

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
12 november 2012

Uw kenmerk
Farma-3140541

Datum
11 februari 2013

Ons kenmerk
ZA/2013015590

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
GVS rapport 13/03 sinecatechines (Veregen®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 november 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel sinecatechines 10% zalf (Veregen®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Geneesmiddelen (CG) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Sinecatechines is een groene thee extract, beschikbaar als zalf. Het is geregistreerd voor de behandeling van de huid bij uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij immunocompetente patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder.

Bij de behandeling van uitwendig genitale wratten bij volwassen immunocompetente patiënten heeft 10% sinecatechineszalf een therapeutische gelijke waarde als podofyllotoxinecrème/vloeistof en imiquimodcrème.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan sinecatechineszalf als onderling vervangbaar worden beschouwd met podofyllotoxine-bevattende producten, die reeds zijn opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Op grond van bovenstaande overwegingen kan sinecatechines 10% zalf in het cluster OD06BBBDL worden geplaatst op bijlage 1A. Voor uitwendig toegepaste dermatologica, zoals sinecatechineszalf, geldt als standaarddosering 1 gram.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

GVS-rapport 13/03 sinecatechineszalf (Veregen®)

Op 11 februari 2013 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2012140447-v3
<i>Afdeling</i>	Zorg Advies
<i>Auteur</i>	Dr. M. van der Graaff
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 88 92
<i>Bestellingen</i>	CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

Pagina

	Samenvatting
1	0. Sinecatechineszalf (Veregen®)
1	1. Inleiding
1	1.a Voorstel fabrikant
1	2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
1	2.a Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.b Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport sinecatechinezalf 10% (Veregen®).

Sinecatechineszalf (Veregen®)

1. Inleiding

In de brief van 12 november 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het middel Veregen® (10% sinecatechineszalf).

1.a Voorstel fabrikant

De fabrikant claimt dat sinecatechineszalf therapeutisch gelijkwaardig is aan podofyllotoxine en imiquimod. Sinecatechines is onderling vervangbaar met podofyllotoxine en kan daarmee in hetzelfde cluster worden geplaatst op bijlage 1A.

2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Samenstelling

1 g van de zalf bevat 100 mg extract (als een droog extract), geraffineerd uit *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, blad (groene theeblad) (45-56:1), wat overeenkomt met: 55-72 mg van (-)-epigallocatechinegallaat.
Hulpstoffen: witte zachte paraffine (bevat dl- α -tocoferol), witte bijenwas, isopropylmyristaat, oleylalcohol, propyleenglycol monopalmitostearaat.

Geregistreeerde indicatie

Veregen® is geïndiceerd voor de behandeling van de huid bij uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij immunocompetente patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder.

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS (geneesmiddelen vergoedingssysteem) opgenomen geneesmiddelen.

Voor de behandeling van condylomata acuminata zijn 3 geneesmiddelen opgenomen in het GVS. Podofyllotoxine cutane oplossing (Condylone®) en podofyllotoxinecrème (Wartec®) zijn opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in de cluster OD06BBBDL. Imiquimodcrème (Aldara®) is opgenomen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Aan de vergoeding van imiquimod zijn nadere voorwaarden verbonden.

De vraag is of sinecatechineszalf met een van deze middelen onderling vervangbaar is.

2.a Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De geregistreeerde indicaties van deze middelen zijn:
Condylone® (podofyllotoxine oplossing voor cutaan gebruik): uitwendige condylomata acuminata.
Wartec® (podofyllotoxinecrème): Lokale behandeling van condylomata acuminata, gelokaliseerd op de penis of de uitwendige vrouwelijke genitaliën.

Aldara® (imiquimodcrème). Voor de topische behandeling van:

- Uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij volwassenen.
- Kleine superficiële basaalcelcarcinomen (sBCCs) bij volwassenen.
- Klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratose (AK) op gelaat en hoofdhuid bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn.

In het CFH rapport 05/22 is bepaald dat de hoofdindicatie van imiquimod de behandeling van actinische keratose is, omdat dit de grootste patiëntengroep betreft.¹

Conclusie: het indicatiegebied van sinecatechineszalf is gelijksoortig aan dat van podofyllotoxine cutane vloeistof en podofyllotoxinecrème. Het indicatiegebied van sinecatechineszalf is niet gelijksoortig aan dat van imiquimodcrème.

Gelijke toedieningsweg

Podofyllotoxine cutane vloeistof, podofyllotoxinecrème, imiquimodcrème en sinecatechineszalf zijn allen dermatica bestemd voor een uitwendig gebruik.

Conclusie: Deze middelen hebben een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Podofyllotoxine cutane vloeistof, podofyllotoxinecrème, imiquimodcrème en sinecatechineszalf zijn allen bestemd voor een toepassing bij volwassenen.

Conclusie: alle geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit punt zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van dit middel. Voor details over de inhoudelijke beoordeling wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van sinecatechineszalf (Veregen®) dat als bijlage is toegevoegd.

Gunstige effecten

Op basis van een indirecte vergelijking heeft de behandeling met sinecatechineszalf een vergelijkbare effectiviteit als podofyllotoxine of imiquimod in het doen verdwijnen van uitwendige anogenitale wratten bij immunocompetente volwassenen. Het recidiepercentage bij de sinecatechineszalf lijkt lager. Door het ontbreken van een directe vergelijking kan hierover echter geen definitief oordeel worden gegeven.

Ongunstige effecten

De belangrijkste bijwerkingen van sinecatechineszalf zijn lokale reacties op de toedieningsplaats. De aard van de bijwerkingen van sinecatechineszalf komen overeen met die van imiquimod of podofyllotoxine. De bijwerkingen van deze middelen kunnen als vergelijkbaar worden beschouwd.

¹ CVZ Diemen. CFH rapport 05/22 imiquimod (Aldara®) bij basaalcelcarcinoom. 12 juli 2005

Conclusie: bij de behandeling van uitwendige genitale wratten bij immunocompetente volwassenen zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen podofyllotoxine, imiquimod en sinecatechines.

