

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

0530.2014152038

Datum 23 maart 2015
Betreft Herbeoordeling en duiding methylaminolevulinaat (Metvix®)

Onze referentie
2014152038

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de herbeoordeling van methylaminolevulinaat (Metvix®) bij de behandeling van actinische keratosen afgerond. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de beoordeling.

Methylaminolevulinaat is een specialistisch geneesmiddel dat is geregistreerd voor de behandeling van actinische keratosen. Actinische keratosen zijn ruwe, schilferende plekken op de huid die ontstaan ten gevolge van schade van zonlicht. Het kan een begin zijn van huidkanker. De behandeling met methylaminolevulinaat dient gegeven te worden in combinatie met fotodynamische therapie.

Korte beschrijving van het herbeoordelingsproces

Bij een beoordeling wordt eerst gekeken of het geneesmiddel voldoet aan het wettelijke criterium "de stand van de wetenschap en praktijk" (ofwel de effectiviteit). Als een interventie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk toetst het Zorginstituut vervolgens of het geneesmiddel voldoet aan de overige pakketcriteria. Bij de beoordeling wordt het Zorginstituut geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR; voor de toetsing van de gegevens over de stand van de wetenschap en praktijk en de kosteneffectiviteit) en de Adviescommissie Pakket (ACP; voor de toetsing van de maatschappelijke afwegingen).

Bevindingen (zie voor een uitgebreide weergave de bijlage)

Het Zorginstituut neemt het advies van de WAR over dat bij de behandeling van multipole actinische keratoselaesies fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van zowel 5-fluorouracil als imiquimod.

Uit de toetsing van de gezamenlijke pakketcriteria komt naar voren dat de kosteneffectiviteit van methylaminolevulinaat in combinatie met fotodynamische therapie ongunstig lijkt vergeleken met imiquimod of 5-FU crème bij de

behandeling van actinische keratose. De totale kosten per patiënt bedragen voor methylaminolevulinaat (in combinatie met fotodynamische therapie) € 2.005, voor imiquimod € 921 en voor 5-FU crème € 777. Het verschil in kosten tussen de behandelingen wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door de noodzakelijke dagopname in het ziekenhuis bij fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en de prijs van methylaminolevulinaat. Het feitelijk kostenbeslag van 2011 is geschat op een bedrag tussen de €2,9 en €3,9 miljoen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2014152038

Afwegingen Zorginstituut

Van de vier pakketcriteria bestaat in dit geval onduidelijkheid over het pakketcriterium kosteneffectiviteit. De kosteneffectiviteit van behandeling met methylaminolevulinaat lijkt ongunstig vergeleken met de alternatieven. Tijdens de consultatie onderschreven de beroepsgroep (de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, NVDV) en de onderzoeksgroep van het Radboud UMC de ongunstige kosteneffectiviteit bij actinische keratose en gaven zij aan dat aanvullende analyses deze conclusie niet zullen veranderen. De beroepsgroep is zich bewust van de kosten en geeft aan dat bij enkele actinische keratoselaesies, waarvoor methylaminolevulinaat eveneens geregistreerd is, de voorkeur uitgaat naar goedkopere alternatieven. Echter bij multipele actinische keratoselaesies zijn er specifieke patiënten die baat hebben bij de korter durende behandeling met methylaminolevulinaat. Bijvoorbeeld patiënten die niet therapietrouw zijn, patiënten waarbij een groot gedeelte van de huid is aangedaan, of patiënten die niet in staat zijn om zichzelf thuis te behandelen. De NVDV gaf aan dat bij de beslissing welke therapie er gekozen dient te worden bij multipele actinische keratoselaesies een aantal factoren een rol spelen: duur en beloop van de laesies, lokalisatie en uitbreiding van de ziekte, leeftijd, comorbiditeiten, mentale conditie en de te verwachten therapietrouw van de patiënt, pre-existente (huid)kanker en de aanwezigheid van andere risicofactoren (immunosuppressie). Het Zorginstituut roept de NVDV op om bovenstaande handelwijze voldoende te borgen in de richtlijn en de huidige praktijk van de beroepsgroep.

Advies van de ACP

De ACP heeft in haar vergadering van 12 december gesproken over de vraag of methylaminolevulinaat kan worden gehandhaafd in het pakket, zodat methylaminolevulinaat beschikbaar blijft voor specifieke patiënten. De ACP heeft zorgen dat methylaminolevulinaat breder zal worden voorgeschreven vanwege het gebruiksgemak. De ACP wil daarom een nadere omschrijving van de groep patiënten die therapieontrouw op andere therapieën is en wil de groep die in aanmerking komt voor methylaminolevulinaat beperken tot die patiënten die praktisch de andere behandeling niet kunnen uitvoeren. Zij acht het noodzakelijk de beroepsgroep te vragen om de richtlijn aan te scherpen, zodat de criteria helder en handhaafbaar zijn en dat er getoetst wordt of de fractie patiënten, die behandeld worden met methylaminolevulinaat, niet toeneemt.

Conclusie

Het Zorginstituut is, gehoord de adviezen van de WAR en de ACP en de afwegingen rondom de pakketcriteria van mening dat er voldoende redenen zijn om methylaminolevulinaat bij de hier beoordeelde indicatie vooralsnog als onderdeel van het verzekerde pakket te beschouwen, zodat

methylaminolevulinaat beschikbaar blijft voor specifieke patiënten. Het Zorginstituut roept de beroepsgroep op om de richtlijn aan te scherpen, zodat de criteria voor de behandeling van methylaminolevulinaat helder en handhaafbaar zijn.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2014152038

cc.
Nefarma (t.a.v. dr J. Oltvoort)
NVZ (t.a.v. drs. H. Kemna)
NFU (t.a.v. mevr. drs. R. Noest-Poll)
NZa (t.a.v. mevr. drs. M. A.Overgaag-van Hemert)
NVZA (t.a.v. drs. G.B. Drese)
NPCF (t.a.v. mevr. drs. W. Wind)
VWS (t.a.v. dr. M.T.M. van Raaij)
ZN (t.a.v. mevr. drs. A. Prenger)

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Pakket

Toelichting beoordeling pakketcriteria

Voor een uitleg van de pakketcriteria en het beoordelingsproces verwijzen wij naar "pakketbeheer in de praktijk 3" en "beoordeling stand van de wetenschap en praktijk".

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2014152038

Stand van de wetenschap en praktijk/effectiviteit

De beoordeling van de farmacotherapeutische waarde van methylaminolevulinaat in combinatie met fotodynamische therapie heeft geleid tot de volgende conclusie: bij de behandeling van multipole actinische keratoselaesies heeft fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van zowel 5-fluorouracil als imiquimod als fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinezuur.

De belangrijkste argumenten daarbij zijn: In klinische onderzoeken zijn zowel methylaminolevulinaat als de behandelingen waarmee vergeleken werd effectiever dan placebo bij de behandeling van actinische keratoselaesies. Bij zowel methylaminolevulinaat 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. Concluderend zijn op basis van een indirecte vergelijking de gunstige en ongunstige effecten van methylaminolevulinaat in combinatie met fotodynamische therapie vergelijkbaar met die van zowel 5-fluorouracil als imiquimod als fotodynamische therapie met 5-aminolevulinaat. In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn alle overwegingen opgenomen die tot deze conclusie leiden. Dit rapport is met advies van de WAR tot stand gekomen.

Het Zorginstituut komt op basis van bovenstaande argumenten tot de conclusie dat methylaminolevulinaat in combinatie met fotodynamische therapie, toegepast bij de genoemde indicatie voldoet aan "de stand van de wetenschap en praktijk".

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut concludeert dat de door de fabrikant aangeleverde kosteneffectiviteitsanalyse van methylaminolevulinaat in combinatie met fotodynamische therapie t.o.v. imiquimod of 5-FU crème toegepast in de Nederlandse klinische praktijk van voldoende methodologische kwaliteit is. Onzekerheid bestaat over langetermijn effecten en over eventueel productiviteitsverlies bij deze patiënten. In het bijgevoegde farmaco-economisch (FE) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot deze conclusie hebben geleid. Dit rapport is met advies van de WAR tot stand gekomen. De kosteneffectiviteit van methylaminolevulinaat in combinatie met fotodynamische therapie lijkt ongunstig vergeleken met imiquimod of 5-FU crème bij de behandeling van actinische keratose. De totale kosten per patiënt bedragen voor methylaminolevulinaat (in combinatie met fotodynamische therapie) € 2.005, voor imiquimod € 921 en voor 5-FU crème € 777. Dit verschil in kosten wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door de noodzakelijke dagopname in het ziekenhuis bij fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en de prijs van methylaminolevulinaat. Omdat er vrijwel geen verschil is in effectiviteit (en dus QALY's) tussen de verschillende middelen, en de kosten per patiënt voor methylaminolevulinaat hoger zijn resulteert dit in ongunstige kosteneffectiviteitsratio's (methylaminolevulinaat t.o.v. imiquimod €1,7 miljoen per QALY; methylaminolevulinaat t.o.v. 5-FU crème €7 miljoen per QALY).

