

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

0530.2013091713

Datum 5 augustus 2013
Betreft GVS rapport 13/14: ingenol mebutaat (Picato®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief 9 april (Farma-3161538) van heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot ingenol mebutaat (Picato®). De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Ingenol mebutaat, is beschikbaar als dermatologisch preparaat in een sterkte van 150 mcg (0,015%) of 500 mcg/gram gel (0,05%). De geregistreerde indicatie luidt: "Voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen."

De gevraagde vergoeding volgt de geregistreerde indicatie. De conclusie over de farmacotherapeutische waarde is als volgt: Bij volwassenen, als er sprake is van multiple laesies of solitaire laesie(s) waarbij de behandeling met cryotherapie minder geschikt is, heeft ingenol mebutaat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van 5-fluorouracil, imiquimod (5%), fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat.

Tussen ingenol mebutaat en imiquimod en 5-fluorouracil zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Op basis van deze en overige clustercriteria is de conclusie dat dat ingenol mebutaat als onderling vervangbaar met imiquimod en 5-fluorouracil kan worden beschouwd.

Er is geen DDD vastgesteld voor ingenol mebutaat, imiquimod en 5-fluorouracil. Voor uitwendig toegepaste dermatologica geldt voor het GVS als standaarddosering 1 gram, 1ml of 100 cm², afhankelijk van de gehanteerde hoeveelheidsmaat. Dit betekent dat voor zowel ingenol mebutaat als imiquimod als 5-fluorouracil een standaarddosering van 1 gram kan worden aangehouden.

Zowel ingenol mebutaat als imiquimod worden overigens gegeven via een afgebakende kuur. Volgens de registratieteksten is dit voor ingenol mebutaat: op aangedane gebieden op het gezicht en de hoofdhuid 0,015% ingenol mebutaat eenmaal daags gedurende 3 achtereenvolgende dagen; op de romp en ledematen 0,05% ingenol mebutaat eenmaal daags gedurende 2 achtereenvolgende dagen. De aanbevolen kuurduur van imiquimod is maximaal 0,5 mg 3 keer per week

College voor zorgverzekeringen Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Onze referentie

2013091713

gedurende 4 weken.

De ingenol mebutaat gel kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met zowel imiquimod crème als 5-fluorouracil crème.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
5 augustus 2013

Onze referentie
2013091713

Rapport

**GVS-rapport 13/14
ingenol mebutaat (Picato®)**

Op 7 augustus 2013 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

Uitgave

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

Volgnummer

2013047060

Afdeling

Zorg

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 86 70

Bestellingen

GVS-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. ingenol mebutaat (Picato®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7. Literatuur
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport ingenol mebutaat

1. Inleiding

In de brief van 9 april 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren naar ingenol mebutaat (Picato®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. ingenol mebutaat (Picato®)

Samenstelling

Ingenol mebutaat 150 mcg/gram gel
Ingenol mebutaat 500 mcg/gram gel

Geregistreerde indicatie

Voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant claimt dat de verschillen in eigenschappen tussen imiquimod crème, 5-fluorouracil crème, methylaminolevulinaat crème en 5-aminolevulinaat crème voldoende zijn om plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering te rechtvaardigen.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

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 opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met zowel imiquimod als 5-fluorouracil in aanmerking. Beide geneesmiddelen zijn opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Methylaminolevulinaat en 5-aminolevulinaat zijn niet in het GVS opgenomen en worden daarom niet meegenomen in dit rapport.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Imiquimod crème (5%) is geregistreerd voor de behandeling van:

- klinische typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratose op gelaat en hoofdhuid bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of aanvaardbaarheid van cryotherapie en andere topicale behandel mogelijkheden gecontra-indiceerd of minder geschikt zijn.
- kleine superficiële basaalcelcarcinomen (sBCCs) bij volwassenen
- uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij volwassenen

5-Fluorouracil crème (5%) is geregistreerd voor de behandeling van:

- oppervlakkige pre-neoplastische aandoeningen zoals keratosen door zonbestraling en seniele keratosen, morbus Bowen
- neoplastische huidveranderingen waaronder afzonderlijke en multipale oppervlakkige basaliomen

Imiquimod en 5-fluorouracil zijn breder geregistreerd dan ingenol mebutaat.

De hoofdindicatie wordt bepaald op basis van de prevalentiecijfers van de geregistreerde indicaties in Nederland. In het CFH rapport 05/22 is bepaald dat de hoofdindicatie van imiquimod en 5-fluorouracil de behandeling van actinische keratose is, omdat dit de grootste patiëntengroep betreft.¹

Conclusie: Het indicatiegebied van ingenol mebutaat is gelijksoortig aan dat van imiquimod en 5-fluorouracil.

Gelijke toedieningsweg

Ingenol mebutaat, imiquimod en 5-fluorouracil zijn alle dermatologica bestemd voor uitwendig gebruik.

Conclusie: Ten opzichte van imiquimod en 5-fluorouracil is er sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Alle geneesmiddelen zijn bestemd voor gebruik bij volwassenen. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: Alle geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Gunstige effecten: Bij de behandeling van actinische keratose in het gezicht of op de hoofdhuid én op de romp of extremiteiten is ingenol mebutaat effectiever dan placebo m.b.t. het percentage patiënten met complete remissie en partiële remissie. Methylaminolevulinaat, 5-aminolevulinaat en imiquimod zijn effectiever dan placebo bij de behandeling van actinische keratoselaesies in het gezicht of op de hoofdhuid. Verder lijkt de behandeling met 5-fluorouracil effectief en was de effectiviteit in een kleine studie vergelijkbaar met die van imiquimod. Op basis van een indirecte vergelijking is de effectiviteit van ingenol mebutaat vergelijkbaar met die van vergeleken behandelingen.

Ongunstige effecten: Bij zowel ingenol mebutaat als de vergeleken behandelingen bestaat de meest frequente bijwerking uit lokale huidreacties die meestal van voorbijgaande aard zijn. Over het algemeen worden de ongunstige effecten van de geneesmiddelen geclassificeerd als mild tot matig. Verder stopt een relatief klein aantal patiënten met de behandeling met zowel ingenol mebutaat als de vergeleken behandelingen vanwege bijwerkingen.

Conclusie: Tussen ingenol mebutaat en imiquimod en 5-fluorouracil zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat ingenol mebutaat als onderling vervangbaar met imiquimod en 5-fluorouracil kan worden beschouwd.

2.a.5. Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor ingenol mebutaat, imiquimod en 5-fluorouracil. Voor uitwendig toegepaste dermatologica geldt voor het GVS als standaarddosering 1 gram, 1ml of 100 cm², afhankelijk van de gehanteerde hoeveelheidsmaat. Dit betekent dat voor zowel ingenol mebutaat als imiquimod als 5-fluorouracil een standaarddosering van 1 gram kan worden aangehouden. Zowel ingenol mebutaat als imiquimod worden overigens gegeven via een afgebakende kuur. Volgens de registratieteksten is dit voor ingenol mebutaat: op aangedane gebieden op het gezicht en de hoofdhuid 0,015% ingenol mebutaat eenmaal daags gedurende 3 achtereenvolgende dagen; op de romp en ledematen 0,05% ingenol mebutaat eenmaal daags gedurende 2 achtereenvolgende dagen. De aanbevolen kuurduur van imiquimod is maximaal 0,5 mg 3 keer per week gedurende 4 weken.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

De ingenol mebutaat gel kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met zowel imiquimod crème als 5-fluorouracil crème.

2.a.7. Literatuur

1. College voor zorgverzekeringen. CFH-rapport 05/22: imiquimod (Aldara®). Diemen, 2005. Beschikbaar via: www.cvz.nl.

3. Conclusie

Op grond van het bovenstaande overwegingen kan de ingenol mebutaat gel als onderling vervangbaar worden beschouwd met zowel imiquimod crème als 5-fluorouracil crème. Ingenol mebutaat gel kan daarom in een nieuw te vormen cluster met zowel imiquimod crème als 5-fluorouracil crème worden geplaatst op bijlage 1A. Dit betekent dat voor zowel ingenol mebutaat als imiquimod als 5-fluorouracil een standaarddosering van 1 gram kan worden aangehouden. Zowel ingenol mebutaat als

imiquimod worden overigens gegeven via een afgebakende
kuur.

Farmacotherapeutisch rapport ingenol mebutaat (Picato®) voor de cutane behandeling van actinische keratose

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ingenol mebutaat (Picato®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met 5-fluorouracil, imiquimod (5%), fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen, als er sprake is van multiple laesies of solitaire laesie(s) waarbij de behandeling met cryotherapie minder geschikt is, heeft ingenol mebutaat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van 5-fluorouracil, imiquimod (5%), fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat.