2.b Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Sinecatechineszalf is niet onderling vervangbaar met imiquimodcrème vanwege een verschil in indicatiegebied. Sinecatechineszalf kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de podofyllotoxine-bevattende producten.

3. Conclusie

Veregen® (10% sinecatechineszalf) kan op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst in het cluster OD06BBBDL met een standaarddosis van 1 gram.

Farmacotherapeutisch rapport sinecatechineszalf 10% (Veregen®) bij de indicatie genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij immunocompetente volwassenen.

5

De Commissie Geneesmiddelen (CG) van het CVZ heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel sinecatechineszalf (Veregen®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met podofyllotoxine en imiquimod. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen: Bij de behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij immunocompetente volwassenen heeft sinecatechines een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van podofyllotoxine en imiquimod.

10

Sinecatechineszalf

15

Geregistreerde indicatie. “Voor de behandeling van de huid bij uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij immunocompetente patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder.”

Dosering. Maximaal 250 mg in totaal, overeenkomend met ongeveer 0,5 cm zalf 3 maal per dag. Aanbrengen op alle uitwendige genitale en perianale wratten. Maximale behandelduur: 16 weken.

20

Samenstelling. 1 gram zalf bevat 100 mg extract (als droog extract gezuiverd uit *Camellia sinensis* (L.) O. KUNTZE, folium (groene thee blad) (45-56:1)), overeenkomend met: 55-72 mg (-)-epigallocatechine gallaat.

25

Werkingsmechanisme. Het werkingsmechanisme is niet exact bekend. Niet-klinische onderzoeken toonden aan dat het extract van groene theebladeren de groei van geactiveerde keratinocyten remt en een antioxiderend effect heeft op de applicatieplaats. Recidieven treden vaak op, omdat de behandeling wel de wrat maar niet het veroorzakende virus wegneemt.

30

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Op basis van een indirecte vergelijking heeft de behandeling met sinecatechines een vergelijkbare effectiviteit als podofyllotoxine of imiquimod in het doen verdwijnen van uitwendige anogenitale wratten bij immunocompetente volwassenen. Het recidiefpercentage bij de sinecatechineszalf lijkt lager. Door de relatief korte follow-upduur kan hierover echter geen definitief oordeel worden gegeven.

35

Ongunstige effecten. De belangrijkste bijwerkingen van sinecatechineszalf zijn lokale reacties op de toedieningsplaats. De aard van de bijwerkingen van sinecatechineszalf komt overeen met die van imiquimod of podofyllotoxine. De bijwerkingen van deze middelen kunnen als vergelijkbaar worden beschouwd.

40

Ervaring. De ervaring met sinecatechineszalf is voldoende. Met podofyllotoxine en met imiquimod is de ervaring ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van sinecatechines is beperkter dan die van imiquimod. Bij immunogecompromitteerde patiënten is de effectiviteit van sinecatechines niet onderzocht. Imiquimod kan, mits met voorzichtigheid, wel worden toegepast bij hiv-patiënten en patiënten met auto-immuunziekten.

5 **Gebruiksgemak.** Sinecatechines moet vaker worden aangebracht dan podofyllotoxine en imiquimod. Daarnaast is de behandelduur van sinecatechines langer dan die van podofyllotoxine. Het gebruiksgemak van sinecatechines is minder dan die van imiquimod en podofyllotoxine.

Eindconclusie therapeutische waarde.

10 Bij de behandeling van uitwendige anogenitale wratten (condylomata acuminata) bij volwassen immunocompetente patiënten heeft 10% sinecatechineszalf een therapeutische gelijke waarde als podofyllotoxinecrème/vloeistof en imiquimodcrème.

15

1. Aandoening

Ontstaanswijze^{1 2}

5 Genitale en perianale wratten (of anogenitale wratten, AGW) is een seksueel overdraagbare aandoening veroorzaakt door humaan papillomavirus (HPV). Van de genitale wratten is 90% veroorzaakt door HPV-type 6 of 11.³ Bij AGW is sprake van een laag risico HPV-infectie, dit wil zeggen dat dit potentieel niet oncogeen is. Virale replicatie treedt alleen op in volledig gedifferentieerd epitheel. De daaropvolgende proliferatie (epitheliale hyperplasie) veroorzaakt een wrat.¹

10 Het virus wordt voornamelijk maar niet uitsluitend overgedragen via seksueel contact. De incubatietijd varieert van 1 tot 8 maanden, meestal 3 maanden. Incubatieperioden langer dan 20 maanden zijn beschreven. AGW komen niet alleen in de perianale en vulvaire streek voor, maar kunnen ook voorkomen in de urethra, anus en schede. Een HPV-infectie kan echter ook symptoomloos blijven, maar deze geïnfecteerde personen kunnen wel hun seksuele partners besmetten.

15 De klinische presentatie van een HPV-infectie van de huid hangt voor een deel af van het type HPV en de lokalisatie. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de volgende morfologische typen van anogenitale wratten (AGW):

- condylomata acuminata, met de typische bloemkoolachtige structuur;
- papuleuze wratten van 1-4 mm;
- keratotische wratten, met een dikke keratotische bovenlaag en
- platte maculopapuleuze wratten.

20 Recidieven treden vaak op, omdat een behandeling wel de wrat maar niet het veroorzakende virus wegneemt. In 10-30% van de gevallen van condylomata acuminata treedt een spontane regressie op.²

Symptomen^{2 4}

30 De schatting is dat slechts 1% van de geïnfecteerden met HPV klinische symptomen ontwikkelt. De eerste verschijnselen van condylomata acuminata zijn klachten zoals jeuk, pijn of een brandend gevoel bij de geslachtsorganen. Soms is er sprake van vaginale afscheiding of afscheiding uit de urethra. AGW zijn multifocaal en komen meestal met tussen de vijf en vijftien laesies tegelijk voor.