In de afgelopen vier jaar is uitkomstenonderzoek gedaan om de kosteneffectiviteitsanalyse te kunnen onderbouwen met relevante Nederlandse gegevens. Uit de resultaten van het uitkomstenonderzoek blijkt dat de opzet van het uitkomstenonderzoek minder geschikt is om aan te tonen dat methylaminolevulinaat een beter behandelresultaat geeft t.o.v. andere behandelopties. Echter uit de onderbouwing van het uitkomstenonderzoek komt naar voren dat met voldoende mate van zekerheid een uitspraak gedaan kan worden dat er sprake is van gepast gebruik van methylaminolevulinaat in de praktijk. Ook gelet op de beschikbaarheid van vergelijkbare alternatieven zijn er voldoende mogelijkheden voor de betrokken partijen om de meest doelmatige behandelopties uit te onderhandelen om zo tot gepast gebruik in de dagelijkse praktijk te komen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 maart 2015

Onze referentie
2014152038

Noodzakelijkheid

De ziektelast van huidziektes is 0,056, en is dus laag. Het is echter mogelijk dat actinische keratose zich onbehandeld kan ontwikkelen tot plaveiselcelcarcinoom. Het is dan ook medisch noodzakelijk om deze aandoening te behandelen. Het betreft geen algemeen gebruikelijke zorg en/of zorg die voorzienbaar is. Ook is er geen reden te veronderstellen dat het verzekerd zijn zal leiden tot overconsumptie van noodzakelijke zorg. De totale kosten per patiënt voor fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat bedraagt ongeveer € 2.000 per jaar. De behandelkosten kunnen daardoor niet door de individuele patiënt gedragen worden. Er kan sprake zijn van substitutie. Echter de behandeling komt niet in de plaats van een interventie waarvan de patiënt de kosten wel zelf kan dragen.

Het Zorginstituut meent dat, gezien de verwachting dat het verzekeren geen onbedoelde negatieve effecten zal hebben, methylaminolevulinaat aan het criterium noodzakelijkheid voldoet.

Uitvoerbaarheid

Het Zorginstituut concludeert dat opname van methylaminolevulinaat in het pakket haalbaar en houdbaar is. Zij baseert dat op de volgende argumenten. In het bijgevoegde feitelijk kostenbeslag is geschat dat in 2011 de omzet voor methylaminolevulinaat bij actinische keratose gelijk is aan een bedrag tussen de €2,9 en €3,9 miljoen. Dit feitelijk kostenbeslag is in de WAR besproken. Aangezien methylaminolevulinaat al geruime tijd deel uit maakt van de standaardbehandeling van patiënten met multipole actinische keratoselaesies, is er sprake van een ingebedde organisatie van deze zorg in de praktijk. Uit de consultatie komt duidelijk naar voren dat onder de beroepsgroep en patiënten draagvlak is voor de behandeling met methylaminolevulinaat in combinatie met fotodynamische therapie. Bovendien zijn de conclusies van het Zorginstituut in lijn met de Nederlandse richtlijn voor Actinische Keratose.

Methylaminolevulinaat is sinds 2008 op de markt en zal als onderdeel van het verzekerde pakket niet tot organisatorische aanpassingen bij zorgaanbieders hoeven te leiden.

De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en dure geneesmiddelen vast en heeft in 2008 methylaminolevulinaat geplaatst op de 'stofnamen en indicatielijst add-on geneesmiddelen' (add-on lijst) van de beleidsregel 'Prestaties en tarieven medisch-specialistische zorg'. Op deze wijze is de declareerbaarheid van het product gewaarborgd.

Het Zorginstituut meent dat de behandelkosten niet leiden tot uitvoeringsproblemen.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Dure geneesmiddelen'

Farmacotherapeutisch rapport methylaminolevulinaat (Metvix®)

Voor opname op de beleidsregel Dure geneesmiddelen in 2008 (tijdstip (t)=0) is methylaminolevulinaat (Mevix®), destijds beoordeeld voor de indicatie 'actinische keratose'. In de per 1-1-2012 ingetrokken beleidsregels staat vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (t=4) een herbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitend moet geven over de continuering van de opname. Per 15 mei 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens van de herbeoordeling aangewend dienen te worden voor pakketadvisering. Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van methylaminolevulinaat ten opzichte van de vergelijkende behandeling(en) vereist. Dit kunnen gegevens zijn van nieuwe, gerandomiseerde, klinische onderzoeken (RCT's), follow-up van eerdere RCT's en observationele onderzoeken (o.a. 'uitkomstenonderzoek'), die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4. Deze gegevens worden samen met de resultaten van de eerste beoordeling op t=0 meegenomen in de toetsing van de therapeutische waarde van methylaminolevulinaat t.o.v. de (huidige) standaard- of gebruikelijke behandeling(en). Op t=0 is geconcludeerd dat methylaminolevulinaat geen aangetoonde meerwaarde heeft bij de behandeling van (enkele) solitaire laesies. Daarom is in dit rapport de plaats van methylaminolevulinaat alleen bepaald bij multipale laesies. Bij de behandeling van multipale laesies zijn 5-fluorouracil, imiquimod en fotodynamische therapie in combinatie met (methyl)aminolevulinaat de gebruikelijke behandelingen. Voor de bepaling van de therapeutische waarde op t=4 van methylaminolevulinaat bij de behandeling van multipale actinische keratoselaesies is vergeleken met 5-fluorouracil crème, imiquimod crème (5%) en fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinezuur. Hierbij is de Wetenschappelijke Adviesraad tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde multipale actinische keratoselaesies in het gezicht en op de hoofdhuid heeft fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van zowel 5-fluorouracil als imiquimod crème (5%) als fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinezuur.

Geneesmiddel. Methylaminolevulinaat, crème bevat 160 mg/g (16%) methylaminolevulinaat als hydrochloride.

Geregistreerde indicatie. "Behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn."

Dosering. Een laag methylaminolevulinaat (~1 mm) op de laesie en op 5 tot 10 mm van de omliggende huid. De behandeling met methylaminolevulinaat dient gegeven te worden in combinatie met fotodynamische therapie. Na drie maanden moeten de behandelde laesies worden geëvalueerd, en zo nodig kan een tweede behandelsessie volgen.

Voordat een laag methylaminolevulinaat wordt aangebracht, dient het oppervlak van de laesie te worden voorbereid door schilfers en kostjes te verwijderen en het oppervlakte ruw te maken. Het met methylaminolevulinaat behandelde gebied dient tijdens de behandeling gedurende drie uur met verband te worden bedekt. Na het verwijderen van het verband, dient het gebied met fysiologisch zout gereinigd te worden en daarna kan de laesie bloot worden gesteld aan rood licht (continu spectrum van 570-670 nm en totale lichtdosis van 75 J/cm² aan het laesieoppervlak).

Werkingsmechanisme. Methylaminolevulinaat verhoogt na lokaal aanbrengen het aantal intracellulaire porfyrynes in de behandelde huidlaesies. Deze intracellulaire porfyrynes zijn foto-actieve fluorescerende verbindingen die door lichtactivatie, en in aanwezigheid van zuurstof, vrije zuurstofradicalen vormen die beschadigingen veroorzaken aan de cellulaire compartimenten.

Bijzonderheden. In 2008 is methylaminolevulinaat ook beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp voor de indicaties: "behandeling van een superficiaal en/of nodulair basaalcelcarcinoom dat niet geschikt is voor andere beschikbare behandelingen door de mogelijk aan de behandeling gerelateerde morbiditeit en slechte cosmetische resultaten (zoals laesies in het midsgezicht of de oren, laesies op door de zon ernstig beschadigde huid, grote laesies of terugkerende laesies)" en "behandeling van squameuze cel carcinoom in situ (morbus Bowen) als operatieve verwijdering minder geschikt is". De NZa plaatste het geneesmiddel voor de behandeling van een superficiaal en/of nodulair basaalcelcarcinoom (BCC)" niet op de beleidsregel, omdat niet werd voldaan aan de kostendrempel van

€2,5 miljoen. Omdat de omzet van methylaminolevulinaat minder dan €2,5 miljoen is bij BCC, wordt in dit herbeoordelingsrapport de therapeutische waarde bij deze indicatie niet opnieuw bepaald. Voor de behandeling van Morbus Bowen adviseerde het CVZ om het geneesmiddel niet op de beleidsregel te zetten, omdat het geneesmiddel geen therapeutische meerwaarde had t.o.v. andere behandelingsopties. Omdat methylaminolevulinaat geen therapeutische meerwaarde had bij deze indicatie, wordt in dit herbeoordelingsrapport de therapeutische waarde bij Morbus Bowen niet opnieuw bepaald.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In klinische onderzoeken zijn zowel methylaminolevulinaat als 5-aminolevulinaat als imiquimod effectiever dan placebo bij de behandeling van actinische keratoselaesies. 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 zijn de gunstige effecten van methylaminolevulinaat vergelijkbaar met die van zowel 5-fluorouracil als imiquimod als fotodynamische therapie met 5-aminolevulinaat.

Ongunstige effecten. Bij zowel methylaminolevulinaat 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. Een relatief klein aantal patiënten stopt met de behandeling met zowel methylaminolevulinaat als de vergeleken behandelingen vanwege ongunstige effecten.

Ervaring. De ervaring met zowel methylaminolevulinaat als 5-fluorouracil als imiquimod is ruim. De ervaring met 5-aminolevulinaat is beperkt.