Geneesmiddel. Ingenol mebutaat, 150 mcg (0,015%) of 500 mcg/gram gel (0,05%)

Geregistreerde indicatie. "Voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen."

Dosering. Op aangedane gebied op het gezicht en de hoofdhuid: 150 mcg ingenol mebutaat eenmaal daags; gedurende 3 achtereenvolgende dagen. Op aangedane gebied op de romp en de ledematen: 500 mcg ingenol mebutaat eenmaal daags gedurende 2 achtereenvolgende dagen.

Werkingsmechanisme. Het werkingsmechanisme bij actinische keratose wordt nog niet volledig begrepen. In-vivo en in-vitromodellen hebben een tweevoudig werkingsmechanisme voor de effecten van ingenol mebutaat aangetoond: 1) inductie van celdood van lokale laesies en 2) stimulering van een inflammatoire respons, die gekenmerkt wordt door infiltratie van immunocompetente cellen.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Bij de behandeling van actinische keratose in het gezicht of op de hoofdhuid én op de romp of extremiteiten is ingenol mebutaat effectiever dan placebo m.b.t. het percentage patiënten met complete respons en partiële respons. Methylaminolevulinaat, 5-aminolevulinaat en imiquimod zijn effectiever dan placebo bij de behandeling van actinische keratoselaesies in het gezicht of op de hoofdhuid. Verder lijkt de behandeling met 5-fluorouracil effectief en was de effectiviteit in een kleine studie vergelijkbaar met die van imiquimod. Op basis van een indirecte vergelijking is de effectiviteit van ingenol mebutaat vergelijkbaar met die van vergeleken behandelingen.

Ongunstige effecten. Bij zowel ingenol mebutaat als de vergeleken behandelingen bestaat de meest frequente bijwerking uit lokale huidreacties die meestal van voorbijgaande aard zijn. Over het algemeen worden de ongunstige effecten van de geneesmiddelen geclassificeerd als mild tot matig. Verder stopt een relatief klein aantal patiënten met de behandeling met zowel ingenol mebutaat als de vergeleken behandelingen vanwege bijwerkingen.

Ervaring. De ervaring met zowel ingenol mebutaat als 5-aminolevulinaat is beperkt. De ervaring met andere vergeleken middelen is ruim.

Toepasbaarheid. Ingenol mebutaat is even breed toepasbaar als methylaminolevulinaat, 5-aminolevulinaat en 5-fluorouracil. Imiquimod is iets minder breed toepasbaar dan de vergeleken geneesmiddelen.

Gebruiksgemak. Ingenol mebutaat heeft een groter gebruiksgemak dan vergeleken behandelingen, vanwege de relatief korte behandelduur (2 of 3 dagen) en doordat een patiënt de behandeling thuis kan uitvoeren.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen, als er sprake is van multiple laesies of solitaire laesie(s) waarbij de behandeling met cryotherapie minder geschikt is, heeft ingenol mebutaat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van 5-fluorouracil, imiquimod (5%), fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat.

1. Aandoening

Ontstaanswijze

De belangrijkste verschijnselen van actinische keratose zijn ruwe, schilferende plekken op de huid. De kleur varieert van roodbruin tot huidkleurig. De actinische keratoselaesies worden hoofdzakelijk veroorzaakt door niet-ioniserende straling, vooral door ultraviolet licht. Laesies komen vooral voor op huidgebieden die vele jaren intensief belicht zijn geweest, zoals het gezicht, kalende schedels, oorschelpen, hals, onderarmen en -benen, lippen en handruggen.

Individen die langdurig met weerstandsverlagende geneesmiddelen behandeld worden, zoals patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, hebben een hogere kans om actinische keratose te ontwikkelen. Verder zijn er aanwijzingen dat actinische keratose meer voorkomt bij mannen, ouderen, mensen met Fitzpatrick's huidtype I en II (of te wel de lichtere huidtypes), patiënten met seborrhoïsch eczeem en meer dan 10 moedervlekken.¹

Symptomen

Actinische keratose kan de volgende klachten geven: jeuk, lokaal opengaan van de huid en een schrijnend of branderig gevoel.² In het beginstadium is de huidafwijking beter te voelen dan te zien. De grootte van de actinische keratoselaesies varieert per individu, namelijk van enkele millimeters tot meer dan 2 cm in diameter. Verder verschilt het aantal laesies per individu.² Bij sommige patiënten komt actinische keratose voor als een solitaire laesie. Bij andere patiënten is er echter sprake van multiple laesies met daartussen ogenschijnlijk onaangestaste huid ("foto-induced field carcinogenesis^{iv}").³

Prevalentie/incidentie

Actinische keratose is de meest voorkomende premaligne huidafwijking bij westerlingen.¹ In 2011 had 24% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 21,7-25,3%) van de Nederlanders 50 jaar en ouder een actinische keratoselaesie.⁴ De meest voorkomende locatie is het gezicht. Verder had 23% van de Nederlandse patiënten 4-9 laesies en 21% meer dan 10 laesies.

Een conservatieve schatting van de incidentie van actinische keratose in 2012 in Nederland bedraagt ~160.000 patiënten.¹

Ernst

De klinische verschijnselen van actinische keratose kunnen leiden tot belemmering van sociale activiteiten. De ernst van de ziekte is afhankelijk van de ontwikkeling van actinische keratose. Het beloop van actinische keratose kan zich op drie manieren ontwikkelen, namelijk regressie (15-25% van de laesies verdwijnt binnen 12 maanden⁵), persisterende afwijking(en) en tenslotte progressie naar een plaveiselcelcarcinoom.¹ De exacte hoogte van het risico dat een laesie overgaat in een plaveiselcelcarcinoom is onbekend.¹ Dodson en collegae schatten in dat, indien actinische keratose niet behandeld wordt, de kans op het krijgen van een plaveiselcelcarcinoom 6 tot 10% is, met een latentieperiode van minimaal 10 jaar.⁶ Daarbij zou het relatieve risico op progressie toenemen met het aantal laesies (bij minder dan 5 laesies is het risico ~1%; bij meer dan 20 laesies zou het risico ~20% bedragen⁷).

Behandeling

Omdat het niet te voorspellen is welke actinische keratoselaesie over kan gaan in een invasief plaveiselcelcarcinoom, wordt in de Nederlandse behandelrichtlijn geadviseerd om alle laesies te behandelen.¹ Bij de beslissing welke therapie gekozen dient te worden, spelen de volgende factoren een rol: duur en beloop van de laesies, lokalisatie en uitbreiding van de ziekte, de aanwezigheid van solitaire of multiple laesies, leeftijd, comorbiditeiten, mentale conditie en verwachte therapietrouw van de patiënt, pre-existente (huid)kanker en de aanwezigheid van andere risicofactoren (immunosuppressie).

Cryotherapie is de voorkeursbehandeling bij (enkele) solitaire laesie(s).¹ Het is beschikbaar in technieken die vloeibare stikstof, vloeibare stikstof spray of contactcryotherapie gebruiken. De techniek heeft zeer goede genezingscijfers (complete remissie 75-98%), maar het resultaat is afhankelijk van de ervaring van de behandelend arts en contacttijd van de cryo (advies: 10-45 seconden; afhankelijk van de grootte en diepte laesie). Pijn, roodheid, oedeem en blaarvorming kan optreden tijdens en na de behandeling. Litteken en hypo- en hyperpigmentatie wordt gezien bij 5-20% van de patiënten. Onderbehandeling zal behalve een goed cosmetisch resultaat eerder aanleiding geven tot recidieven en overbehandeling tot een laag recidiefpercentage maar een potentieel slechter cosmetisch resultaat. Recidiefcijfers van actinische keratose worden geschat op 1,2% tot 12% na een follow-up periode van 1 jaar. Andere behandelingen die een goed alternatief bieden, zijn 5-fluorouracil en imiquimod als bv. de solitaire laesie vanwege de omvang moeilijk met cryotherapie te behandelen is. Imiquimod is een toll-like receptor 7-agonist en

ⁱ Foto-induced field carcinogenesis = gebied met klinisch (zichtbare) laesies en daartussen subklinische laesies met dezelfde histopathologische kenmerken als de klinisch (zichtbare) laesies.

stimuleert de immuunrespons door inductie, synthese en vrij komen van cytokines. 5-Fluorouracil crème is een topicaal chemotherapeutisch antimetabool die klinische laesies vernietigt door blokkering van de methyleringsreactie van deoxyuridinezuur naar thymidinezuur in de RNA en DNA synthese.