35 Negatieve Invloeden op het natuurlijke beloop en ernst van een HPV-infectie zijn beschreven voor factoren zoals gebruik van orale contraceptiva, roken, zwangerschap en andere seksueel overdraagbare aandoeningen, maar eenduidige bewijzen hiervoor ontbreken.

Prevalentie/incidentie^{2 4}

40 Anogenitale HPV-infecties behoren tot de meest voorkomende virale seksueel overdraagbare aandoeningen (soa).⁴ In 2011 zijn in Nederland 2.380 gevallen van genitale wratten gediagnosticeerd bij mensen die zich hebben laten testen bij een soa-centrum. Het betrof vaker mannen (1.469 gevallen) dan vrouwen (911 gevallen). Zowel bij mannen als vrouwen is in 2011 het hoogste percentage diagnoses vastgesteld in de leeftijdsgroep van 20 tot 30 jaar (beide 66%).

45 Het geschatte aantal diagnoses van genitale wratten dat in 2010 door de (huis)arts is gesteld bedroeg 20.200 (122 per 100.000), waarvan 55% bij mannen. Het is niet exact aan te geven hoeveel gevallen van genitale wratten er jaarlijks binnen de gehele bevolking optreden. De cijfers bieden alleen zicht op het aantal diagnoses dat is gesteld bij mensen die zich bij een soa-centrum of een huisarts hebben laten testen. De *life time* prevalentie van HPV-infecties in de seksueel actieve bevolking bedraagt tussen de 50 en 80%. Ongeveer 1% van de HPV-geïnfecteerden ontwikkelt genitale wratten. Gezien de ubiquitaire prevalentie van HPV-infecties vormen de in Nederland gepresenteerde cijfers waarschijnlijk een onderschatting van het werkelijk aantal gevallen van genitale wratten.

Ernst¹

55 Hoewel genitale wratten niet levensbedreigend zijn, kunnen de klinische symptomen zoals brandend gevoel, jeuk, bloedingen en pijn, de kwaliteit van leven aanzienlijk negatief beïnvloeden.⁵ Daarnaast kunnen geïnfecteerden hun seksuele partners besmetten.

Omdat de genitale wratten zich bevinden op of in de buurt van de geslachtsorganen, bestaat het risico van seksuele ongemakken bij zowel mannen als vrouwen (pijnlijke geslachtsgemeenschap). Schaamte vanwege de wratten kunnen leiden tot het vermijden van intimiteit.

In principe geneest een HPV-infectie zonder behandeling. De meeste HPV-infecties verlopen ook asymptomatisch. Van nieuwe infecties was 20% na drie maanden spontaan genezen en 90% na twee jaar.

Een ernstiger beloop van een infectie wordt vooral gezien bij immuno-incompetenten. Bij immuno-incompetenten, maar ook bij sommige zwangeren, kunnen zich zeer veel en zeer grote anogenitale wratten ontwikkelen. In zeer zeldzame gevallen kunnen invasieve, destructieve, maar niet-metastaserende tumoren ontstaan, de zogenaamde reuzecondylomen of Buschke-Löwenstein-tumoren. Ook vermelden publicaties een verhoogde kans op anuscarinomen bij immuno-incompetente patiënten met anogenitale wratten.

De HPV-typen 6 en 11 veroorzaken géén baarmoederhalscarinomen of andere squameuze epitheelcarinomen.

Behandeling

Reden om anogenitale wratten te behandelen zijn o.a. klachten van irritatieve aard, risico op het uitbreiden tot een (tumoraal) conglomeraat, of aanwezigheid van psychosociale factoren bij asymptomatische condylomata. De meerderheid van de patiënten met condylomata acuminata kan in de eerste lijn worden geholpen.

In de NHG-standaard (het soa-consult, M82, 2004)⁶ adviseert het NHG het volgende over de behandeling van condylomata acuminata: Wanneer een patiënt met condylomata behandeling wenst, kan deze kiezen voor medicamenteuze behandeling, cryotherapie of elektrocoagulatie.

Medicamenteuze behandeling is mogelijk met lokale applicatie. Behandeling die gestart wordt bij beginnende condylomata is effectiever. Huisarts en patiënt maken een afweging tussen behandeling door de huisarts of thuisbehandeling door de patiënt. Voor thuisbehandeling gebruikt de patiënt podofyllotoxine of imiquimod. Beide middelen zijn gecontra-indiceerd in de zwangerschap.

De RIVM-richtlijn 'Humaan papillomavirus-anogenitale wratten' (AGW)¹ uit 2009 vermeldt o.a. het volgende over de behandeling: 'AGW is in principe een self-limiting disease, tot 90% verdwijnt spontaan in twee jaar tijd. Kleine en nieuwe wratten reageren beter op behandeling dan oudere en grotere wratten. Hoe kleiner het aantal wratten, hoe groter de kans op eradicatie. Ongeacht de behandelingsmethode, varieert het genezingspercentage tussen 32 en 88%. De recidiefkans is groot. Podofyllotoxine is, met name bij recent ontstane AGW, sneller effectief en aanzienlijk goedkoper dan imiquimod. Maar bij imiquimod lijken er minder recidieven op te treden.

Het Farmacotherapeutisch Kompas² vermeldt het volgende over condylomata acuminata. Bij de behandeling van condylomata acuminata zijn verschillende therapieën gangbaar (podofyllotoxine, cryotherapie, tri-chloorazijnzuur, imiquimod). In bepaalde omstandigheden kan men gebruik maken van interferon (niet hiervoor geregistreerd), elektrocoagulatie/-cauterisatie, CO₂-lasertherapie of een chirurgische behandeling. Geen enkele therapie is aangetoond doelmatiger dan een andere. Podofyllotoxine en imiquimod kunnen door de patiënt zelf lokaal worden aangebracht. De voorkeur gaat vooralsnog uit naar podofyllotoxine, waarmee meer ervaring is opgebouwd. In die gevallen waarin podofyllotoxine niet werkzaam is gebleken en bij een gebleken overgevoeligheid voor podofyllotoxine kan imiquimod worden toegepast.