Toepasbaarheid. Methylaminolevulinaat is even breed toepasbaar als 5-aminolevulinaat en 5-fluorouracil. Imiquimod is iets minder breed toepasbaar dan de vergeleken geneesmiddelen.

Gebruiksgemak. Methylaminolevulinaat en 5-aminolevulinaat hebben een kortere behandelduur dan 5-fluorouracil en imiquimod en dit zou een voordeel kunnen zijn bij de behandeling van patiënten met een (naar verwachting) suboptimale therapietrouw. Het voordeel van de behandeling met 5-fluorouracil of imiquimod is dat deze thuis uitgevoerd kan worden.

Eindconclusie therapeutische waarde. De conclusie op t=0 was dat methylaminolevulinaat bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid, waarbij behandeling met cryotherapie en 5-fluorouracil niet in aanmerking komt en er sprake is van multiple laesies of een groot laesieoppervlakte, een therapeutische meerwaarde heeft. Op t=0 is dus geconcludeerd dat methylaminolevulinaat geen aangetoonde meerwaarde heeft bij de behandeling van (enkele) solitaire laesies. Daarom is in dit rapport de plaats van methylaminolevulinaat alleen bepaald bij multipelere laesies. Bij de behandeling van multipelere laesies zijn 5-fluorouracil, imiquimod en fotodynamische therapie in combinatie met (methyl)aminolevulinaat de gebruikelijke behandelingen. Op basis van een indirecte vergelijking zijn de gunstige en ongunstige effecten van de behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat vergelijkbaar met die van zowel 5-fluorouracil als imiquimod (5%) als fotodynamische therapie met 5-aminolevulinaat.

Bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde multipelere actinische keratoselaesies in het gezicht en op de hoofdhuid heeft fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van zowel 5-fluorouracil als imiquimod crème (5%) als fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinezuur.

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 seborrhoisch 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 centimeters 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 sprake van multiple laesies met daartussen ogenschijnlijk onaangestaste huid ("foto-induced field carcinogenesis").³

Prevalentie/incidentie.

Actinische keratose is de meest voorkomende premaligne huidafwijking bij westerlingen.¹ In 2011 had 23,5% (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 Nederland in 2012 bedraagt circa 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).

De ziektelast van een aandoening wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. De 'disability weight' van huidziekten is 0,056^{8,9}, en is dus beperkt. De disability weight' van een plaveiselcelcarcinoom is afhankelijk van het stadium van de ziekte en ligt tussen de 0,07 en 0,93 (niet verspreid=0,07; verspreid=0,40; lokaal recidief=0,50; terminaal stadium=0,93) in de studie van Mathers et al.⁸

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).

¹ Foto-induced field carcinogenesis = gebied met klinisch (zichtbare) laesies en daartussen subklinische laesies met dezelfde histopathologische kenmerken als de klinisch (zichtbare) laesies.

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 keratoselaesies 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 crème en imiquimod crème als bv. de solitaire laesie vanwege de omvang moeilijk met cryotherapie te behandelen is. Imiquimod is een toll-like receptor 7-agonist en stimuleert de immuunrespons door inductie, synthese en vrij komen van cytokines. 5-fluorouracil is een topicaal chemotherapeutisch antimetabool die klinische laesies vernietigt door blokkering van de methyleringsreactie van deoxyuridinezuur naar thymidinezuur in de RNA en DNA synthese. Fotodynamische therapie in combinatie met (methyl-)aminolevulinaat is qua effectiviteit te vergelijken met cryotherapie. Het is echter een matig alternatief bij de behandeling van solitaire laesies, mede omdat de meerwaarde ten opzichte van eenvoudigere en goedkopere behandelingen niet is aangetoond.¹

Bij multipele laesies zijn 5-fluorouracil, imiquimod, fotodynamische therapie in combinatie met (methyl)aminolevulinaat en oppervlakte technieken (chemische peeling/laser) de voorkeursbehandelingen. Er bestaat geen vaste behandelsequentie. De aanbevolen behandelduur met 5-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 5-fluorouracil en imiquimod bij patiënten met een verwachte lage therapietrouw een matig alternatief ten opzichte van behandelingen met een kortere behandelduur (zoals fotodynamische therapie).¹ De meerwaarde van inzetbaarheid van fotodynamische therapie in combinatie met (methyl-)aminolevulinaat ligt vooral bij patiënten met een verwachte lage therapietrouw. 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. Bij patiënten die een eenmalige behandeling wensen en patiënten waarbij de te verwachten therapietrouw als laag wordt ingeschat, zou chemische peeling een goed alternatief voor de behandeling met 5-fluorouracil zijn.

2. Beoordelingsmethode

2a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Methylaminolevulinaat is geïndiceerd voor de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn. Voor de plaatsbepaling van methylaminolevulinaat wordt uitgegaan van de behandeling die volgens de (Nederlandse) behandelrichtlijn(en) wordt gezien als de eerstekeusbehandeling (of te wel de standaardbehandeling).

In de internationale richtlijn die op t=0 beschikbaar was, stond dat bij solitaire laesies cryotherapie het meest werd gebruikt en bij multiple laesies 5-fluorouracil.^{2,3} Op t=0 is er voor gekozen om de effectiviteit van methylaminolevulinaat alleen te vergelijken met cryotherapie. Dit was o.a. vanwege de opzet van de studies waarin de effectiviteit van fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat was bepaald. Zo werden bv. patiënten die behandeld konden worden met cryotherapie geïncorporeerd in de registratie studies. Verder was imiquimod op t=0 te recent geregistreerd om mee te nemen in de beoordeling.

Tussen t=0 en t=4 is een Nederlandse richtlijn en een Europese richtlijn voor de behandeling van actinische keratose gepubliceerd.^{1,10} In deze richtlijnen 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 Methylaminolevulinaat is een matig alternatief bij de behandeling van solitaire laesies. Dit is in overeenstemming met de conclusie op t=0 dat methylaminolevulinaat geen aangetoonde meerwaarde heeft bij solitaire laesies. Daarom is in dit rapport de plaats van methylaminolevulinaat alleen bepaald bij

multiple laesies. Bij multiple laesies zijn de voorkeursbehandelingen: 5-fluorouracil, 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 en dat er voor laser minder belastende alternatieven zijn. Aangezien laser en chemische peeling minder vaak in de dagelijkse praktijk gebruikt worden bij de behandeling van actinische keratose dan de medicamenteuze behandelopties, zijn deze behandelingen niet als vergelijkende behandeling meegenomen in dit rapport. 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 magistrale bereiding.

In dit farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport wordt voor behandeling van multiple laesies de effectiviteit van methylaminolevulinaat vergeleken met zowel fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat als imiquimod crème (5%) als 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 het t=0 rapport¹¹ en in de meeste studies waarin de effectiviteit van methylaminolevulinaat bepaald is, was de primaire effectmaat het aantal laesies met een 'complete respons'. De definitie van complete respons is een vermindering van de omvang van de laesie met 100%. In een andere studie waarin de effectiviteit van methylaminolevulinaat bepaald is, was de primaire uitkomstmaat: het percentage patiënten met 'complete respons'. De secundaire uitkomstmaat in de studies waarin de effectiviteit van methylaminolevulinaat werd bepaald, was het cosmetisch resultaat. Het cosmetische resultaat werd in de studies zowel door de onderzoeker als door de patiënt op een 4-puntschaal gerapporteerd (1=excellentⁱⁱⁱ, 2=goed^{iv}, 3=matig^v en 4=slecht^{vi}). Bij een score van 3 of 4 trad er littekenvorming op. Verder zijn er tussen t=0 en t=4 gegevens over het lange termijneffect van de behandeling met methylaminolevulinaat gepubliceerd. Het langetermijneffect van de behandeling werd gemeten als het percentage patiënten of laesies waarbij actinische keratose terugkeerde (recidief) in het eerder behandelde gebied.

2c. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de (E)PAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 2 mei 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: (methyl aminolaevulinate*), Metvix, (5-aminolevulinic acid*), ALA, imiquimod, Aldara, 5-fluorouracil, Efudix, (actinic keratoses*). Er werden geen studies gevonden waarin de effectiviteit van 5-aminolevulinaat werd vergeleken met die van cryotherapie. Daarbij zijn de resultaten van bijna alle studies waarin de effectiviteit van methylaminolevulinaat werd vergeleken met cryotherapie al beschreven in het t=0 farmacotherapeutisch rapport, met uitzondering van de studie van *Kaufman et al.*¹² Vanwege deze redenen is er voor gekozen om in dit rapport alleen de placebogecontroleerde en niet-vergelijkende studies in detail te beschrijven.

Tabellen 1-4 geven weer welke van de studies, patiëntenregistraties en andere bronnen zijn gebruikt. In tabel 2 zijn de observationele studies (incl. uitkomstenonderzoek) beschreven. Vanwege de methodologische beperkingen van observationele studies wegen deze resultaten minder zwaar dan de resultaten van gerandomiseerde klinische onderzoeken bij de bepaling van de therapeutische waarde.