5 Bij multipele laesies zijn 5-fluorouracil crème, imiquimod, fotodynamische therapie in combinatie met (methyl)aminolevulinaat en oppervlakte technieken (chemische peeling/laser) de voorkeurs-
behandelingen. Er bestaat geen vaste behandelsequentie. De aanbevolen behandelduur met 5-
10 fluorouracil is eenmaal daags gedurende 4 weken en die van imiquimod 3 keer per week gedurende 4
weken. Volgens de Nederlandse richtlijn blijkt uit onderzoeken niet direct of 5-fluorouracil of imiquimod
superieur is qua effectiviteit. In de klinische praktijk is de effectiviteit echter vergelijkbaar.¹ O.a. vanwege
de langere behandelduur en bijwerkingen zijn de geneesmiddelen bij patiënten met een verwachte lage
therapietrouw een matig alternatief.¹ De meerwaarde van inzetbaarheid van fotodynamische therapie ligt
15 vooral bij patiënten met een verwachte lage terapietrouw. Verder staat in de richtlijn dat naast laser
voldoende behandelmodaliteiten beschikbaar zijn die minder belastend zijn voor de patiënt, bewezen
effectief zijn en minder kostbaar in de aanschaf van de apparatuur. Verder zou chemische peeling in
effectiviteit te vergelijken zijn met 5-fluorouracil crème. Bij patiënten die een eenmalige behandeling
wensen en patiënten waarbij de te verwachten terapietrouw als laag wordt ingeschat, zou chemische
peeling een goed alternatief voor de behandeling met 5-fluorouracil crème zijn.

20

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

25 Ingenol mebutaat is geïndiceerd voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische en niet-
hypertrofische actinische keratose bij volwassenen. Voor de plaatsbepaling van ingenol mebutaat wordt
uitgegaan van de behandeling die volgens de (Nederlandse) behandelrichtlijn(en) wordt gezien als de
eerstekeusbehandeling (of te wel de standaardbehandeling).

30 In de Nederlandse¹ en in de Europese⁸ richtlijn wordt een onderscheid gemaakt tussen solitaire en
multipele laesies. Solitaire laesies worden hoofdzakelijk behandeld met cryotherapie. Bij deze laesies zijn
5-fluorouracil en imiquimod een goed alternatief, indien een behandeling met cryotherapie niet mogelijk
is.¹ De indiener van het vergoedingsdossier heeft aangegeven niet te verwachten dat ingenol mebutaat
de plaats in zal nemen van cryotherapie bij de behandeling van solitaire laesie(s). Bij ingenol mebutaat
35 treden meer huidreacties op, terwijl de effectiviteit van cryotherapie ten minste vergelijkbaar is met die
van ingenol mebutaat.³⁶ Bij multipele laesies zijn de voorkeursbehandelingen: 5-fluorouracil crème,
imiquimod, fotodynamische therapie in combinatie met (methyl)aminolevulinaatⁱⁱ en oppervlakte
technieken (chemische peeling/laser).¹ Verder staat in de Nederlandse richtlijn dat chemische peeling een
alternatief is voor 5-fluorouracil crème en dat er voor laser minder belastende behandelingen zijn. Wij
40 hebben in dit rapport aangenomen dat laser en chemische peeling geen eerstekeusbehandeling zijn,
omdat bij de behandeling van actinische keratose deze behandelingen minder vaak in dagelijkse praktijk
gebruikt worden dan de medicamenteuze behandelopties. Verder zijn imiquimod 3,75% crème
(Zyclara®) en aminolevulinezuur niet meegenomen als vergelijkende behandelingen, omdat imiquimod
3,75% crème (Zyclara®) in Nederland niet in de handel is en aminolevulinezuur alleen beschikbaar is als
45 magistrale bereiding. In dit farmacotherapeutisch rapport wordt de effectiviteit van ingenol mebutaat dus
vergeleken met: fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en fotodynamische
therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat, imiquimod (5%) en 5-fluorouracil crème (5%).

2b. Relevante uitkomstmaten

Er is geen EMA richtlijn gepubliceerd m.b.t. de belangrijkste uitkomstmaten bij patiënten met actinische
keratose. In de klinische studies waarin de effectiviteit van ingenol mebutaat bepaald is, was de *primaire*
50 *uitkomstmaat*: het percentage patiënten met 'complete respons'. De definitie van complete respons is
een vermindering van het aantal laesies met 100%. In andere studies was de primaire uitkomstmaat: het
percentage laesies met 'complete respons'. De definitie van complete respons in deze studies was een
vermindering van de omvang van een laesie met 100%. De *secundaire uitkomstmaten* in de klinische
55 studies waarin het effect van ingenol mebutaat bepaald is, waren partiële response en het percentage
verandering van het aantal (zichtbare) laesies t.o.v. van de uitgangswaarde. Partiële respons is
gedefinieerd als een vermindering van het aantal laesies met tenminste 75%. Omdat het percentage
verandering van het aantal laesies t.o.v. van de uitgangswaarde niet vooraf gespecificeerd was in het
studieprotocol⁹, zijn de resultaten van deze (post-hoc) analyse niet besproken in dit rapport. Verder werd
60 in een observationeel follow-up onderzoek het lange termijneffect van de behandeling met ingenol
mebutaat gemeten als het percentage patiënten waarbij actinische keratose was teruggedraaid in het
eerder behandelde gebied.

ⁱⁱ Begin 2012 is 5-aminolevulinezuur (Ameluz®) geregistreerd voor de behandeling van actinische keratose.

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* op 27 maart 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: (ingenol mebutate*), Picato, (methyl aminolaevulinate*), Metvix, (5-aminolevulinic acid*), ALA, imiquimod, Aldara, 5-fluorouracil, Efudix, (actinic keratoses*). 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

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeksopt et (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten aant</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follo w-up-duur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaat</i>	<i>kans op bias/ externe validiteit</i>
Lebwohl, 2012 ⁹	meta-analyse van 4 studies (A1) [ITT analyse]	1005	actinische keratose; 4-8 laesies	- ingenol mebutaat - placebo	57 d	- complete respons	- data van een onbekend aantal centra uit 2 landen
Freeman, 2003 ¹⁰	open label, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) [PP analyse]	204	actinische keratose; ≥1 laesies; graad 1-2 ^a	- MAL-PDT ^b - cryotherapie - placebo-PDT ^b	~3 mnd	- complete respons	- open-label studie - data van 9 centra uit 1 land - verschillen in baselinewaarde tussen studiearmen
Pariser, 2003 ¹¹	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) [PP analyse]	80	actinische keratose; 4-10 laesies; graad 1-2 ^a	- MAL-PDT ^b - placebo-PDT ^b	~3 mnd	- complete respons	- data van 5 centra uit 1 land
Szeimies, 2009 ¹²	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) [ITT analyse]	115	actinische keratose; 4-10 laesies; graad 1-2 ^a	- MAL-PDT - placebo-PDT	~3 mnd	- complete respons	- data van 9 centra uit 2 landen
Dirschka, 2012 ¹³	enkelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) [ITT analyse]	570	actinische keratose; 4-8 laesies; graad 1-2 ^a	- MAL-PDT - ALA-PDT - placebo-PDT	12 of 24 wk	- complete respons	- alleen de observator was geblindeerd - data van 26 centra uit 3 landen
Szeimies, 2010 ¹⁴	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) [PP analyse]	122	actinische keratose; 4-8 laesies; graad 1-2 ^a	- ALA-PDT - placebo-PDT	12 of 24 wk	- complete respons	- data van 8 centra
Hadley, 2006 ¹⁵	meta-analyse van 5 studies (A1) [PP analyse]	1293	actinische keratose; 4-9 laesies; graad 1-3 ^a	- IMIQ - placebo	14-24 wk	- complete respons	- er waren verschillen tussen de studies (o.a. behandelduur)
Alomar, 2007 ¹⁶	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (A2) [ITT analyse]	259	actinische keratose; 5-9 laesies	- IMIQ - placebo	12-20 wk	- complete respons	- data van 20 centra uit 6 landen

Jorizzo, 2007 ¹⁷	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B)	246	actinische keratose; 4-8 laesies	- IMIQ - placebo	12 tot 14 mnd	- complete respons	- data van 13 centra uit 1 land
-----------------------------	---	-----	----------------------------------	---------------------	---------------	--------------------	---------------------------------

[ITT analyse]

ALA-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat; IMIQ = imiquimod; MAL-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat; placebo-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met placebo

^a Schatting op basis van de interpretatie van de arts. Graad 1 = beter te voelen dan te zien, maar niet makkelijk te voelen; Graad 2 = makkelijk te voelen en te zien; Graad 3 = dikke laesie, hyperkerotisch en/of zeer duidelijk zichtbaar.