De keuze van de behandeling dient in overleg met de patiënt te worden gemaakt, waardoor de therapietrouw wordt bevorderd en daarmee de doeltreffendheid van de behandeling.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Bij de behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten met 10% sinecatechineszalf komt de lokale behandeling met podofyllotoxine (0,5% als vloeistof of 0,15% als crème) of met imiquimod (5% crème) in aanmerking. Al deze middelen kunnen door de patiënt zelf worden aangebracht.

2b. Relevante uitkomstmaten

Bij de behandeling van anogenitale wratten wordt wel de wrat, maar niet het veroorzakende virus weggenomen. Hierdoor treden recidieven vaak op. Daarom acht de Commissie Geneesmiddelen de volgende uitkomstmaten relevant:

- aantal patiënten die volledig wratvrij worden (complete klaring)
- het recidiefpercentage

In de klinische studies is als primaire uitkomstmaat 'de complete klaring van alle wratten' gekozen. Hiermee wordt bedoeld wratten die aanwezig waren aan het begin van de behandeling én nieuwe wratten die gedurende de behandeling ontstonden (complete clearance). De commissie vindt deze uitkomstmaat acceptabel. Verder zijn de volgende secundaire uitkomstmaten relevant: recidief, tijd tot genezing en het ontstaan van nieuwe wratten.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* 23-01-2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: (catechin OR Veregen OR Polyphenon) AND (condylomata acuminata OR genital warts). Limits: clinical trials, meta-analysis. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1° auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeksoptzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	Behandel en follow-up duur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Stockfleth 2008 [7]	Gerandomiseerde, dubbelblind, placebo (zalfbasis) gecontroleerde, fase 3 studie. 46 centra in Europa en Zuid Afrika. (A2) [ITT]*	503 (226♀)	Immunocompetente volwassenen met 2-30 uitwendige genitale/ perianale wratten, totale oppervlak 12-600 mm ² .	Sinecatechines zalf 15% (n=201), sinecatechines zalf10% (n=199) vs placebo (n=103)	\$Maximaal 16 weken behandelen en 12 weken follow-up	% patiënten met complete klaring van alle wratten. % patiënten met ≥1 ernstige lokale reactie.
Tatti 2008 [8]	Gerandomiseerde, dubbel blind, placebo (zalfbasis) gecontroleerde, fase 3 studie. 50 centra in Verenigde Staten, Latijns Amerika en Roemenië. (A2) [ITT]*	502 (244♀)	Immunocompetente volwassenen met 2-30 uitwendige genitale/ perianale wratten, totale oppervlak 12-600 mm ² .	Sinecatechines zalf 15% (n=196), sinecatechines zalf10% (n=202) vs placebo (n=104)	\$Maximaal 16 weken behandelen en 12 weken follow-up	% patiënten met complete klaring van alle wratten. % patiënten met ≥1 ernstige lokale reactie.

\$ De maximale behandelduur is 16 weken, de behandeling wordt eerder gestaakt bij complete klaring van alle wratten (i.e. bij baseline aanwezige en tijdens de behandeling ontstane wratten).

* confirmatory analyse via last observation carried forward (LOCF).

Verder zijn de data van de bovengenoemde studies gepooled en gepubliceerd in een meta-analyse (Tatti et al. 2010).⁹ Omdat deze meta-analyse geen nieuwe klinische gegevens bevatten wordt het alleen als een ondersteunende publicatie betrokken bij deze beoordeling.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1° auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Gross 2007 [10]	De onderzochte dermatica komen niet overeen met de interventie in deze beoordeling. In deze studie zijn effecten van sinecatechines (als 10% crème en 5% zalf) onderzocht. Dit terwijl de voorliggende beoordeling over de 10% sinecatechineszalf gaat. Er is een verschil in de sterkte van het middel dan wel in het vehiculum. De basis kan de uiteindelijke werking beïnvloeden, bijvoorbeeld via het bevorderen van de penetratie door de huid.
Tzellos 2011 [11]	Meta-analyse met gegevens van 3 klinische studies: Stockfleth 2008 [7], Tatti 2008 [8] én Gross 2007 [10]. Omdat Gross 2007 niet betrokken is bij de beoordeling (zie hierboven), wordt deze meta-analyse om die reden ook buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Public Assessment Report Veregen® [12]	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Duitsland (DE/H/1659/001). 31-07-2012
SmPC Veregen® [13]	CBG, Utrecht. 17-09-2012
NHG standaard: Het soa-consult (M82)[6]	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht 2004
LCI richtlijn: Humaan papillomavirusinfectie - anogenitale wratten [1]	RIVM, Bilthoven. 2009
CBO richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum [14]	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht. 2002
CFH-rapporten (her)beoordeling imiquimod (Aldara®) [15 16 17]	CVZ Diemen. 2000,2003 en 2005

3. Therapeutische waarde

- 5 De therapeutische waarde van sinecatechineszalf is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

- 10 Er zijn geen onderzoeken beschikbaar waarbij sinecatechineszalf direct wordt vergeleken met podofyllotoxine of met imiquimod. Sinecatechineszalf (in de sterktes van 10% en 15%) is alleen onderzocht bij patiënten met anogenitale wratten ten opzichte van placebo (dat wil zeggen appliceren van de zalfbasis zonder actieve substantie). Omdat de 15% zalf geen onderdeel is van deze beoordeling, worden deze data hier niet besproken.

15 Evidentie.

Tabel 4. Gunstige effecten van 10% sinecatechineszalf in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij immunocompetente patiënten met anogenitale wratten, na 16 weken behandeling en 12 weken follow-up.