Tabel 1. Klinische studies die betrokken waren in de beoordeling op t=4

| 1e auteur en jaar van publicatie [ref] | t ⁰ | onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP] | patiënten | | interventie en controle | follow-upduur | belangrijkste uitkomstmaat | kans op bias/ externe validiteit |
|--|----------------|---|-----------|----------------------|--|---------------|----------------------------|--|
| | | | N | kenmerken | | | | |
| Freeman, 2003 ¹³ | ja | open label, gerandomiseerd, | 204 | actinische keratose; | - MAL-PDT ^c - cryotherapie | ~3 mnd | - complete respons | - open-label studie - data van 9 centra uit |

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

ⁱⁱⁱ Excellent = geen littekenvorming, atrofie of verharding en het niet of in geringe mate optreden van roodheid of verandering van de pigmentatie vergeleken met de aangrenzende huid.

^{iv} Goed = geen littekenvorming, atrofie of verharding, maar gemiddelde roodheid of verandering in pigmentatie met de aangrenzende huid.

^v Matig = optreden van lichte mate van littekenvorming, atrofie of verharding.

^{vi} Slecht = excessieve littekenvorming, atrofie of verharding.

| | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|---|------|--|--|----------------|-----------------------|--|
| | | klinisch onderzoek (B) | | ≥ 1 laesies; graad 1-2 ^b | - placebo-PDT ^c | | | 1 land - verschillen in baselinewaarde tussen studie-armen |
| | | [PP analyse] | | | | | | |
| Pariser, 2003 ¹⁴ | ja | dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) | 80 | actinische keratose; 4-10 laesies; graad 1-2 ^b | - MAL-PDT ^c - placebo-PDT ^c | ~3 mnd | - complete respons | - data van 5 centra uit 1 land |
| | | [PP analyse] | | | | | | |
| Szeimies, 2009 ¹⁵ | nee | dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) | 115 | actinische keratose; 4-10 laesies; graad 1-2 ^b | - MAL-PDT - placebo-PDT | ~ 3 mnd | - complete respons | - data van 10 centra uit 2 landen |
| | | [ITT analyse] | | | | | | |
| Dirschka, 2012 ¹⁶ | nee | enkelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) | 570 | actinische keratose; 4-8 laesies; graad 1-2 ^b | - MAL-PDT - ALA-PDT - placebo-PDT | 12 of 24 wk | - complete respons | - alleen de onderzoeker die de laesies beoordeelde was geblindeed - data van 26 centra uit 3 landen |
| | | [ITT analyse] | | | | | | |
| Szeimies, 2010 ¹⁷ | nee | dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) | 122 | actinische keratose; 4-8 laesies; graad 1-2 ^b | - ALA-PDT - placebo-PDT | 12 of 24 wk | - complete respons | - data van 8 centra |
| | | [PP analyse] | | | | | | |
| Hadley, 2006 ¹⁸ | nee | meta-analyse van 5 studies (A1) | 1293 | actinische keratose; 4-9 laesies; graad 1-3 ^b | - IMIQ - placebo | 14-24 wk | - complete respons | - er waren verschillen tussen de studies (o.a. behandelduur) |
| | | [PP analyse] | | | | | | |
| Alomar, 2007 ¹⁹ | nee | dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) | 259 | actinische keratose; 5-9 laesies; graad 1-3 ^b | - IMIQ - placebo | 12-20 wk | - complete respons | - data van 20 centra uit 6 landen |
| | | [ITT analyse] | | | | | | |
| Jorizzo, 2007 ²⁰ | nee | dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) | 246 | actinische keratose; 4-8 laesies; graad 1-3 ^b | - IMIQ - placebo | max. 14 mnd | - complete respons | - data van 13 centra uit 1 land |
| | | [ITT analyse] | | | | | | |

5-FU = 5-fluorouracil; 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 Als in de column T0 ja is ingevuld dan betekent dit dat de studie in het t=0 rapport besproken is.

^b 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.

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

Tabel 2a. Observatieve studies betrokken in de herbeoordeling op t=4

| 1e auteur en jaar van publicatie [ref] | t0 ^a | onderzoeksoptezet (level of evidence) [ITT/PP] | patiënten | | interventie en controle | follow- upduur | belang- rijkste uitkomst- maat | kans op bias/ externe validiteit |
|---|-----------------|--|-----------|--|----------------------------|-------------------|---|--|
| | | | N | kenmerken | | | | |
| Annemans, 2008 ²¹ | nee | prospectieve, observatieve studie | 102 | actinische keratose; ≥ 1 laesies | - MAL-PDT | 6 mnd | - respons | - geen vergelijkende arm - data van 8 centra uit 1 land |
| | | [PP analyse] | | | | | | |
| Fai, 2009 ²² | nee | retrospectieve, observatieve studie | 210 | actinische keratose | - MAL-PDT | 12 mnd | - respons | - geen vergelijkende arm - status onderzoek - data van 2 centra uit 1 land |
| | | [PP analyse] | | | | | | |

MAL-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat

Tabel 2b. Uitkomstenonderzoek betrokken in de herbeoordeling op t=4

| 1e auteur en jaar van publicatie [ref] | onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP] | patiënten | | interventie en controle | follow-upduur | belangrijkste uitkomstmaat | kans op bias/ externe validiteit |
|--|---|-----------|---|-------------------------------|---------------|---------------------------------|--|
| | | N | kenmerken | | | | |
| UMC St. Radboud | retrospectieve, observationele studie | 320 | actinische keratose; graad 1-3 ^a | - MAL-PDT - IMIQ - 5-FU | 1 jr | - effectiviteit - veiligheid | - geen randomisatie - data van 4 Nederlandse centra |

[PP analyse]

5-FU = 5-fluorouracil; IMIQ = imiquimod; MAL-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat

^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.

Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

| 1e auteur en jaar van publicatie [ref] | reden van verwerpen |
|--|--|
| Dragieva, 2003 ²³ | Kleine studie (n=18) van 1 centrum met alleen patiënten die een transplantatie hadden gehad. |
| Tarstedt, 2005 ²⁴ ; Babilas, 2007 ²⁵ ; Braathen, 2008 ²⁶ ; Pariser 2008 ²⁷ ; Wiegell, 2011 ²⁸ | Studies waarin de effectiviteit van MAL-PDT werd bepaald maar met behandelregime die niet de 1B-tekst aanbevolen wordt |
| Perett, 2007 ²⁹ | In deze kleine studie (n=8) hadden niet alle patiënten actinische keratose. |
| Wennberg, 2008 ³⁰ | In deze studie werden het effect van MAL-PDT bepaald bij patiënten (n=81) die een transplantatie hadden gehad. Onbekend of deze resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar de totale populatie die behandeld kan worden met MAL-PDT. |
| Serra-Guillén, 2012 ³¹ | Pilot studie waarin maar 1 laesie per patiënt werd behandeld met MAL-PDT of imiquimod. |
| Tyrell, 2011 ³² | Observationele studie waarbij de effectiviteit van MAL-PDT werd bepaald op verschillende gebieden (acraal en niet-acraal). |
| Smith, 2003 ³³ ; Radakovic-Fijan, 2005 ³⁴ ; Szeimies, 2009 ³⁵ | Studies waarin de effectiviteit van ALA-PDT werd bepaald maar met behandelregime die niet de 1B-tekst aanbevolen wordt |
| Sotiriou, 2009 ³⁶ | Kleine studie (n=58) waarin de effectiviteit van ALA-PDT werd bepaald versus imiquimod |
| Chen, 2003 ³⁷ ; Lebwohl, 2004 ³⁸ ; Stockfleth, 2004 ³⁹ ; Szeimies, 2004 ⁴⁰ ; Korman, 2005 ⁴¹ | Studies geïncludeerd in de meta-analyse van Hadley et al. 2006. |
| Stockfleth, 2011 ⁴² | In deze open-label studie (n=829) werd alleen de effectiviteit van imiquimod in de dagelijkse praktijk bepaald. |
| Zeichner, 2009 ⁴³ ; Hadley, 2012 ⁴⁴ | Studies waarin de effectiviteit van imiquimod werd bepaald maar met behandelregime die niet de 1B-tekst aanbevolen wordt |

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

| titel [ref] | uitgevende instantie |
|--|---|
| EPAR Aldara® (imiquimod) ⁴⁵ | EMA, Londen |
| EPAR Ameluz® (5-aminolevulinaat zuur) ⁴⁶ | |
| Richtlijn actinische keratose ¹ | Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht |
| Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus ¹⁰ | Eur J Dermatol |

3. Conclusies op t=0

Één van de criteria voor opname op de beleidsregel 'dure geneesmiddelen' was dat een geregistreerd geneesmiddel een therapeutische meerwaarde moest hebben t.o.v. de vergeleken behandeling(en). In het t=0 rapport¹¹ stond daarom de vraag centraal of methylaminolevulinaat op basis van de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak een therapeutische meerwaarde had t.o.v. de standaardbehandeling. In het t=0 farmacotherapeutisch rapport is voor de indicatie actinische keratose vergeleken met cryotherapie.

Conclusies in het t=0 rapport¹¹

Gunstige effecten: Lange termijngegevens (meer dan 6 maanden) over het effect van de behandeling met methylaminolevulinaat bij actinische keratose ontbreken. Hierdoor kan niet worden geconcludeerd dat fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat op langere termijn een groter succespercentage heeft dan cryotherapie. Wel is het cosmetische resultaat na fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat in het algemeen beter dan dat na cryotherapie. Dat is vooral van voordeel bij multiple laesies.

Ongunstige effecten: In het algemeen zijn de bijwerkingen van de verschillende behandelingen gerelateerd aan het werkingsmechanisme.