^b Patiënten kregen 2 (i.p.v. 1-2) behandeling met methylaminolevulinaat of placebo.

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

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Szeimies, 2002 ¹⁸ ; Morton, 2006 ¹⁹ ; Kaufman, 2008 ²⁰	Direct vergelijkende studies waarin de effectiviteit van MAL-PDT werd bepaald t.o.v. cryotherapie
Dragieva, 2003 ²¹	Kleine studie (n=18) waarin de effectiviteit van MAL-PDT werd bepaald bij patiënten die een transplantatie hadden gehad
Tarstedt, 2005 ²² ; Braathen, 2008 ²³ ; Pariser 2008 ²⁴ ; Wiegell, 2011 ²⁵	Studies waarin de effectiviteit van MAL-PDT werd bepaald, maar niet de 1B-tekst aanbevolen behandelregime werd aangehouden
Sotiriou, 2009 ²⁶	Studie waarin de effectiviteit van ALA-PDT werd bepaald versus imiquimod
Smith, 2003 ²⁷ ; Szeimies, 2009 ²⁸	Studies waarin de effectiviteit van ALA-PDT werd bepaald, maar niet de 1B-tekst aanbevolen behandelregime werd aangehouden
Foley, 2011 ²⁹	Studie waarin de effectiviteit van IMIQ werd bepaald t.o.v. cryotherapie
Krawtchenko, 2007 ³⁰	Studie waarin de effectiviteit van IMIQ werd vergeleken met zowel 5-FU als cryotherapie
Chen, 2003 ³¹ ; Lebwohl, 2004 ³² ; Stockfleth, 2004 ³³ ; Szeimies, 2004 ³⁴ ; Korman, 2005 ³⁵	Studies zijn geïnccludeerd in de meta-analyse van Hadley et al. 2006 ¹⁵

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
EPAR: assessment report Piacto® ³⁶	EMA, Londen
EPAR: assessment report Aldara® ³⁷	EMA, Londen
EPAR: assessment report Ameluz® ³⁸	EMA, Londen
Richtlijn: actinische keratose ¹	Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht
Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus ³⁹	Eur J Dermatol

5 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ingenol mebutaat is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

10 3a Gunstige effecten

Evidentie.

Ingenol mebutaat

15 De effectiviteit van een driedaagse behandeling met ingenol mebutaat (0,015%; 1dd) bij patiënten met actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid is bepaald in 2 dubbelblinde, gerandomiseerde, klinische onderzoeken. De effectiviteit van een tweedaagse behandeling met ingenol mebutaat (0,05%; 1dd) bij patiënten met actinische keratose op de romp en ledematen is eveneens bepaald in 2 dubbelblinde, gerandomiseerde, klinische onderzoeken. De werkzaamheid van ingenol mebutaat versus placebo werd in alle studies op dag 57 bepaald. De resultaten van de studies zijn gepoold en beschreven in 1 artikel.⁹

20 De onderzochte patiënten in de 4 studies waren 34 tot 89 jaar oud (gemiddelde 65 jaar). Circa 50% van de patiënten had 4 of 5 laesies en ~50% van de patiënten had 6 tot 8 laesies. Verder had 94% van de

patiënten Fitzpatrick huidtype I, II of III. De uitgangswaarden lijken goed verdeeld over de studie-armen voor ieder van de twee verschillende concentraties/behandelgebieden. Vierenvijftig dagen na de laatste behandeling van actinische keratoselaesies in het gezicht en op de hoofdhuid was het percentage patiënten met complete respons hoger in de ingenol mebutaat-arm (43%) dan in de placebo-arm (4%; tabel 4). Vijfenvijftig dagen na de laatste behandeling van actinische keratose op de romp en ledematen was het percentage patiënten met complete respons hoger in de ingenol mebutaat-arm (34% van 226 patiënten) dan in de placebo-arm (5% van de 232 patiënten; $p < 0,001$). Ook hadden meer patiënten partiële respons als ze met ingenol mebutaat behandeld werden dan met placebo (tabel 4). In een observationele extensiestudie was 1 jaar na de behandeling met ingenol mebutaat het recidiefpercentage 54% (95% BI: 45-64%) bij 108 patiënten met complete remissie bij wie het hoofd-/halsgebied behandeld was en 56% (95% BI: 45-68%) bij 76 patiënten met complete remissie bij wie de romp of ledematen behandeld waren.

Tabel 4. Gunstige effecten van ingenol mebutaat en vergeleken behandelingen in placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid

	Interventie	patiënten (n=..)	laesies (n=..)	follow-up na laatste behandeling	% patiënten met complete respons ^a (95% BI)	% patiënten met partiële respons ^a (95% BI)	% laesies met complete respons ^b (95% BI)
Lebwohl, 2012 ⁹	ingenol mebutaat (3 d; 1 dd)	277	?	54 d	43%	64%	-
	placebo (3 d; 1 dd)	270	?		4%	7%	-
	<i>verschil</i>				38%***	57%***	-
Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat versus fotodynamische therapie met placebo							
Freeman, 2003 ¹⁰	MAL-PDT (2x)	88	360	3 mnd	-	-	91%
	placebo-PDT (2x)	23			-	-	30%
	<i>verschil</i>		74		-	-	59%***
Pariser, 2003 ¹¹	MAL-PDT (2x)	42	260	3 mnd	82% (67-93)	-	89%
	placebo-PDT (2x)	38	242		21% (10-37)	-	38%
	<i>verschil</i>				61%*** (41-81)	-	51% [†]
Szeimies, 2009 ¹²	MAL-PDT (2x)	57	418	3 mnd	68% (55-80)	-	83% (79-87)
	placebo-PDT (2x)	58	414		7% (2-17)	-	29% (24-33)
	<i>verschil</i>				61%***	-	54%***
Dirschka, 2012 ¹³	MAL-PDT (1-2x)	247	1557	12 wk	64%	-	83%
	placebo-PDT (1-2x)	76	490		17%	-	37%
	<i>verschil</i>				47%***	-	46%***
Fotodynamische therapie met 5-aminolevulinaat versus fotodynamische therapie met placebo							
Szeimies, 2010 ¹⁴	ALA-PDT (1-2x)	81	463	12 wk	64%	-	81%
	placebo-PDT (1-2x)	41	225		11%	-	21%
	<i>verschil</i>				53%***	-	60%***
Dirschka, 2012 ¹³	ALA-PDT (1-2x)	248	1504	12 wk	78%	-	90%
	placebo-PDT (1-2x)	76	490		17%	-	37%
	<i>verschil</i>				61%***	-	53%***
Imiquimod (5%) versus placebo							
Hadley, 2006 ¹⁵	IMIQ (6-16 wk; 2-3 keer per wk ^b)	658	?	~8 wk ^b	50%	65%	-
	placebo	635	?		5%	11%	-
	<i>verschil</i>				45%***	54%***	-
Alomar, 2007 ¹⁶	IMIQ (4 of 8 wk; 3 keer per wk)	129	855	8 wk	55%	66%	76%
	placebo	130	852		2%	4%	19%
	<i>verschil</i>				53%*** (44-62)	62%***	57% [†]
Jorizzo, 2007 ¹⁷	IMIQ (3-4 of 6-8 wk; 3 keer per wk)	123	758	?	54%	61%	74%
	placebo	123	713		15%	25%	38%

verschil	39%***	36%***	36% [†]
? = onbekend; ALA-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat; BI = betrouwbaarheidsinterval; IMIQ = imiquimod; MAL-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat; placebo-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met placebo			
^a Complete respons is 100% van de laesies verdwenen en partiële respons is 75% de laesies verdwenen			
^b In 1 van de 5 studies ^{31,32,33,34,35} was de follow-up periode 4 weken i.p.v. 8 weken. In deze studie werden 40 patiënten geïnccludeerd. In een andere studie was de follow-up periode variabel 0-12 weken. In deze studie werden 52 patiënten geïnccludeerd. Beide studies hadden dus een klein aantal patiënten in vergelijking met de andere drie studies.			
* p<0,05 en p≥0,01			
** p<0,01 en p≥0,001			
*** p<0,001			
[†] p=onbekend			