<i>Studie:</i>	<i>Stockfleth et al 2008 [7]</i>			<i>Tatti et al 2008 [8]</i>		
	<i>sinecatechines (n = 199)</i>	<i>Placebo (n = 103)</i>	<i>p</i>	<i>sinecatechines (n = 202)</i>	<i>Placebo (n = 196)</i>	<i>p</i>
<i>primair eindpunt:</i>						
% patiënten met complete klaring van alle wratten (aanwezig bij baseline en nieuw wratten ontstaan tijdens de behandeling).	50,8	37,3	p=0,03	56,3%	33,7%	p<0,01
<i>secundair eindpunt:</i>						
recidief ∞	4,1%	2,6%	n.b.	8,3%	8,8%	n.b.
Mediane tijd tot genezing (weken)	16,4	16,7	n.s.			
Ontstaan van nieuwe wratten				8,3%	0%	n.b.

∞ : recidief: het opnieuw verschijnen van de wratten in de follow-up fase, nadat de patiënt wratvrij is geworden tijdens de behandelingsfase.

n.s.: niet significant; n.b.: niet beschikbaar.

Extrapolatie

In de meta-analyse van Tatti et al. (2010) zijn de data van de 2 klinische studies (Stockfleth 2008 en Tatti 2008) gepooled en verder geanalyseerd.⁹ In totaal zijn gegevens van 1005 patiënten betrokken. Patiënten worden via randomisatie (ratio 2:2:1) ingedeeld in 3 groepen: 15%
5 sinecatechineszalf, 10% sinecatechineszalf en placebo. De behandelduur tussen de verschillende groepen is vergelijkbaar (resp. 105, 111 en 112 dagen). Omdat de 15% zalf geen onderdeel is van deze beoordeling, worden data uit deze groep verder niet besproken.

De behandelduur van de interventiegroep (10% zalf) is gelijk aan die van de placebo groep (111 versus 112 dagen). Er zijn weinig patiënten die vóór het bereiken van de maximale behandelduur van 16 weken complete klaring vertoonden en de behandeling eerder kunnen staken.

Complete klaring van alle AGW zijn waargenomen bij 53,6% van de patiënten die zijn behandeld met 10% sinecatechineszalf (interventiegroep) en bij 35,4% in de placebo groep (odds ratio: 2,10
15 95% BI: 1,49-2,98). Dit suggereert dat een actieve behandeling een tweemaal zo hoge kans heeft op totale klaring. Ook de tijd tot complete klaring was korter door de actieve behandeling (HR 1,57; p<0,001).

Recidief is gedefinieerd het opnieuw verschijnen van externe anogenitale wratten tijdens de follow-up periode, nadat een patiënt wratvrij is geworden tijdens de behandelingsfase. De kans op
20 recidief tijdens de follow-up was laag te noemen en deze is vergelijkbaar tussen beide groepen: 6,5% (13/201) in de interventiegroep en 5,8% (4/69) in de placebo groep. Dit verschil is statistisch niet significant.

Het uitvalspercentage was vergelijkbaar tussen de groepen: 17,2% (69/401) in de interventiegroep en 21,3% (44/207) in de controle groep. De belangrijkste reden van uitval is het intrekken van de
25 medewerking/instemming door de patiënt.

Discussie

De effectiviteit van sinecatechineszalf bij immunocompetente patiënten met anogenitale wratten is
30 onderzocht in twee fase 3 onderzoeken en verder geanalyseerd in een meta-analyse. Aan deze studies namen in totaal 1005 patiënten deel, afkomstig uit 96 centra (46 in Amerika, 44 in Europa en 6 in Zuid Afrika).

Na 16 weken behandelen met 10% sinecatechineszalf (3 keer per dag om de 8 uur) is er bij 53,6%
35 van de patiënten een complete klaring geconstateerd. Bij 6,5% van deze groep keert de wrat binnen de follow-up duur van 12 weken weer terug.

Bij de controle groep die behandeld is met de zalfbasis was het percentage voor complete klaring 35,4%, het recidiefpercentage hierbij is 5,8%.

40 Deze resultaten laten zien dat 10% sinecatechineszalf effectiever is in het doen verdwijnen van uitwendige anogenitale wratten bij immunocompetente patiënten dan placebo. Het recidiefpercentage tussen beide groepen is niet significant verschillend.

Bij deze beoordeling dient de 10% sinecatechineszalf te worden vergeleken met podofyllotoxine
45 (0,5% als vloeistof of 0,15% als crème) of met imiquimod (5% crème). Hiervoor zijn geen direct vergelijkend onderzoeken beschikbaar. Het effect van sinecatechines ten opzichte van podofyllotoxine en imiquimod kan daarom alleen via een indirecte vergelijking worden beoordeeld.

50 Er zijn meerdere klinische studies uitgevoerd waarbij de effecten van podofyllotoxine of imiquimod bij patiënten met anogenitale wratten zijn onderzocht.^{9 11 15 16} (zie ook het overzicht in tabel 5). Uit de literatuur is bekend dat een behandeling met 0,5% podofyllotoxine leidt tot een complete klaring van de wratten bij 30-70% van de patiënten waarbij het recidief percentage varieert van 33-91% (12 weken follow-up). Bij imiquimod zijn deze percentages 30-62% (complete
55 klaring) en 13-16% (recidief binnen 6 maanden).

De effecten van sinecatechines (uitgedrukt als complete klaring van alle wratten) na een
60 behandeling van 16 weken (53,6%) valt binnen de range van de effecten door podofyllotoxine (30-70%) of door imiquimod (30-62%).

De mediane tijd tot genezing bij sinecatechines is 16,4 weken. Vergeleken met die van imiquimod (circa 8 weken) en podofyllotoxine (circa 12 weken) is dit lang. Na de behandeling met sinecatechines ontwikkelen 8,3% van de gebruikers weer nieuwe wratten, bij de controlegroep is dat 0%.⁹ Het is onduidelijk of dit verschil significant is.

Het recidiefpercentage bij sinecatechines (6,5%) lijkt lager dan die van podofyllotoxine (33-91%) of imiquimod (13-19%). Echter, 70% van de wratten recidiveert binnen 1 jaar, onafhankelijk van de behandeling.¹⁶ Een follow-up van 12 weken kan wellicht te kort zijn om een goed beeld te hebben voor het optreden van recidieven.