Ervaring: Met cryotherapie bestaat ruime ervaring. De ervaring met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat is voldoende (> 3 jaar)

Toepasbaarheid: Binnen de gestelde indicatie is methylaminolevulinaat breed toepasbaar.

Gebruiksgemak: Voor fotodynamische therapie en cryotherapie moet de patiënt naar het ziekenhuis komen.

Eindconclusie therapeutische waarde t=0: Bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid, waarbij behandeling met cryotherapie en 5-fluorouracil niet in aanmerking komt en er sprake is van multiple laesies of een groot laesieoppervlakte, heeft methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde.

4. Therapeutische waarde op t=4

In dit herbeoordelingsrapport staat de vraag centraal wat de therapeutische waarde is van methylaminolevulinaat t.o.v. de standaardbehandelingen bij multipiele laesies. De therapeutische waarde van methylaminolevulinaat is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4a Gunstige effecten

Evidentie.

4.a.1. Gunstige effecten: respons percentage met methylaminolevulinaat en vergeleken behandelingen (5-aminolevulinaatzuur, imiquimod en 5-fluorouracil) versus placebo of versus geen vergelijkende behandeling

4.a.1.a. Korte termijn effecten

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.^{13,14,15,16} 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. In totaal zijn 2 van de 4 studie gepubliceerd na t=0, namelijk die van *Szeimies et al.*¹⁵ en *Dirschka et al.*¹⁶ De onderzochte patiënten in de 4 studies waren 31 tot 90 jaar oud (gemiddelden per studie ~65^{13,14}, 68¹⁵ en 71¹⁶ 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.¹³ In de studie van *Pariser et al.* was het gemiddelde aantal laesies 3,8¹⁴ en in de studie van *Dirschka et al.* 6,2¹⁶. In de studie van *Szeimies et al.* was het mediane aantal laesies 9¹⁵. Verder had 88%¹⁶ tot 97%¹³ 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.* 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 5), 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 5). De resultaten in deze studie zijn overeenkomstig met de resultaten in de andere studies waarin de effectiviteit van methylaminolevulinaat is bepaald (tabel 5).

Fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat: Tussen t=0 en t=4 zijn de resultaten van twee gerandomiseerde, klinische onderzoeken gepubliceerd waarin 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 is bepaald.^{16,17} De werkzaamheid van de behandeling versus fotodynamische therapie in combinatie met placebo werd in de studies 12 weken na de laatste behandeldag 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 6,2¹⁶ en in de studie van *Szeimies et al.*¹⁷ 5,7. Verder had in de ene studie 88%¹⁶ en in de andere studie 99%¹⁷ van de patiënten

Fitzpatrick huidtype I, II of III. In beide studies lijken de meeste uitgangswaarden goed verdeeld over de studie-armen. In de studie van *Dirschka et al.* echter lijkt het percentage patiënten met graad I laesies in de 5-amonolevulinaat-arm hoger en het percentage patiënten met graad II laesies in de 5-amonolevulinaat-arm lager dan in de methylaminolevulinaat-arm. 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 5). Verder was 12 weken na de laatste behandeling het percentage patiënten met complete respons hoger in de 5-aminolevulinaat-arm dan in de methylaminolevulinaat-arm (verschil =14%; 97,5% BI = 6,0%-∞).

Tabel 5. Gunstige effecten van methylaminolevulinaat, 5-aminolevulinaatzuur en imiquimod in placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid

| Interventie | patiënt (n=..) | laesie (n=..) | follow-up na laatste behandeling | % patiënten met complete laesie respons ^a (95% BI) | % patiënten met partiële respons ^a (95% BI) | % laesies met complete respons (95% BI) | % patiënten die het cosmetisch resultaat beoordeelde als goed of excellent |
|---|---|---------------|----------------------------------|---|--|---|--|
| Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat versus fotodynamische therapie met placebo | | | | | | | |
| Freeman, 2003 ¹³ | MAL-PDT (2x) | 88 | 360 | 3 mnd | - | 91% | - |
| | placebo (?x) | 23 | 74 | | - | 30% | - |
| | <i>verschil</i> | | | | - | 59%*** | - |
| Pariser, 2003 ¹⁴ | MAL-PDT (2x) | 42 | 260 | 3 mnd | 82% (67-93) | - | 91% |
| | placebo-PDT (2x) | 38 | 242 | | 21% (10-37) | - | - |
| | <i>verschil</i> | | | | 61%*** (41-81) | - | 51% [†] |
| Szeimies, 2009 ¹⁵ | 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 ¹⁶ | MAL-PDT (1-2x) | 246 | 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 ¹⁷ | 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 ¹⁶ | 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 ¹⁸ | IMIQ (6-16 wk ^b ; 2-3 keer per wk) | 658 | ? | ~8 wk ^b | 50% | 65% | - |
| | placebo | 635 | ? | | 5% | 11% | - |
| | <i>verschil</i> | | | | 45%*** | 54%*** | - |
| Alomar, 2007 ¹⁹ | IMIQ (4 of 8 wk; 3 keer per wk) | 129 | 855 | 8 wk | 55% | 66% | - |
| | placebo | 130 | 852 | | 2% | 4% | - |
| | <i>verschil</i> | | | | 53%*** (44-62) | 62%*** | - |
| Jorizzo, 2007 ²⁰ | IMIQ (3-4 of 6-8 wk; 3 keer per wk) | 123 | 758 | ? | 54% | 61% | - |
| | placebo | 123 | 713 | | 15% | 25% | - |
| | <i>verschil</i> | | | | 39%*** | 36%*** | - |

5-FU = 5-fluorouracil; 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 Bij complete respons is 100% van de laesies verdwenen en bij partiële respons is tenminste 75% van de laesies verdwenen

^b In 1 van de 5 studies was de follow-up periode na de laatste behandeling 4 weken i.p.v. 8 weken. In deze studie werden 40 patiënten geïncludeerd. In een andere studie was de follow-up periode variabel 0-12 weken na de laatste behandeling. In deze studie werden 52 patiënten geïncludeerd.

* p<0,05 en p≥0,01

** p<0,01 en p≥0,001

*** p<0,001

[†] p=onbekend

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.*¹⁸ De resultaten van de individuele studies waren niet beschreven in het t=0 rapport.

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 imiquimod-arm (50%) dan in de placebo-arm (5%; tabel 5).

Ook hadden meer patiënten partiële respons als ze met imiquimod behandeld waren dan met placebo (tabel 5). Deze resultaten zijn overeenkomstig met de resultaten van de studie van *Alomar et al.*¹⁹ (gemiddelde leeftijd = 70 jaar; gemiddeld aantal laesie = 6,6) en *Jorizzo et al.*²⁰ (gemiddelde leeftijd = onbekend; mediane aantal laesie = 6) (tabel 5).

5-Fluorouracil: Er zijn verscheidene studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van 5% 5-fluorouracil crème is bepaald. Deze studies waren niet beschreven in het t=0 rapport. De meeste studies zijn relatief klein (<100 patiënten), waren niet placebo-gecontroleerd en hadden een variabele behandelduur. Er is geen gepubliceerde meta-analyse o.a. vanwege het ontbreken van voldoende informatie over de studieopzet én verschillen in follow-up tijd en behandelduur.⁴⁷ Volgens de gegevens van een review artikel van *Askew et al.*⁴⁷ (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.⁴⁷

4.a.1.b. Lange termijn effecten

Fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat: In een observationele extensiestudie was bij een onbekend aantal patiënten met complete remissie het recidiefpercentage 45% 1 jaar na de behandeling met methylaminolevulinaat.⁴⁸ In de direct vergelijkende studie was dit percentage overeenkomstig met het percentage na de behandeling met 5-aminolevulinaat (42%).

Fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat: In een observationele extensiestudie was bij een onbekend aantal patiënten met complete remissie 1 jaar na de behandeling met 5-aminolevulinaat het recidiefpercentage in een studie 31% en in een andere studie 42%.⁴⁸

Imiquimod: In de studie van *Jorizzo et al.* was 1 jaar na de behandeling met imiquimod het recidiefpercentage 39% bij 59 patiënten die complete remissie hadden behaald.²⁰ In de studie van *Krawtchenko et al.* was 1 jaar na de behandeling met imiquimod het recidiefpercentage 14% bij 22 patiënten die complete remissie hadden behaald.⁵³

5-Fluorouracil: Een jaar na de laatste behandeling met 5-fluorouracil was het recidiefpercentage 43% bij 13 patiënten met complete remissie.⁵³

4.a.2. Gunstige effecten van methylaminolevulinaat in observationele studies

Uitkomstenonderzoek

Opzet: In een door ZonMw gesponsord prospectief, observationeel, openlabel multicenter (n=4^{vii}) registeronderzoek werd de effectiviteit van de behandeling met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat vergeleken met zowel de effectiviteit van 5-fluorouracil als de effectiviteit van imiquimod. Inclusiecriteria voor deelname aan het registeronderzoek was dat een individu in aanmerking moest komen voor de behandeling met methylaminolevulinaat. In totaal werden in deze studie 320 Nederlandse patiënten behandeld voor actinische keratose laesies in het gezicht en/of hoofdhuid. De behandeling en controlebezoeken gingen als volgt:

- **Methylaminolevulinaat:** 1 fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat op de eerste studiedag. Op het aangedane huidoppervlakte werd 1-2 mm methylaminolevulinaat gesmeerd en tijdens de procedure werd een lichtspectrum van 632 nm aangehouden met een totale lichtdosis van 37 J/cm². Een controlebezoek volgde 3 maanden na de eerste studiedag. Patiënten met incomplete respons tijdens dit bezoek werden herbehandeld met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat.
- **Imiquimod:** 3 keer per week (maandag, woensdag en vrijdag) diende de crème te worden gesmeerd gedurende de eerste 4 studieweken. Vier weken na de laatste behandeling volgde het eerste controlebezoek. Patiënten met incomplete respons tijdens dit controlebezoek werden opnieuw 3 keer per week behandeld gedurende 4 weken (studieweek 9 tot en met 12). Daarna volgde een tweede controlebezoek 3 maanden na de eerste studiedag^{viii}.