5

Vergeleken behandelingen

Fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat: In 4 gerandomiseerde, klinische onderzoeken is de effectiviteit van de behandeling met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat bij patiënten met actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid bepaald.^{10,11,12,13} De werkzaamheid van de behandeling versus fotodynamische therapie in combinatie met placebo werd in de studies 12 weken of 3 maanden na de laatste behandeling bepaald. De onderzochte patiënten in de 4 studies waren 31 tot 90 jaar oud (gemiddelden per studie ~65^{10,11}, 68¹² en 71¹³ jaar). In de studie van *Freeman et al.* had circa 50% van de patiënten 1 of 2 laesies en ~50% van de patiënten 3 of meer laesies.¹⁰ In de studie van *Pariser et al.* was het gemiddelde aantal laesies 3,8¹¹ en in de studie van *Dirschka et al.* 6,2¹³. In de studie van *Szeimies et al.* was het mediane aantal laesies 9¹². Verder had 88%¹³ tot 97%¹⁰ van de patiënten Fitzpatrick huidtype I, II of III. In de verschillende studies lijken de uitgangswaarden goed verdeeld over de studie-armen, behalve in de studie van *Freeman et al.* waarin o.a. het percentage vrouwen lijkt af te wijken en het type laesie. Alleen in de studie van *Dirschka et al.* werd het in de 1B-tekst aanbevolen behandelingschema (herbehandeling indien nodig) aangehouden. In deze studie was 12 weken na de laatste behandeling het percentage patiënten met complete respons hoger in de methylaminolevulinaat-arm (64%) dan in de placebo-arm (17%; tabel 4), maar lager dan in de 5-aminolevulinaat-arm (verschil =14%; 97,5% BI = 6,0%-∞). Verder was het percentage laesies met complete respons hoger in de methylaminolevulinaat-arm dan in de placebo-arm (tabel 4). De resultaten in deze studie zijn overeenkomstig met de resultaten in de andere studies waarin de effectiviteit van methylaminolevulinaat bepaald is (tabel 4). In een observationele extensiestudie was 1 jaar na de behandeling met methylaminolevulinaat het recidiefpercentage 45% (95% BI: 37-53%).³⁸ Deze waarde is overeenkomstig met het recidiefpercentage bij 5-aminolevulinaat.

Fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat: In 2 gerandomiseerde, klinische onderzoeken is de effectiviteit van de behandeling met fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat bij patiënten met actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid bepaald.^{13,14} De werkzaamheid van de behandeling versus fotodynamische therapie in combinatie met placebo werd in de studies 12 weken na de laatste behandeling bepaald. De onderzochte patiënten in de 2 studies waren 39 tot 87 jaar oud (gemiddelde in beide studies = 71 jaar). In de studie van *Dirschka et al.* was het gemiddelde aantal laesies 6,2¹³ en in de studie van *Szeimies et al.*¹⁴ Verder had in de ene studie 88%¹³ en in de andere studie 99%¹⁴ van de patiënten Fitzpatrick huidtype I, II of III. In beide studies lijken de uitgangswaarden goed verdeeld over de studie-armen. In de studies was 12 weken na de laatste behandeling het percentage patiënten met complete respons hoger in de 5-aminolevulinaat-arm (64% en 78%) dan in de placebo-arm (11% en 17%; tabel 4). Ook het percentage laesies met complete respons was hoger in de 5-aminolevulinaat-arm dan in de placebo-arm (tabel 4). In een observationele extensiestudie was 1 jaar na de behandeling met 5-aminolevulinaat het recidiefpercentage 42% (95% BI: 34-49%).³⁸

Imiquimod: In verscheidene gerandomiseerde, klinische onderzoeken is de effectiviteit van imiquimod (3 keer per week gedurende 4 weken) bij patiënten met actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid bepaald. De data van vijf van deze onderzoeken zijn gepoold in een meta-analyse van *Hadley et al.*¹⁵ In de meta-analyse van *Hadley et al.* waren de onderzochte patiënten 37 tot 94 jaar oud (gemiddelde leeftijd range: 64 tot 71 jaar). De meeste patiënten hadden Fitzpatrick huidtype I en II, maar patiënten met type III en IV waren ook onderzocht. Circa 8 weken na de laatste behandeling was het percentage

patiënten met complete respons hoger in de 5-aminolevulinaat-arm (50%) dan in de placebo-arm (5%; tabel 4). Ook hadden meer patiënten partiële respons als ze met imiquimod behandeld waren dan met placebo (tabel 4). Deze resultaten zijn overeenkomstig met de resultaten van de studie van Alomar et al.¹⁶ (gemiddelde leeftijd = 70 jaar; gemiddeld aantal laesie = 6,6) en Jorizzo et al.¹⁷ (gemiddelde leeftijd = onbekend; mediane aantal laesie = 6) (tabel 4). In de studie van Jorizzo et al. was na 1 jaar na de behandeling met imiquimod het recidiefpercentage 39% bij 59 patiënten die complete remissie hadden behaald.

5-Fluorouracil: Er zijn verscheidene studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van 5% 5-fluorouracil is bepaald. Echter, de meeste studies zijn relatief klein (<100 patiënten) en de behandelduur was variabel. Er is geen gepubliceerde meta-analyse vanwege het ontbreken van voldoende informatie over de studieopzet en de verschillen in follow-up tijd en behandelduur.⁴⁰ Volgens de gegevens van een review artikel van Askew et al.⁴⁰ (5 studies) was na een behandelduur van 2 tot 4 weken het gemiddelde van het percentage patiënten met complete respons in de verschillende studies 49% (range: 0-96%). Verder was het gemiddelde van de reductie van het aantal laesies 80% (range: 59-100%), namelijk van gemiddeld 24 laesies naar 4 laesies.⁴⁰ In de meest recente studie werd de effectiviteit van een 4 weken durende behandeling met 5-fluorouracil (2 dd; n=24 patiënten) vergeleken met een 4 weken durende behandeling met imiquimod (3 keer per week; 1dd n=26 patiënten). In deze studie was het percentage patiënten met complete respons vergelijkbaar, namelijk 96% versus 85%.⁴¹ Een jaar na de laatste behandeling met 5-fluorouracil was het recidiefpercentage 43% bij 13 patiënten met complete remissie.

Discussie.

Bij de behandeling van actinische keratose in het gezicht of op de hoofdhuid en op de romp of extremiteiten is ingenol mebutaat effectiever dan placebo m.b.t. de korte termijneffecten, of te wel het percentage patiënten met complete remissie (complete remissie op hoofd/halsgebied = 43%) en partiële remissie. Er zijn geen data beschikbaar m.b.t. de effectiviteit van herbehandeling(en) met ingenol mebutaat. Ook is er geen data over de effectiviteit van de behandeling op meer dan 1 behandelgebied of behandelgebieden groter dan 25 cm². Verder is de effectiviteit van ingenol mebutaat niet bepaald op de oogleden, binnenzijde van de neusgaten, binnenzijde van de oren en op de lippen.³⁶

Zowel methylaminolevulinaat (range complete respons = 64-68%) als 5-aminolevulinaat (range complete respons = 64-78%) als imiquimod (range complete respons = 50-55%) zijn effectiever dan placebo bij de behandeling van actinische keratoselaesies in het gezicht of op de hoofdhuid. In een beperkt aantal studies is de effectiviteit van deze geneesmiddelen op de romp en/of de extremiteiten bepaald.^{42,43,44} Verder lijkt de behandeling met 5-fluorouracil effectief (range complete respons = 0-96%) en was de effectiviteit in een kleine studie vergelijkbaar met die van imiquimod. In de Nederlandse behandelrichtlijn staat verder dat de effectiviteit van 5-fluorouracil en die van imiquimod in de klinische praktijk vergelijkbaar zijn.

Een indirecte vergelijking tussen de effectiviteit van ingenol mebutaat en vergeleken behandeling wordt bemoeilijkt door verschillen in studieopzet³⁷ (o.a. verschil in follow-up duur³⁷; vergelijking met fotodynamische therapie + placebo versus vergelijking met alleen placebo) en studiepopulatie (o.a. verschil in het gemiddeld aantal laesies voor de start van de behandeling). Op basis van een indirecte vergelijking komt de effectiviteit van ingenol mebutaat overeen met die van vergeleken behandelingen.^{36,37}

Voor alle hier besproken geneesmiddelen voor de behandeling van actinische keratose geldt dat er geen studies zijn met een follow-up duur van meer dan 1 jaar. Het is daardoor onbekend of deze geneesmiddelen de incidentie van plaveiselcelcarcinoom verminderen in het behandelde gebied. Na 57 dagen follow-up werd in het met ingenol mebutaat behandelde gebied bij 0,3% van de patiënten een plaveiselcelcarcinoom gedetecteerd. Dit percentage was overeenkomstig met het percentage bij de patiënten die met placebo behandeld waren (0,3%).³⁶ Bij imiquimod was na een follow-up duur van ~1 jaar het percentage patiënten met een plaveiselcelcarcinoom 1,6%.³⁷ De fabrikant van ingenol mebutaat heeft toegezegd om een driejaar durende direct vergelijkende studie uit te voeren waarin de effectiviteit van ingenol mebutaat zal worden vergeleken met imiquimod. Hierbij zal o.a. de cumulatieve incidentie van plaveiselcelcarcinoom in het behandelde gebied worden bepaald.³⁶

Conclusie.