Bij de eerdere beoordeling van imiquimod¹⁶ voor de behandeling van anogenitale wratten is geconstateerd dat er grote heterogeniteit is in de onderzochte populaties. Ondanks dit bezwaar zijn de data over imiquimod gepooled en verwerkt in een meta-analyse. Op basis hiervan kan een lager recidiefpercentage en gunstiger bijwerkingenprofiel van imiquimod ten opzichte van podofyllotoxine niet definitief worden aangetoond. De Commissie concludeerde toen dat imiquimod geen therapeutische meerwaarde heeft boven podofyllotoxine en dat imiquimod ten hoogste kan worden beschouwd als therapeutisch gelijkwaardig met podofyllotoxine.

Tabel 5. Overzicht effectiviteit van medicamenteuze behandelingen van uitwendige anogenitale wratten.

Bron [ref]	Interventie	Complete klaring	Recidief percentage (follow-upduur)
Tatti 2010 (meta-analyse) [9]	10% sinecatechines	53,6%	6,5% (12 weken)
	placebo	35,4%	5,8% (12 weken)
Literatuur waarden ^{9 11 15 16}	0,5% podofyllotoxine	30-70%	33-91% (12 weken)
Literatuur waarden ^{9 11 15 16}	imiquimod	30-62%	13-19% (6 maanden)

Conclusie

Op basis van een indirecte vergelijking heeft de behandeling met sinecatechines een vergelijkbare effectiviteit als podofyllotoxine of imiquimod in het doen verdwijnen van uitwendige anogenitale wratten bij immunocompetente volwassenen. Het recidiefpercentage bij de sinecatechineszalf lijkt lager. Door de relatief korte follow-upduur kan hierover echter geen definitief oordeel worden gegeven.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Ongunstige effecten van dermaal sinecatechines (zalf), imiquimod (crème) en podofyllotoxine (cutane vloeistof of crème). 13

	Sinecatechines	Imiquimod	podofyllotoxine
meest frequent	Lokale reacties op de toedieningsplaats zoals erytheem, pruritus, irritatie, branderige gevoel, pijn, zweervorming, oedeem, verhardingen en blaasjes.	Lokale reacties op de toedieningsplaats (jeuk, pijn, bloeding, uitslag, erytheem, afscheiding, branderigheid, irritatie, zwellen, ontsteking, papels, vesiculae, paresthesie, schilfering, ulcus, korstvorming, litteken).	Lokale irritatie (roodheid, pijn) op het behandelgebied.
ernstig	Vulvovaginitis, fimose	Ernstige reacties aan de meatus urethrae leidend tot dysurie.	Lokale effecten als oedeem en balanoposthitis.

Evidentie

In de klinische studies waarbij sinecatechineszalf is onderzocht (400 patiënten die behandeld werden met de 10% zalf en 397 patiënten met de 15% zalf) kregen 83,5% van de patiënten een of meer bijwerkingen. De intensiteit van de lokale bijwerkingen was bij 24,8% van de patiënten licht en bij 32,0% matig. De meest frequent gemelde bijwerking zijn lokale huidreacties: deze zijn gezien bij 59,7% van de patiënten die behandeld zijn met 10% sinecatechines.¹² Volgens de meta-analyse werden ernstige lokale bijwerkingen (niet nader gedefinieerd) gezien bij 8 patiënten in de controle groep (3,9%) en bij 101 patiënt in de 10% zalf groep (25,8%).⁹

Bij 1 vrouwelijke patiënt (behandeld met de 10% zalf) werd ernstige vulvovaginitis gerapporteerd. Fimose kwam voor bij 1,9% (4/212) van de onbesneden mannelijke gebruikers. Vier patiënten (1%) onderbraken hun behandeling één keer vanwege pijn op de toedieningsplaats, gevoelloosheid en dermatitis.

Discussie

De belangrijkste bijwerkingen van sinecatechineszalf zijn de lokale reacties op de toedieningsplaats, deze zijn over het algemeen mild en beheersbaar. Lokale huidreacties zijn ook bekend bij imiquimod of podofyllotoxine.

Volgens de registratietekst van Aldara® rapporteerde 33,7% van de patiënten die met imiquimod zijn behandeld lokale reacties op de behandelplaats.^{18 19} In de (latere) publicatie van Garland et al werd lokale roodheid geobserveerd bij 67% van de patiënten (mild oedeem bij 29% en erosie bij 32%).²⁰ Bijwerkingen met podofyllotoxine zijn van lokale en inflammatoire aard zoals brandende pijn bij het appliceren (59%), roodheid (40%), jeuk en in het gebied rondom de wrat schrijven c.q. ulceratie (30%).^{21 15} Bij de beoordeling van imiquimod is de CFH tot de volgende conclusie gekomen: De aard van de bijwerkingen van imiquimod komen overeen met die van podofyllotoxine. De frequentie en de ernst lijken geringer te zijn.^{15 16}

Lokale huidreacties zijn gezien bij 59,7% van de patiënten die behandeld zijn met 10% sinecatechines. Dit percentage lijkt in de range te liggen zoals gemeld bij imiquimod en podofyllotoxine.

Door het ontbreken van een directe vergelijking kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken over een mogelijk verschil in de frequentie van bijwerking. De aard van de bijwerkingen tussen deze drie middelen komen wel met elkaar overeen

Verder was het uitvalspercentage vergelijkbaar tussen de verschillende groepen in de studie met sinecatechines: 17,2% (69/401) in de interventiegroep en 21,3% (44/207) in de controle groep hebben de studie niet afgerond. De belangrijkste reden van uitval is het intrekken van de medewerking/instemming door de patiënt.