^{vii} Deelnemende ziekenhuizen aan het registeronderzoek waren UMC St Radboud in Nijmegen (n=158 patiënten), LUMC in Leiden (n=30 patiënten), Alysis zorggroep Arnhem-Velp (n=78 patiënten), Canisius-Wilhelmina ziekenhuis in Nijmegen (n=54 patiënten).

^{viii} De huid van patiënten die werden herbehandeld had weinig tijd om te herstellen en kon daardoor nog irritatie vertonen tijdens het controlebezoek op t = 3 maanden.

- *5-Fluorouracil*: tweemaal per dag diende de crème te worden gesmeerd gedurende 2 tot 4 weken. Indien nodig, volgde een controlebezoek gedurende week 2. Vervolgens volgde een controlebezoek 3 maanden na de eerste studiedag.

Ieder patiënt werd maximaal 1 jaar gevolgd. De primaire uitkomstmaat in deze studie was het percentage patiënten met complete respons 3 en 12 maanden na de eerste studiedag.⁴⁹

Resultaten: Bij aanvang van het registeronderzoek was de gemiddelde leeftijd circa 70 jaar (methylaminolevulinaat: 70 jaar; imiquimod: 69 jaar; 5-fluorouracil: 73 jaar). Drieënvijftig procent van de patiënten had voorafgaand aan de start van de studie een behandeling voor actinische keratose gehad. Verder was het gemiddelde aantal laesies 32 bij patiënten die behandeld werden met methylaminolevulinaat, 20 bij patiënten die behandeld werden met imiquimod en 23 bij patiënten die behandeld werden met 5-fluorouracil. Het aantal laesies dat aanwezig was voor de start van de behandeling was dus niet goed verdeeld over de behandelgroepen.

Drie maanden na de eerste behandeling met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat was het percentage patiënten met complete respons 26% (tabel 6). Dit percentage lijkt lager dan ~1 of 9 weken na de laatste behandeling met imiquimod en ~9 weken na de laatste behandeling met 5-fluorouracil (tabel 6). Verder lijkt er geen verschillen te zijn in de kwaliteit van leven na de behandeling met methylaminolevulinaat versus imiquimod of 5-fluorouracil (tabel 6). Echter, vanwege de verschillen in uitgangswaarden, het feit dat niet iedereen een volledige behandelkuur had gehad en het verschil in de duur tussen de laatste behandeling en het controlebezoek, kunnen er geen definitieve conclusie getrokken worden.

Van de behandelde patiënten had 74% een herbehandeling nodig binnen 1 jaar na de start van de studie (methylaminolevulinaat = 82%; imiquimod = 74%; 5-fluorouracil = 66%). Het merendeel van de patiënten (93%) kreeg een behandeling met cryotherapie. Verder kreeg een gedeelte van de patiënten (% onbekend) meerdere behandelingen voor actinische keratose.

Tabel 6. Gunstige effecten van methylaminolevulinaat, imiquimod en 5-fluorouracil bij Nederlandse patiënten met actinische keratose

| | MAL-PDT (n=93) | IMIQ (n=100) | 5-FU (n=96) | Verskil IMIQ versus MAL- PDT | Verskil 5-FU versus MAL- PDT |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| % patiënten met complete respons ^a | | | | | |
| 3 maanden na de eerste behandeldag | 26% ^b | 34% ^c | 54% ^d | - 8% [†] | -28% [†] |
| 12 maanden na de eerste behandeldag | 21% ^e | 36% ^f | 41% ^g | -15% [†] | -20% [†] |
| % patiënten die het cosmetisch resultaat beoordeelde als excellent ^h | geen data | geen data | geen data | geen data | geen data |
| EQ-5D, uitgangswaarde ± SD | 0,85 ± 0,18 ⁱ | 0,92 ± 0,12 ^j | 0,89 ± 0,15 ^k | | |
| verschil na 12 maanden | ~+0,01 | ~-0,03 | ~-0,02 | ~+0,04 [†] | ~+0,03 [†] |

5-FU = 5-fluorouracil; IMIQ = imiquimod; MAL-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat

^a Bij complete respons is de omvang van de laesie met 100% verminderd

^b 93 patiënten

^c 100 patiënten

^d 96 patiënten

^e 92 patiënten

^f 97 patiënten

^g 99 patiënten

^h De data die beschikbaar is, is van alle geneesmiddelen gecombineerd. Bij de gegevens van de "skin quality assessment instrument" is de klinische relevantie van de scores onbekend

ⁱ Aantal patiënten onbekend

^j 85 patiënten

^k 82 patiënten

^l 80 patiënten

[†] Ongecorrigeerde en (stepwise of propensity score) gecorrigeerde p-waarde = onbekend

Vergelijking resultaten Nederlandse registeronderzoek versus andere observationele studies: Er zijn twee observationele studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van een behandeling met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat is bepaald. In de prospectieve cohortstudie van *Annemans et al.*²¹ werden 117 Belgische patiënten geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd was 69 jaar en het gemiddelde aantal laesies 7,1. In deze studie was de effectiviteit van methylaminolevulinaat beter dan in het Nederlandse registeronderzoek (83% van de patiënten bereikte complete respons na een gemiddelde follow-up duur van 2,5 maand). De vaakst voorkomende vervolgbehandeling bij patiënten met incomplete respons was cryotherapie (65% van de patiënten). In het (retrospectieve) statusonderzoek van *Fai et al.*²² werden de statussen van 210 Italiaanse patiënten bekeken. De gemiddelde leeftijd in deze studie was 69 jaar. Ook in deze studie was de effectiviteit van methylaminolevulinaat beter dan in het Nederlandse registeronderzoek (79% van de patiënten bereikte complete respons drie maanden na behandeling en 68% twaalf maanden na de behandeling).

Discussie.

Zowel methylaminolevulinaat (in de studies lag het gemiddelde percentage patiënten met complete respons tussen de 64-68%) als 5-aminolevulinaat (in de studies lag het gemiddelde percentage patiënten met complete respons tussen de 64-78%) als imiquimod (in de studies lag het gemiddelde percentage patiënten met complete respons tussen de 50-55%) zijn effectiever dan placebo bij de behandeling van actinische keratoselaesies in het gezicht of op de hoofdhuid. De resultaten voor methylaminolevulinaat komen overeen met de resultaten die beschreven staan in het t=0 farmacotherapeutisch rapport. Verder zijn in een beperkt aantal studies de effectiviteit van deze geneesmiddelen op de romp en/of de extremiteiten bepaald.^{50,51,52} Ook de behandeling met 5-fluorouracil lijkt effectief (range patiënten met complete respons = 0-96%). Daarbij was de effectiviteit van 5-fluorouracil in een kleine studie vergelijkbaar met die van imiquimod.⁵³ Verder staat in de Nederlandse behandelrichtlijn dat de effectiviteit van 5-fluorouracil en die van imiquimod in de klinische praktijk vergelijkbaar zijn.

Op t=0 werd geconcludeerd dat methylaminolevulinaat alleen een meerwaarde had bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid, waarbij behandeling met cryotherapie en 5-fluorouracil niet in aanmerking komt en er sprake is van multiple laesies of een groot laesieoppervlakte. De in dit rapport beschreven artikelen ondersteunen de (indirecte) conclusie dat methylaminolevulinaat een gelijke therapeutische waarde heeft als 5-fluorouracil en dat methylaminolevulinaat alleen een therapeutische meerwaarde heeft indien behandeling met 5-fluorouracil en andere alternatieven niet in aanmerking komt. Een indirecte vergelijking tussen de effectiviteit van methylaminolevulinaat en vergeleken behandeling wordt echter bemoeilijkt door verschillen in studieopzet (o.a. verschil in follow-up duur⁴⁵; 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 lijkt de effectiviteit van methylaminolevulinaat overeen te komen met die van vergeleken behandelingen.

Het cosmetisch resultaat van fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat wordt door de meeste patiënten en de behandelend arts als excellent of goed geïndiceerd.¹¹ Een indirecte vergelijking tussen de cosmetische resultaten is niet mogelijk, omdat deze uitkomstmaat niet (uitgebreid) geëvalueerd is na de behandeling met 5-fluorouracil, imiquimod of fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat.