Bij de behandeling van actinische keratose in het gezicht of op de hoofdhuid én op de romp of extremiteiten is ingenol mebutaat effectiever dan placebo m.b.t. het percentage patiënten met complete respons en partiële respons. Methylaminolevulinaat, 5-aminolevulinaat en imiquimod zijn effectiever dan placebo bij de behandeling van actinische keratoselaesies in het gezicht of op de hoofdhuid. Verder lijkt de behandeling met 5-fluorouracil effectief en was de effectiviteit in een kleine studie vergelijkbaar met die van imiquimod. Op basis van een indirecte vergelijking is de effectiviteit van ingenol mebutaat vergelijkbaar met die van vergeleken behandelingen.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

5 Ingenol mebutaat⁴⁵: In de onderzoeken meldde 33% van de patiënten bij de behandeling met 0,05% ingenol mebutaat en 37% bij de behandeling met 0,015% ingenol mebutaat een ongunstig effect tijdens de behandeling.⁹ De ongunstige effecten zijn over het algemeen mild tot matig. De meest gemelde bijwerking in de onderzoeken was een reactie op de aanbrengplaats (12% en 19% van de patiënten) en de meest voorkomende reacties waren pijn (14%), pruritis (8%) en irritatie (2%). Andere zeer vaak of vaak ($\geq 1\%$) gemelde reactie op de aanbrengplaats zijn: pustels, infectie, erosie, blaasjes, zwelling, 10 exfoliatie, korstvorming en erytheem. De lokale huidreacties zijn meestal van voorbijgaande aard en treden doorgaans binnen 1 dag na het begin van de behandeling op (piekintensiteit na 3 dagen). Ze verdwijnen meestal binnen 2 weken na het begin van de behandeling bij plekken op het gezicht en de hoofdhuid, en binnen 4 weken na het begin van de behandeling van plekken op de romp en de ledematen. Verder zijn de volgende ongunstige effecten vaak gemeld: hoofdpijn en ooglidooedeem en 15 periorbitaal oedeem. In de klinische onderzoeken staakte 0,4% van de patiënten de behandeling vanwege bijwerkingen van de behandeling.⁹

20 Fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat⁴⁶ of 5-aminolevulinaat⁴⁷: In een direct vergelijkende studie was het percentage patiënten die een ongunstig effect meldde vergelijkbaar tussen methylaminolevulinaat (96%) en 5-aminolevulinaat (98%).¹³ De ongunstige effecten zijn over het algemeen mild tot matig. De meest frequente bijwerkingen van de behandeling is een pijnlijk en 25 branderig gevoel in de huid dat meestal tijdens de belichting of spoedig daarna begint en enkele uren aanhoudt en nog dezelfde dag verdwijnt. Andere zeer vaak of vaak ($\geq 1\%$) gemelde reactie op de aanbrengplaats zijn: irritatie, afscheiding, huidzweren, huidooedeem, blaarvorming, huidbloeding, pruritis, 25 vervelling, warme huid, erytheem en korstvorming. De meest frequente symptomen van fototoxiciteit zijn erytheem en korstvorming. De ernst hiervan is in het algemeen mild tot matig en deze symptomen kunnen 1 tot 2 weken, en soms langer, aanhouden. In zeldzame gevallen is vroegtijdige beëindiging van de belichting noodzakelijk. Verder zijn de volgende ongunstige effecten vaak gemeld: hoofdpijn en paraesthesie. In totaal staakten 4 patiënten (2 met methylaminolevulinaat (0,8%) en 2 met 5- 30 aminolevulinaat (0,8%)) de behandeling vanwege bijwerkingen.¹³

35 Imiquimod⁴⁸: Het percentage patiënten dat in de klinische onderzoeken een ongunstig effect meldde was 54%¹⁶ en 75%¹⁵. De ongunstige effecten zijn over het algemeen mild tot matig. De meest voorkomende bijwerking in de studies bij de behandeling van actinische keratose was een reactie op de aanbrengplaats (22% van de patiënten). De meest voorkomende reacties waren jeuk en een branderig gevoel. Andere 35 zeer vaak of vaak ($\geq 1\%$) gemelde reactie op de aanbrengplaats zijn: pruritus, pijn, irritatie, erytheem en schilferen/korstvorming. Verder zijn huidinfecties waargenomen tijdens de behandeling met imiquimod. Zeldzame gevallen van remote site dermatologische geneesmiddelenreacties, zoals erythema multiforme, zijn gemeld in klinisch onderzoek. Verder blijkt uit post-marketing gegevens dat de volgende ernstige 40 huidafwijkingen zelden voorkomen: erythema multiforme, Steven Johnson syndroom en cutane lupus erythematosus. Verder zijn in de klinische studies een aantal systemische bijwerkingen, waaronder spierpijn (2%), gemeld door met imiquimod behandelde patiënten. In de klinische onderzoeken staakte 4% van de patiënten de behandeling vanwege bijwerkingen van de behandeling.¹⁵

45 5-Fluorouracil⁴⁹: Het gebruikelijke patroon van de respons op de behandeling is: eerst een lokale ontstekingsreactie (typisch gekenmerkt door een intens en vlekkelig erytheem), vervolgens een necrotische fase (gekenmerkt door huid erosie) en tenslotte genezing (waarbij epithelisatie optreedt). Behandeling met 5-fluorouracil gaat gepaard met de volgende huidandoeningen: pruritus, huiduitslag, 50 erytheem, huidulceraties, dermatitis, eczeem, blaren, pijn en huiduitslag. De frequentie van deze bijwerkingen is onbekend. De klinische manifestaties van genezing beginnen meestal in de tweede week van de behandeling. Soms kunnen de verschijnselen echter ernstig zijn en leiden tot pijn, blaasjes en ulceraties. Verder kunnen de volgende bijwerkingen voorkomen: pancytopenie, neutropenie, trombocytopenie, psychotische reacties, somnolentie, diarree, braken, maagpijn, stomatitis, allergische reacties, pyrexie, rillingen en neusslijmvliesontstekingen. De frequentie van deze bijwerkingen is 55 onbekend. In het meest recente klinisch onderzoek staakte geen van de patiënten (n=24) de behandeling vanwege bijwerkingen.⁴¹ In de klinische onderzoeken staakte circa 1,5% van de patiënten de 60 behandeling vanwege bijwerkingen.⁴⁰

Discussie.

60 Bij ingenol mebutaat en vergeleken behandelingen zijn de bijwerkingen over het algemeen mild tot matig. De meest frequente bijwerkingen zijn lokale huidreacties. Verder stopt een relatief klein aantal patiënten met de behandeling met ingenol mebutaat en vergeleken middelen vanwege bijwerkingen. De CHMP kwam tot de conclusie dat het bijwerkingenprofiel van ingenol mebutaat met tenminste een van de 65 andere vergeleken middelen overeenkwam.³⁶ Verder beperkt volgens de Nederlandse richtlijn het optreden van pijnklachten de inzet van fotodynamische therapie.¹

Er zijn beperkte gegevens over de bijwerkingen van 5-fluorouracil. Zo is bv. de frequentie van de bijwerkingen onbekend. Uit de data van de klinische onderzoeken blijkt echter dat weinig patiënten de behandeling staken vanwege bijwerkingen. In de Nederlandse richtlijn staat vermeld dat de bijwerkingen van imiquimod wat heviger lijken dan die van 5-fluorouracil.¹

Mede door het ontbreken van direct vergelijkende studies, is niet aangetoond dat de behandeling met ingenol mebutaat t.o.v. 5-fluorouracil of imiquimod resulteert in bijwerkingen die van veel kortere duur zijn. Theoretisch is het wel te verwachten dat een korte duur van de behandeling een gunstig effect heeft op de duur van huidreacties.³⁶ Het is echter onbekend of de hevigheid van de bijwerkingen verschilt. Verder is niet aangetoond dat minder patiënten die ingenol mebutaat gebruiken de behandeling staken dan patiënten die de vergeleken middelen gebruiken. Ook is het onbekend hoeveel patiënten bereid zijn om met ingenol mebutaat, 5-fluorouracil of imiquimod herbehandeld te worden.