Conclusie

De belangrijkste bijwerkingen van sinecatechineszalf zijn lokale reacties op de toedieningsplaats. De aard van de bijwerkingen van sinecatechineszalf komen overeen met die van imiquimod of podofyllotoxine. De bijwerkingen van deze middelen kunnen als vergelijkbaar worden beschouwd.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met sinecatechines en vergeleken behandelingen*

	<i>sinecatechines</i>	<i>podofyllotoxine</i>	<i>imiquimod</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X	X

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Sinecatechineszalf 15% (Polyphenon E®) is sinds 2007 beschikbaar in de Verenigde Staten. Volgens de fabrikant zijn 82.138 verpakkingen van dat middel in de VS afgeleverd in de periode van december 2007 tot december 2011. Verder is sinecatechineszalf 10% (Veregen®) via een wederzijdse erkenningsprocedure in verschillende Europese landen geregistreerd als geneesmiddel. Volgens de fabrikant zijn er 42.042 verpakkingen van sinecatechineszalf 10% in Duitsland en Oostenrijk afgeleverd.

Imiquimodcrème (Aldara®) is sinds 1998 op de Nederlandse markt verschenen; podofyllotoxinecrème (Wartec®) sinds 1996 en podofyllotoxine applicatievloeistof (Condyline®) sinds 1987.

Conclusie. De ervaring met sinecatechineszalf is voldoende. Met podofyllotoxine en met imiquimod is de ervaring ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Podofyllotoxine is gecontra-indiceerd bij open wonden (na operatieve ingrepen), bij kinderen en bij zwangerschap/borstvoeding.

Specifieke groepen

Immunogecompromitteerde patiënten (zoals hiv geïnfecteerden):

- Sinecatechineszalf is uitsluitend geregistreerd voor een toepassing bij immunocompetente patiënten. De effectiviteit van dit middel bij patiënten die immunogecompromitteerd zijn is niet vastgesteld.
- Imiquimod crème kan, mits met voorzichtigheid, worden gebruikt bij patiënten met auto-immuunziekten (immunogecompromitteerd). Bij Hiv-positieve patiënten is imiquimod crème minder effectief. Bij immunogecompromitteerde patiënten wordt het herhalen van een behandeling met imiquimod crème niet aanbevolen.
- Er zijn geen informatie in de registratieteksten te vinden over de toepassing van podofyllotoxine bij immunogecompromitteerde patiënten.

Waarschuwingen en voorzorgen

- Veregen® niet aanbrengen op slijmvliezen (vagina, neusgaten, ogen, mond) of beschadigde/ontstoken huid.
- Mannen die niet besneden zijn en die wratten onder de voorhuid behandelen, moeten de voorhuid terugtrekken en het gebied dagelijks schoonmaken om fimose te voorkomen. Bij eerste tekenen van een afsluiting gebruik staken.
- Sinecatechineszalf is niet onderzocht voor een toepassing bij inwendige wratten (urethrale, intravaginale, cervicale, rectale of intra-anele wratten).
- om besmetting te voorkomen dient de patiënt condooms te gebruiken tot alle wratten volledig zijn verdwenen. Dit middel tast mogelijk condooms en pessaria aan, daarom de zalf voor het gebruik van een condoom verwijderen.
- De veiligheid en effectiviteit van een behandeling die langer duurt dan 16 weken of van meervoudige behandelingen is niet vastgesteld.
- Patiënten met een hepatitis B- of C-infectie of een andere reeds bestaande leveraandoening (verhoging van leverenzymen) mogen Veregen® niet gebruiken omdat er niet voldoende veiligheidsgegevens zijn.

Discussie

Er is een verschil in toepasbaarheid van deze middelen bij immunogecompromitteerden. Imiquimod kan ook bij deze groep worden toegepast, maar sinecatechineszalf is niet voor deze groep geregistreerd en onderzocht. In beide klinische studies zijn patiënten met hiv of andere immunologische stoornissen uitgesloten. Dit terwijl bekend is dat hiv-positieve patiënten een hogere prevalentie hebben voor anogenitale wratten en beide aandoeningen vaak naast elkaar bestaan.²²

Conclusie

De toepasbaarheid van sinecatechines is beperkter dan die van imiquimod. Bij immunogecompromitteerde patiënten is de effectiviteit van sinecatechines niet onderzocht. Imiquimod kan, mits met voorzichtigheid, wel worden toegepast bij hiv-patiënten en patiënten met auto-immuunziekten.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van sinecatechineszalf en vergeleken behandelingen

	<i>sinecatechines</i>	<i>podofyllotoxine</i>	<i>imiquimod</i>
toedieningswijze	Zalf voor uitwendige toepassing	Crème of applicatievloeistof voor uitwendige toepassing	Crème voor uitwendige toepassing
toedieningsfrequentie	3X/dag	2X/dag gedurende 3 dagen in de week	3X/week (dus om de dag)
maximale behandelduur	16 weken	Crème: 4 weken, vloeistof: 5 weken	16 weken

Discussie

Zowel sinecatechines als podofyllotoxine en imiquimod zijn dermatica voor uitwendig gebruik. Sinecatechineszalf wordt dagelijks aangebracht via een constant schema (om de acht uren), dit is vaker dan de vergeleken behandelingen. De behandelingduur van sinecatechines is gelijk aan die van imiquimod (beide 16 weken), en langer dan de behandeling met podofyllotoxine (4-5 weken). Gezien de toedieningsfrequentie en de behandelduur is het is lastiger voor de patiënt om therapietrouw te zijn bij de behandeling met sinecatechineszalf.

Conclusie

Sinecatechines moet vaker worden aangebracht dan podofyllotoxine en imiquimod. Daarnaast is de behandelduur van sinecatechines langer dan die van podofyllotoxine. Het gebruiksgemak van sinecatechines is minder dan die van imiquimod en podofyllotoxine.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van uitwendige anogenitale wratten (condylomata acuminata) bij volwassen immunocompetente patiënten heeft 10% sinecatechineszalf een therapeutische gelijke waarde als podofyllotoxinecrème/vloeistof en imiquimodcrème.

