindconclusie herbeoordeling

De plaatsing van tacrolimuszalf op bijlage 1A in hetzelfde cluster als pimecrolimus kan worden gehandhaafd. Op grond van nieuwe gegevens concludeert de Commissie dat zowel bij volwassenen als bij kinderen het gebruik van tacrolimuszalf in aanmerking komt indien met andere lokale therapie niet of onvoldoende wordt uitgekomen. Omdat het gebruik bij kinderen nu uitgesloten is van vergoeding, is deze laatste conclusie aanleiding de minister te adviseren de nadere voorwaarden van tacrolimus aan te passen.

Het CFH-advies van tacrolimus wordt:

Tacrolimus dient bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem alleen te worden gebruikt indien met andere lokaal toe te dienen middelen, zoals corticosteroiden, niet of onvoldoende wordt uitgekomen. Tacrolimus dient niet langdurig en ook niet continu te worden gebruikt, zeker niet bij kinderen. Tacrolimuszalf 0,1% is uitsluitend bestemd voor gebruik bij volwassenen.

12. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch Rapport tacrolimus (Protopic®). Commissie Farmaceutische Hulp, CFH rapport 03/04 (24-04-2003).
2. Besluit zorgverzekering en Regeling zorgverzekering, Bijlage 2.
3. Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N et al. Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. *Clin Exp Allergy*. 2004 Apr;34(4):639-45.
4. Reitamo S, Harper J, Bos JD et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol*. 2004 Mar;150(3):554-62.
5. Koo JYM, Fleischer AB, Abramovits W et al. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: results in 8000 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: S195-205.
6. FDA News 19-01-2006 (www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/new01299.html).
7. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):539-46.
8. EMEA Press release 27 march 2006. European medicines agency recommends cautious use of Protopic/Protopy and Elidel. EMEA/98882/2006; EMEA/CHMP/80270/2006.
9. Kang S, Lucky AW, Pariser D et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1 Suppl):S58-64.
10. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM et al. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004 Jun;150(6):1174-81.
11. Fleischer AB Jr, Ling M, Eichenfield L, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(4):562-70.
12. Kang S, Paller A, Soter N, et al. Safe treatment of head/neck AD with tacrolimus ointment. *J Dermatolog Treat*. 2003 Jun;14(2):86-94.
13. Stiehm ER, Roberts RL, Kaplan MS, et al. Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: S206-13.
14. Hanifin JF, Paller AS, Eichenfeld L et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: S186-94.

15. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):515-25.
16. Oranje AP, Wolkerstorfer. Advances in the treatment of atopic dermatitis with special regard to children. *Curr Probl Dermatol.* 1999;28:56-63.
17. Paller A, Lebwohl M, Fleischer A et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the management of atopic dermatitis: results from three randomised, comparative studies. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 810-22.
18. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547-55.
19. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44 (1 Suppl):S47-57.
20. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Oct;102(4 Pt 1):637-44.
21. Reitamo S, Leent van E, Ho V et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 539-46.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