Conclusie.

Bij zowel ingenol mebutaat als de vergeleken behandelingen bestaat de meest frequente bijwerking uit lokale huidreacties die meestal van voorbijgaande aard zijn. Over het algemeen worden de ongunstige effecten van de geneesmiddelen geclassificeerd als mild tot matig. Verder stopt een relatief klein aantal patiënten met de behandeling met zowel ingenol mebutaat als de vergeleken behandelingen vanwege bijwerkingen.

3c1 Ervaring

Tabel 5. Ervaring met ingenol mebutaat en vergeleken behandelingen*

	<i>ingenol mebutaat</i>	<i>methyl-aminolevulinaat</i>	<i>5-aminolevulinaat</i>	<i>5-fluorouracil</i>	<i>imiquimod</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X		X (2012)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren					
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (2001)		X (1972)	X (1997)

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

Conclusie.

De ervaring met zowel ingenol mebutaat als 5-aminolevulinaat is beperkt. De ervaring met andere vergeleken middelen is ruim.

3c2 Toepasbaarheid^{45,46,47,48,49}

Contra-indicaties: Fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat of 5-aminolevulinaat is gecontra-indiceerd bij porfyrie. Verder is fotodynamische therapie gecontra-indiceerd bij patiënten met fotodermatosen (bv. stofwisselingsaandoeningen als aminoacidurie of immunologische aandoeningen als polymorfe lichtreactie) en ziekten geïndiceerd of verergerd door blootstelling aan licht (zoals lupus erythematoses). 5-Fluorouracil is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven en bij gelijktijdige toediening met antivirale nucleoside middelen en hun analogen.

Specifieke groepen: Imiquimod moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met auto-immuunziekte en patiënten die orgaantransplantaties hebben ondergaan. Bij deze groep patiënten dient het voordeel van de behandeling met imiquimod te worden afgewogen tegen het risico's van het potentiële verergeren van de auto-immuunziekte of het potentiële afstoten van het orgaan of het ontstaan van graft-versus-host ziekte.

Uit voorzorg, vanwege het ontbreken van gegevens, wordt de behandeling met ingenol mebutaat, de behandeling met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat of 5-aminolevulinaat en de behandeling met 5-fluorouracil tijdens de zwangerschap niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van imiquimod aan zwangere vrouwen, ook al heeft dieronderzoek geen schadelijke effecten aan het licht gebracht. Na het aanbrengen van ingenol mebutaat dient gedurende 6 uur fysiek contact van een zuigeling met het behandelgebied te worden vermeden. Borstvoeding moet 48 uur na de applicatie van methylaminolevulinaat en 12 uur na de applicatie van 5-aminolevulinaat worden onderbroken. Al werden er geen meetbare hoeveelheden (>5 ng/ml) van imiquimod gedetecteerd in het serum, toch kan geen specifiek advies gegeven worden over het al dan niet gebruiken van imiquimod crème bij vrouwen die borstvoeding geven.

- 5 *Interacties:* Met ingenol mebutaat, methylaminolevulinaat, 5-aminolevulinaat, 5-fluorouracil zijn geen specifieke onderzoeken naar interacties uitgevoerd. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met fototoxisch of fotoallergeen vermogen (zoals sint-janskruid, sulfonylureumderivaten) kunnen de fototoxische reactie op fotodynamische therapie versterken. Gelijktijdig gebruik van 5-fluorouracil en sterke remmers van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) is gecontra-indiceerd, omdat dit de concentratie van 5-fluorouracil kan verhogen. Een interval van tenminste vier weken moet worden ingelast tussen toediening van sterke DPD remmers en 5-fluorouracil.
- 10 *Waarschuwingen en voorzorgen:* Bij alle geneesmiddelen dient contact met de ogen vermeden te worden. Verder dient vanwege de aard van de aandoening blootstelling aan zonlicht (incl. zonnelampen) vermeden of tot een minimum beperkt te worden. Voorafgaand aan de behandeling met methylaminolevulinaat en 5-aminolevulinaat moet elke UV-behandeling worden stopgezet. Er is geen ervaring met de toepassing van 5-aminolevulinaat bij patiënten met erfelijke of verworven stollingsdefecten of bij immuungecompromiteerde patiënten. Vanwege de relatie tussen 5-fluorouracil en DPD, dienen individuen waarvan bekend is dat zij een deficiëntie hebben voor het enzym DPD intensief gemonitord te worden voor systemische toxiciteit gedurende de behandeling. Imiquimod kan mogelijk exacerbaties van inflammatoire aandoeningen van de huid veroorzaken. Een afname van de hemoglobine, absolute neutrofielen en plaatjes is waargenomen in klinische onderzoeken, daarom moet imiquimod met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met hematologische reserve die lager dan normaal is.
- 15 **Discussie.**
In de 1B-tekst is de indicatie van imiquimod beperkt tot immunocompetente volwassenen. Echter, in de Nederlandse richtlijn staat dat bij immuungecompromiteerde orgaantransplantatie patiënten de behandeling van actinische keratose met imiquimod (5%) een veilige optie is en dat de effectiviteit vergelijkbaar is met de behandeling bij niet-immuungecompromiteerde patiënten.
- 20 **Conclusie.**
Ingenol mebutaat is even breed toepasbaar als methylaminolevulinaat, 5-aminolevulinaat en 5-fluorouracil. Imiquimod is iets minder breed toepasbaar dan de vergeleken geneesmiddelen.
- 25 **3c3 Gebruiksgemak**
- 30 **Tabel 6. Gebruiksgemak van ingenol mebutaat en vergeleken behandelingen**

	<i>ingenol mebutaat</i>	<i>methylaminolevulinaat</i>	<i>5-aminolevulinaat</i>	<i>5-fluorouracil</i>	<i>imiquimod</i>
<i>toedieningswijze</i>	cutaan	cutaan	cutaan	cutaan	cutaan
<i>toedieningsfrequentie</i>	eenmaal daags; behandelduur 2 of 3 dagen	eenmalig sessie; tijdsduur = ~3 uur	eenmalig sessie; tijdsduur = ~3 uur	eenmaal daags; behandelduur 4 weken ¹	3 keer per week (max. 1 sachet); behandelduur = 4 weken; crème circa 8 uur op de huid laten zitten
<i>onder supervisie arts of verpleegkundige</i>	nee	ja	ja	nee	nee
<i>herevaluatie</i>	na 8 weken; bij onvoldoende respons het behandelplan opnieuw overwegen	na 3 maanden; bij onvoldoende respons is een tweede kuur nodig	na 3 maanden; bij onvoldoende respons is een tweede kuur nodig	na 3 maanden ¹ ; bij onvoldoende respons is een tweede kuur nodig	na 4 weken; bij onvoldoende respons is een tweede kuur nodig

- 35 **Discussie.**
In de Nederlandse behandelrichtlijn wordt de behandeling met 5-fluorouracil en imiquimod aangeraden bij patiënten met verachte goede hoge therapietrouw gedurende de behandeling met 5-fluorouracil of imiquimod. Daarbij staat in de richtlijn dat het van belang is om de patiënten voor te lichten over de te verwachte bijwerkingen om de therapietrouw zo hoog mogelijk te houden.¹ Uit data van sommige studies blijkt dat patiënten die behandeld worden met 5-fluorouracil hun behandeling niet altijd afmaken.⁴⁰ In de
- 40

studie van *Loven et al.*⁵⁰ stopten 17 van de 21 patiënten voor het einde van de behandelingsperiode van 4 weken met de behandeling met 5-fluorouracil (5% of 0,5%). Eén van de 17 patiënten vanwege bijwerking. In deze studie was het percentage patiënten met complete remissie \approx 43% en verminderde het gemiddelde aantal laesies van 10,3 voor de behandeling naar 2,5 na een follow-upduur van 8 weken.

T.o.v. fotodynamische therapie is het voordeel dat de andere behandelingen thuis uitgevoerd kunnen worden.

Het nadeel van ingenol mebutaat is dat er geen gegevens zijn over de effectiviteit bij meer dan 1 behandelkuur.

Conclusie.