Op basis van een indirecte vergelijking is geconcludeerd dat de effectiviteit van deze middelen (i.e. het doen verdwijnen van de wratten) vergelijkbaar is. Het recidiefpercentage bij sinecatechines lijkt lager. Door de relatief korte follow-upduur kan hierover echter geen definitief oordeel worden gegeven. De aard van de bijwerkingen van deze middelen kunnen als vergelijkbaar worden beschouwd. Sinecatechines kan niet bij immunogecompromitteerden worden toegepast en het gebruikersgemak is lager.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CG

4a Claim van de fabrikant

“De sinecatechineszalf is minstens zo effectief in het volledig doen verdwijnen van de wratten als podofyllotoxine en imiquimod. Het recidiefpercentage bij de sinecatechineszalf is bij indirecte vergelijking lager. Het bijwerkingenprofiel van de sinecatechineszalf ten opzichte van dat van imiquimod en podofyllotoxine is relatief gunstig. Er zijn slechts kleine verschillen in gebruiksgemak en toepasbaarheid tussen de drie middelen. De ervaring met de sinecatechineszalf is inmiddels voldoende, terwijl die met podofyllotoxine en imiquimod ruim is. Concluderend is de sinecatechineszalf therapeutisch gelijkwaardig aan podofyllotoxine en imiquimod.”

4b Oordeel CG over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van uitwendige anogenitale wratten bij immunocompetente patiënten kan sinecatechineszalf 10% als therapeutisch gelijkwaardig worden beschouwd als podofyllotoxine en imiquimod.

De effectiviteit van deze middelen zijn vergelijkbaar. Het recidiefpercentage bij sinecatechines lijkt lager. Door het ontbreken van een directe vergelijking kan hierover echter geen definitief oordeel worden gegeven. De aard van de bijwerkingen van deze middelen kunnen als vergelijkbaar worden beschouwd. Sinecatechines kan niet bij immunogecompromitteerden worden toegepast en het gebruikersgemak is lager.

5. Literatuur

¹ RIVM Bilthoven. LCI-richtlijn Humaan papillomavirusinfectie - anogenitale wratten. Versie december 2009. Geraadpleegd in december 2012 via: http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijne/LCI_richtlijn_Humaan_papillomavirusinfectie_anogenitale_wratten

² CVZ Diemen. Farmacotherapeutisch Kompas 2012. Te raadplegen via: <http://www.fk.cvz.nl/>

³ Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010 Dec 17;59(RR-12):1-110. Pagina's 70-74 en 106. Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2011 Jan 14;60(1):18. Dosage error in article text. PubMed PMID: 21160459. Geraadpleegd in december 2012 via: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5912.pdf>

-
- ⁴ RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Genitale wratten samengevat. Geraadpleegd in december 2012 via: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/infectieziekten-en-parasitaire-ziekten/soa/genitale-wratten/omvang/>
- ⁵ Clarke P, Ebel C, Catotti DN, Stewart S. The psychosocial impact of human papillomavirus infection: implications for health care providers. *Int J STD AIDS*. 1996 May-Jun;7(3):197-200. PubMed PMID: 8799782.
- ⁶ Van Bergen JEAM, Dekker JH, Boeke AJP et al. NHG-Standaard: Het soa-consult. *Huisarts Wet* 2004; 47: 636-651.
- ⁷ Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, Thielert C. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jun;158(6):1329-38. Epub 2008 Mar 20. PubMed PMID: 18363746.
- ⁸ Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 Jun;111(6):1371-9. PubMed PMID: 18515521.
- ⁹ Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR, Tawfik H, Elsasser U, Weyrauch P, Mescheder A. Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):176-84. Epub 2009 Jul 27. PubMed PMID: 19709100.
- ¹⁰ Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov;21(10):1404-12. PubMed PMID: 17958849.
- ¹¹ Tzellos TG et al., Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Mar; 25(3):345-53.
- ¹² Public Assessment Report (mutual recognition procedure) of Veregen 10% ointment. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Duitsland. DE/H/1659/001/E/001 d.d. 31-7-2012.
- ¹³ SPC Veregen®, CBG Utrecht, september 2012. Geraadpleegd in januari 2013 via: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h110904.pdf>
- ¹⁴ CBO. Richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum. Utrecht: CBO, 2002, pagina's 57-72. In januari 2013 geraadpleegd via: <http://www.diliguide.nl/document/1268/seksueel-overdraagbare-aandoeningen-en-herpes-neonatorum.html>
- ¹⁵ CVZ. Diemen. CFH-rapport 00/17: imiquimod (Aldara®), 6 oktober 2000.
- ¹⁶ CVZ. Diemen. CFH-rapport 03/10: herbeoordeling imiquimod (Aldara®), 15 mei 2003.
- ¹⁷ CVZ. Diemen. CFH-rapport 05/22: imiquimod (Aldara®) bij basaalcelcarcinoom, 12 juli 2005.
- ¹⁸ SPC Aldara®. EMA London, 18-09-1998. Geraadpleegd in januari 2013 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000179/WC500023122.pdf
- ¹⁹ European Public Assessment Report (EPAR) Aldara, 18 september 1998: 1-35
- ²⁰ Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 722-9.
- ²¹ Perry CM, Lamb HM. Topical imiquimod. *Drugs* 1999; 58: 375-390 (overzichtsartikel)
- ²² Ref El-Attar SM, Evans DV. Anal warts, sexually transmitted diseases, and anorectal conditions associated with human immunodeficiency virus. *Prim Care* 1999; 26: 81-100.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 4 februari 2013.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 10C20 van het Farmacotherapeutisch Kompas

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Voorlopig FK-advies:

Bij de medicamenteuze behandeling van condylomata acuminata is geen enkele therapie effectiever dan de andere. Op grond van ervaring, korte behandelduur en prijs gaat de voorkeur uit naar podofyllotoxine. De Commissie zou de toepassing van sinecatechineszalf willen beperken tot die gevallen waarin podofyllotoxine niet werkzaam is gebleken en bij een gebleken overgevoeligheid voor podofyllotoxine. Bij immunogecompromitteerde patiënten is de effectiviteit van sinecatechines en podofyllotoxine niet onderzocht, imiquimod kan dan een alternatief zijn.