Verder werd op t=0 werd geconcludeerd dat het onduidelijk was of fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat op langere termijn een groter succespercentage had dan cryotherapie. Recidiefcijfers van actinische keratoselaesies na een behandeling met cryotherapie worden geschat op 1,2% tot 12% na een follow-up periode van 1 jaar¹ en bij een behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat op 45%. Er zijn dus aanwijzingen dat na de behandeling cryotherapie het recidiefpercentage lager is dan bij methylaminolevulinaat. Een indirecte vergelijking wordt echter bemoeilijkt, doordat er geen gegevens beschikbaar zijn over de baselinenkenmerken. Het is dus onbekend of de studiepopulaties met elkaar overeenkomen.

Voor alle in dit rapport besproken geneesmiddelen geldt dat er geen studies zijn met een follow-up duur van meer dan 1 jaar. Het is daardoor onbekend of een behandeling met een van deze geneesmiddelen de incidentie van plaveiselcelcarcinoom in het behandelde gebied vermindert.

Verder lijkt de effectiviteit van alle behandelingen minder in de Nederlandse dagelijkse praktijk dan in de klinische onderzoeken. Er zijn aanwijzingen dat dit verklaard kan worden door het grotere aantal actinische keratoselaesies in Nederlandse registeronderzoek dan in de klinische onderzoeken en in de Belgische en Italiaanse observationele studies.^{15,57} Daarnaast blijkt uit de data van het uitkomstenonderzoek dat in de dagelijkse praktijk patiënten na de eerste behandeling vaak een vervolgbehandeling krijgen met een andere middel (met name cryotherapie).⁵⁴

Conclusie.

In klinische onderzoeken zijn zowel methylaminolevulinaat als 5-aminolevulinaat als imiquimod effectiever dan placebo bij de behandeling van actinische keratoselaesies. 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 zijn de gunstige effecten van methylaminolevulinaat vergelijkbaar met die van zowel 5-fluorouracil als imiquimod als fotodynamische therapie met 5-aminolevulinaat.

4b Ongunstige effecten

Evidentie.

Fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat⁵⁵ of 5-aminolevulinaat⁵⁶: In een direct vergelijkende studie was het percentage patiënten dat een ongunstig effect meldde vergelijkbaar tussen methylaminolevulinaat (96%) en 5-aminolevulinaat (98%).¹⁶ De ongunstige effecten zijn over het algemeen mild tot matig. De meest frequente bijwerkingen van de behandeling is een pijnlijk en 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, huidoedeem, blaarvorming, huidbloeding, pruritis, 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 stakten in de direct vergelijkende studie 4 patiënten (2 met methylaminolevulinaat (0,8%) en 2 patiënten met 5-aminolevulinaat (0,8%)) de behandeling vanwege ongunstige effecten.¹⁶

Imiquimod⁵⁷: Het percentage patiënten dat in de klinische onderzoeken een ongunstig effect meldde was 54%¹⁹ en 75%¹⁸. 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 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, Steven Johnson syndroom en cutane lupus erythematosus, zijn gemeld in klinisch onderzoek. Verder zijn in de klinische studies een aantal systemische bijwerkingen, waaronder spierpijn (2%), gemeld door met imiquimod behandelde patiënten. In de klinische onderzoeken stakten 4% van de patiënten de behandeling vanwege ongunstige effecten van de behandeling.¹⁸ Uit post-marketing gegevens is verder gebleken dat de volgende ernstige huidafwijkingen zelden voorkomen: erythema multiforme, Steven Johnson syndroom en cutane lupus erythematosus.

5-Fluorouracil⁵⁸: 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, 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. In de klinische onderzoeken stakten circa 1,5% van de patiënten de behandeling vanwege ongunstige effecten.⁴⁷

Resultaten Nederlandse registeronderzoek: Patiënten die met imiquimod behandeld waren, meldde vaker ongunstige effecten van de behandeling dan patiënten die behandeld waren met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en patiënten die met 5-fluorouracil behandeld waren (33% van de patiënten versus 8% en 5%). De ongunstige effecten die met name gemeld werden tijdens de behandelingen met imiquimod waren huidreacties en griepachtige symptomen. Een ernstige ongunstig effect werd gemeld door 1 patiënt die behandeld werd met methylaminolevulinaat en 1 patiënt die behandeld werd met imiquimod. Geen van deze ongunstige effecten was volgens de onderzoekers gerelateerd aan de behandeling. In totaal, stopte 1 patiënt die met methylaminolevulinaat behandeld werd, 4 patiënten die met imiquimod behandeld werden en 1 patiënt die met 5-fluorouracil behandeld met de behandeling vanwege ongunstige effecten.

Discussie.

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 en Nederlandse registeronderzoek blijkt echter dat weinig patiënten de behandeling met 5-fluorouracil staken vanwege ongunstige effecten. Verder staat in de Nederlandse richtlijn vermeld dat de bijwerkingen van imiquimod wat heviger lijken dan die van 5-fluorouracil.¹

Het is onbekend of het aantal behandelingen die een patiënt kreeg de resultaten van het Nederlandse registeronderzoek heeft beïnvloed. Het is bijvoorbeeld mogelijk dat patiënten vaker een ongunstig effect met imiquimod meldde, omdat een gedeelte van de patiënten vlak voor het controlebezoek 3 maanden na de start van de studie werden herbehandeld met imiquimod. Verder werd in een direct vergelijkende studie (n=58) geen statistisch significant verschil gevonden tussen fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en imiquimod m.b.t. het percentage patiënten die met dezelfde behandeling als de voorgaande behandeling herbehandeld wilden worden (90% versus 72%; $P > 0,05$).⁵⁹

Conclusie.

Bij zowel methylaminolevulinaat 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. Een relatief klein aantal patiënten stopt met de behandeling met zowel methylaminolevulinaat als de vergeleken behandelingen vanwege ongunstige effecten.

4c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met methylaminolevulinaat en vergeleken behandelingen*

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

*Bron: Criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.Zorginstituut Nederland.nl.

Conclusie.

De ervaring met zowel methylaminolevulinaat als 5-fluorouracil als imiquimod is ruim. De ervaring met 5-aminolevulinaat is beperkt.

Toepasbaarheid^{55,56,57,58}

Contra-indicaties: Fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat of 5-aminolevulinaat is gecontra-indiceerd bij poryfurie. 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 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. 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.

Interacties: Met methylaminolevulinaat, 5-aminolevulinaat en 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.

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.

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.

Conclusie.

Methylaminolevulinaat is even breed toepasbaar als 5-aminolevulinaat en 5-fluorouracil. Imiquimod is iets minder breed toepasbaar dan de vergeleken geneesmiddelen.

4c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van methylaminolevulinaat en vergeleken behandelingen

| | <i>methyl-aminolevulinaat</i> | <i>5-aminolevulinaat</i> | <i>5-fluorouracil</i> | <i>imiquimod</i> |
|--|--|--|--|--|
| <i>toedieningswijze</i> | cutaan | cutaan | cutaan | cutaan |
| <i>toedieningsfrequentie</i> | 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 herevaluatie</i> | ja | ja | nee | nee |
| | 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 |

Bij fotodynamische therapie is het van belang dat de juiste lichtdosis wordt toegediend. Bij methylaminolevulinaat dient het gehele behandelingsgebied te worden belicht met een rode lichtbron met een continu spectrum van 570-670 nm en een totale lichtdosis van 75 J/cm². Rood licht met een smaller spectrum, dat dezelfde activering van opgehoogte poryfurnies geeft, mag ook gebruikt worden. De lichtintensiteit aan het laesie-oppervlakte mag de 200 mW/cm² niet overschrijden. Bij 5-aminolevulinaat dient het gehele behandelingsgebied te worden belicht met een rode lichtbron, hetzij een smal spectrum rond 630 nm en een lichtdosis van 37 J/cm², hetzij met een breder en continu spectrum binnen het bereik van 570 tot 670 nm met een lichtdosis van 75 tot 200 J/cm². De lichtdosis wordt bepaald door factoren zoals grootte van het lichtveld, de afstand tussen lamp en huidoppervlak en de belichtingstijd. Deze factoren variëren per lamp.

Met 5-fluorouracil mag niet meer dan 500 cm² (ca. 23 x 23 cm) huid behandeld worden. Indien de huidaandoening een grotere oppervlakte beslaat, dan dient zij in gedeelten na elkaar te worden behandeld.

Volgens de Nederlandse richtlijn is fotodynamische therapie de voorkeursbehandeling bij patiënten met een verwachte lage therapietrouw.¹ Imiquimod en 5-fluorouracil zijn volgens de richtlijn de voorkeursbehandeling bij patiënten met een verwachte hoge therapietrouw. Daarbij wordt aanbevolen om patiënten voor te lichten over de te verwachte bijwerkingen om de therapietrouw zo hoog mogelijk te houden.¹ Er zijn echter geen gegevens van klinische studies waarin is aangetoond dat fotodynamische therapie een meerwaarde heeft bij patiënten met een (naar verwachting) suboptimale therapietrouw. Uit data van sommige studies blijkt wel dat patiënten die behandeld worden met 5-fluorouracil hun

behandeling niet altijd afmaken.⁵ In de studie van *Loven et al.*⁶⁰ bijvoorbeeld 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. Het responspercentage in deze studie was vergelijkbaar met het gemiddelde responspercentage in het review artikel van *Askew et al.*⁴⁷

Verder staat beschreven dat fotodynamische therapie de voorkeursbehandeling is bij laesies op de scalp (indien confluërend), onder de knie en op de handrug en dat imiquimod en 5-fluorouracil goede alternatieven zijn bij patiënten met laesies op de scalp en op de handrug. Onder de knie zijn deze twee geneesmiddelen een matig alternatief.¹

Conclusie.