Ingenol mebutaat heeft een groter gebruiksgemak dan vergeleken behandelingen, vanwege de relatief korte behandelduur (2 of 3 dagen) en doordat een patiënt de behandeling thuis kan uitvoeren.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen, als er sprake is van multiple laesies of solitaire laesie(s) waarbij de behandeling met cryotherapie minder geschikt is, heeft ingenol mebutaat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van 5-fluorouracil, imiquimod (5%), fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

"Ingenol mebutaat heeft op basis van een gunstiger bijwerkingenprofiel en een hogere therapietrouw en gebruiksgemak, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de behandelingen die veelvuldig in Nederland bij hetzelfde indicatiegebied worden toegepast. Deze drie parameters zijn in de praktijk voor de behandeling van actinische keratose cruciaal. Hierdoor heeft het profiel van ingenol mebutaat, met een effectiviteit die ten minste vergelijkbaar is ten opzichte van de huidige behandelingen, in zijn totaliteit een therapeutisch onderscheidende meerwaarde. Door de lage kosten ten opzichte van fotodynamische therapie zijn er omvangrijke kostenbesparingen te realiseren."

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Ingenol mebutaat is effectiever dan placebo m.b.t. de korte termijneffecten, of te wel het percentage patiënten met complete remissie en partiële remissie. Op basis van een indirecte vergelijking is de effectiviteit van ingenol mebutaat vergelijkbaar met die van de vergeleken behandelingen. Op dit moment is het echter nog niet bewezen dat het verschil in bijwerkingenprofiel van ingenol mebutaat en vergeleken behandelingen resulteert in klinisch relevante verschillen. Over het algemeen worden de ongunstige effecten van de geneesmiddelen geclassificeerd als mild tot matig. Verder zijn bij zowel ingenol mebutaat als de vergeleken behandelingen de meest frequente bijwerkingen lokale huidreacties die meestal van voorbijgaande aard zijn. Daarbij stopt een relatief klein aantal patiënten met de behandeling met zowel ingenol mebutaat als vergeleken behandelingen vanwege bijwerkingen. Een nadeel van ingenol mebutaat is dat er geen data beschikbaar is m.b.t. de effectiviteit van herbehandeling(en) met ingenol mebutaat. Ingenol mebutaat heeft wel een groter gebruiksgemak dan vergeleken behandelingen, vanwege de relatief korte behandelduur (2 of 3 dagen) en doordat een patiënt de behandeling thuis kan uitvoeren. Het voordeel van ingenol mebutaat en fotodynamische therapie is dat het ingezet kan worden bij patiënten met een (naar verwachting) suboptimale therapietrouw tijdens de behandeling met 5-fluorouracil of imiquimod.

5. Literatuur

Zie pagina 16 en 17.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 29 juli 2013.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten

5

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>ingenol mebutaat</i>	<i>methyl-aminolevulinaat</i>	<i>5-aminolevulinaat</i>	<i>5-fluorouracil</i>	<i>imiquimod</i>
<i>prijs per tube of sachet*</i>	€30,00 of €45,00	€257,12	€196,00	€17,49	€4,67
<i>kosten per gram crème/gel</i>	€14,10 of €21,15	€128,56	€98,00	€0,875	€18,67
<i>aantal behandel-dagen (zonder herbehandeling) en aantal gram crème/gel</i>	3 dagen; 0,47 gram/dag 2 dagen; 0,47 gram/dag	1 dag; ? gram (afh. van gebied)	1 dag; 1 mm dik; ? gram (afh. van gebied)	28 dagen; gemiddeld 1 gram/dag (geen gepubliceerde kuurduur)	12 dagen; max. 0,5 gram/ dag (afh. van gebied)

*Bron: Z-index. [Maart, 2013]

Voorstel FK-advies ingenol mebutaat:

- 10 Bij (enkele) solitaire actinische keratoselaesies heeft de behandeling met cryotherapie de voorkeur. Indien er sprake is van solitaire laesie(s) waarbij de behandeling met cryotherapie minder geschikt is, kan een laesie behandeld worden met ingenol mebutaat, 5-fluorouracil of imiquimod.
- 15 Bij multipale laesies is er geen voorkeursbehandeling en kunnen patiënten behandeld worden met ingenol mebutaat, 5-fluorouracil crème, imiquimod of fotodynamische therapie in combinatie met (methyl)aminolevulinaat. Bij de beslissing welke therapie er gekozen dient te worden, spelen de volgende
- 20 factoren een rol: duur en beloop van de laesies, lokalisatie en uitbreiding van de ziekte, leeftijd, comorbiditeiten, mentale conditie en de te verwachte therapietrouw van de patiënt, pre-existente (huid)kanker en de aanwezigheid van andere risicofactoren (immunosuppressie). Het voordeel van ingenol mebutaat is dat de behandeling thuis uitgevoerd kan worden en de relatief korte behandelduur van 2 of 3 dagen. Het nadeel is dat de gegevens over de effectiviteit van meer dan 1 behandelkuur met ingenol mebutaat ontbreken.

Literatuur

- ¹ Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Actinische Keratose. Utrecht, 2010. Beschikbaar via www.nvdv.nl.
- ² de Berker D, McGregor JM, Hughes BR; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007; 156: 222-30.
- ³ Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006; 16:599-606.
- ⁴ Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, et al. Prevalence of Actinic Keratosis and Its Risk Factors in the General Population: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013; in press.
- ⁵ Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis--a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol* 2009; 48: 453-63.
- ⁶ Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, et al. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1029-31.
- ⁷ Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990 Sep; 46: 356-61.
- ⁸ Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, et al.; European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 651-9.
- ⁹ Lebowitz M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1010-9.
- ¹⁰ Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 99-106.
- ¹¹ Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-32.
- ¹² Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg* 2009; 35: 586-92.
- ¹³ Dirschka T, Radny P, Dominicus R, et al; AK-CT002 Study Group. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol* 2012; 166: 137-46.
- ¹⁴ Szeimies RM, Radny P, Sebastian M, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol* 2010; 163:386-94.
- ¹⁵ Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1251-5.
- ¹⁶ Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007; 157: 133-41.
- ¹⁷ Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 265-8.
- ¹⁸ Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258-62.
- ¹⁹ Morton C, Campbell S, Gupta G, et al.; AKtion Investigators. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1029-36.
- ²⁰ Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol* 2008; 158: 994-9.
- ²¹ Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol* 2004; 151: 196-200.
- ²² Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 424-8.
- ²³ Braathen LR, Paredes BE, Saksela O, et al. Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 23: 550-5.
- ²⁴ Pariser D, Loss R, Jarratt M, et al. Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 569-76.
- ²⁵ Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1083-90.
- ²⁶ Sotiriou E, Apalla Z, Maliani F, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1061-5.
- ²⁷ Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, et al. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*. 2003; 2: 629-35.
- ²⁸ Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg* 2009; 35: 586-92.
- ²⁹ Foley P, Merlin K, Cumming S, et al. A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1432-8.
- ³⁰ Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157 Suppl 2: 34-40.
- ³¹ Chen K, Yap LM, Marks R, et al. Short-course therapy with imiquimod 5% cream for solar keratoses: a randomized controlled trial. *Australas J Dermatol*. 2003; 44: 250-5.
- ³² Lebowitz M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 714-21.

-
- ³³ Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, et al. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1542.
- ³⁴ Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 547-55.
- ³⁵ Korman N, Moy R, Ling M, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005; 141: 467-73.
- ³⁶ European Medicine Agency. Assessment report Picato®. London, 2012. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ³⁷ European Medicine Agency. Assessment report Aldara®. London, 2006. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ³⁸ European Medicine Agency. Assessment report Ameluz®. London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ³⁹ Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, et al.; European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 651-9.
- ⁴⁰ Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis--a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol* 2009; 48: 453-63.
- ⁴¹ Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157: 34-40.
- ⁴² Wennberg AM, Stenquist B, Stockfleth E, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. *Transplantation* 2008; 86: 423-9.
- ⁴³ Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1061-5.
- ⁴⁴ Gebauer K, Shumack S, Cowen PS. Effect of dosing frequency on the safety and efficacy of imiquimod 5% cream for treatment of actinic keratosis on the forearms and hands: a phase II, randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009; 161: 897-903.
- ⁴⁵ European Medicine Agency. SmPC Picato®. London, 2012. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ⁴⁶ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. SmPC Metvix®. Utrecht, 2012. Beschikbaar via www.cbg-meb.nl.
- ⁴⁷ European Medicine Agency. SmPC Ameluz®. London, 2013. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ⁴⁸ European Medicine Agency. SmPC Aldara®. London, 2012. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ⁴⁹ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. SmPC Efudix®. Utrecht, 2009. Beschikbaar via www.cbg-meb.nl.
- ⁵⁰ Loven K, Stein L, Furst K, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002; 24: 990-1000.