Methylaminolevulinaat en 5-aminolevulinaat hebben een kortere behandelduur dan 5-fluorouracil en imiquimod en dit zou een voordeel kunnen zijn bij de behandeling van patiënten met een (naar verwachting) suboptimale therapietrouw. Het voordeel van de behandeling met 5-fluorouracil of imiquimod is dat deze thuis uitgevoerd kan worden.

4d Eindconclusie therapeutische waarde: vergelijking t.o.v. t=0

De conclusie op t=0 was dat methylaminolevulinaat bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid, waarbij behandeling met cryotherapie en 5-fluorouracil niet in aanmerking komt en er sprake is van multiple laesies of een groot laesieoppervlakte, een therapeutische meerwaarde heeft. Op t=0 is dus geconcludeerd dat methylaminolevulinaat geen aangetoonde meerwaarde heeft bij de behandeling van (enkele) solitaire laesies. Daarom is in dit rapport de plaats van methylaminolevulinaat alleen bepaald bij multiple laesies. Bij de behandeling van multiple laesies zijn 5-fluorouracil, imiquimod en fotodynamische therapie in combinatie met (methyl)aminolevulinaat de gebruikelijke behandelingen. Op basis van een indirecte vergelijking zijn de gunstige en ongunstige effecten van de behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat vergelijkbaar met die van zowel 5-fluorouracil als imiquimod als fotodynamische therapie met 5-aminolevulinaat.

Bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde multiple actinische keratoselaesies in het gezicht en op de hoofdhuid heeft fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van zowel 5-fluorouracil als imiquimod crème (5%) als fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinezuur.

5. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

5a Claim van de fabrikant

“Fotodynamische behandeling met methylaminolevulinaat (MAL-PDT) is een niet-invasieve, effectieve behandelmodaliteit met een therapeutische waarde voor zowel actinische keratose (AK) (met name bij multiple laesies (*fieldcancerisation*) op de hoofdhuid, het gezicht en op gebieden waar de wondheling traag verloopt). Behandeling van AK met MAL-PDT is effectief. Een groot aantal verschillende type studies (gerandomiseerd, observationeel) en systematische reviews bij verschillende patiëntengroepen tonen een hoge, min of meer vergelijkbare effectiviteit (laesie respons) van rond de 90%. Dit is gelijk of hoger dan de percentages die voor 5-FU, imiquimod en cryotherapie gevonden zijn. Het cosmetisch resultaat van MAL-PDT is bij bijna alle patiënten excellent of goed. Dit is niet uitgebreid geëvalueerd voor 5-FU en imiquimod. De bijwerkingen van MAL-PDT zijn mild en van voorbijgaande aard. Het grote voordeel van PDT ten opzichte van lokale middelen als 5-FU en imiquimod is het feit dat dit een eenmalige behandeling is en dat de patiënt niet zelf hoeft te smeren en de behandeling geen weken tijd beslaat. Beide factoren, en het feit dat het veelal een oudere patiënten populatie betreft (AK en BCC patiënten zijn gemiddeld ouder), zijn van invloed op de therapietrouw. Wij zijn van mening dat de behandeling met MAL-PDT een meerwaarde heeft ten opzichte van bestaande behandelingen.”

5b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Zowel methylaminolevulinaat (in de studies lag het gemiddelde percentage patiënten met complete respons tussen de 64-68%) als 5-aminolevulinaat (in de studies lag het gemiddelde percentage patiënten met complete respons tussen de 64-78%) als imiquimod (in de studies lag het gemiddelde percentage patiënten met complete respons tussen de 50-55%) 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 (range patiënten met complete respons = 0-96%) en was de effectiviteit in een kleine studie vergelijkbaar met die van imiquimod. Een indirecte vergelijking tussen de effectiviteit van methylaminolevulinaat en vergeleken behandeling wordt echter bemoeilijkt door verschillen in studieopzet (o.a. verschil in follow-up duur; 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 methylaminolevulinaat overeen met die van vergeleken behandelingen.

Het cosmetisch resultaat van fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat wordt door de meeste patiënten en behandelend arts als excellent of goed geëvalueerd. Een indirecte vergelijking tussen de cosmetische resultaten (secundaire uitkomstmaat) is echter niet mogelijk, omdat deze uitkomstmaat niet (uitgebreid) geëvalueerd is na de behandeling met 5-fluorouracil, imiquimod of fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat.

Bij zowel methylaminolevulinaat 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 geëvalueerd als mild tot matig en staakt een relatief klein aantal patiënten met de behandeling vanwege ongunstige effecten.

Verder heeft fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat of 5-aminolevulinaat als voordeel dat de behandelduur korter is dan die met 5-fluorouracil en imiquimod en dit zou een voordeel kunnen zijn bij de behandeling van patiënten met een (naar verwachting) suboptimale therapietrouw. Het voordeel van de behandeling met 5-fluorouracil of imiquimod is dat deze thuis uitgevoerd kan worden.

6. Literatuur

Zie pagina 19-21.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 24 maart 2014.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Huidig FK-advies:

Wanneer bij actinische keratose gekozen wordt voor een laesiegerichte behandeling, heeft cryotherapie de voorkeur. Het voordeel van een beter cosmetisch resultaat na fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat kan met name van belang zijn bij multiple laesies of een groot laesieoppervlakte. De commissie wijst erop dat lange termijngegevens over het effect van de behandeling met methylaminolevulinaat bij actinische keratose ontbreken.

Voorstel nieuw FK-advies:

Bij enkele (solitaire) actinische keratoselaesies heeft behandeling met cryotherapie de voorkeur. Indien een individu niet met cryotherapie behandeld kan worden, zijn 5-fluorouracil en imiquimod goede alternatieven omdat dit eenvoudige en goedkope alternatieven zijn. Bij multipole actinische keratoselaesies is er geen voorkeursbehandeling en kunnen patiënten behandeld worden met 5-fluorouracil, imiquimod of fotodynamische therapie in combinatie met (methyl)aminolevulinaat. Bij de beslissing welke therapie er gekozen dient te worden, spelen de volgende 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).

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 Mathers, C; Vos, T; Stevenson, C. The burden of disease and injury in Australia. 1999, AIHW Cat No. PHE-17, The Australian Institute of Health and Welfare, Canberra.
- ⁹ World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport methylaminolevulinaat (Metvix®) bij de indicaties actinische keratose, basaalceldcarcinoom en morbus Bowen. Diemen, 2008. Beschikbaar via www.zorginstituutnederland.nl.
- ¹² 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.
- ¹³ Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Mevix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 99-106.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1251-5.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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.
- ²¹ Annemans L, Caekelbergh K, Roelandts R, et al. Real-life practice study of the clinical outcome and cost-effectiveness of photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol*. 2008; 18: 539-46.
- ²² Fai D, Arpaia N, Romano I, et al. Methyl-aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of actinic keratoses and non-melanoma skin cancers: a retrospective analysis of response in 462 patients. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144: 281-5.
- ²³ 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.
- ²⁴ Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Mevix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 424-8.
- ²⁵ Babilas P, Knobler R, Hummel S, et al. Variable pulsed light is less painful than light-emitting diodes for topical photodynamic therapy of actinic keratosis: a prospective randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 157: 111-7.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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.

- ²⁹ Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2007; 156: 320-8.
- ³⁰ 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.
- ³¹ Serra-Guillén C, Nagore E, Hueso L, et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: clinical and histologic outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: e131-7.
- ³² Tyrrell JS, Morton C, Campbell SM, et al. Comparison of protoporphyrin IX accumulation and destruction during methylaminolevulinate photodynamic therapy of skin tumours located at acral and nonacral sites. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1362-8.
- ³³ 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.
- ³⁴ Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Kittler H, et al. Efficacy of 3 different light doses in the treatment of actinic keratosis with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: a randomized, observer-blinded, inpatient, comparison study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 823-7.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ 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.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ Lebwohl 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.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, et al. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007 Dec; 157 Suppl 2: 41-6.
- ⁴³ Zeichner JA, Stern DW, Uliasz A, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study of imiquimod 5% cream applied once per week for 6 months for the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 59-62.
- ⁴⁴ Hadley J, Tristani-Firouzi P, Hull C, et al. Results of an investigator-initiated single-blind split-face comparison of photodynamic therapy and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 2012; 38: 722-7.
- ⁴⁵ European Medicine Agency. Assessment report Aldara® (imiquimod). London, 2005. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁴⁶ European Medicine Agency. CHMP assessment report Ameluz® (5-aminolaevulinic zuur). London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ Dirschka T, Radny P, Dominicus R, et al.; AK-CT002 and AK-CT003 Study Groups. Long-term (6 and 12 follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 825-836.
- ⁴⁹ College voor zorgverzekeringen. Vraagstelling doelmatigheidstoets MAL-PDT (Metvix®) voor de indicaties actinische keratose, superficieel en nodulaire basaalcelcarcinoom. Diemen, 2008. Beschikbaar via www.zorginstituutnederland.nl.
- ⁵⁰ 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.
- ⁵¹ 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.
- ⁵² 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.
- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ Zorginstituut Nederland. Rapport uitkomstenonderzoek methylaminolevulinaat (Mevix®) bij de indicatie actinische keratose. Diemen, 2014.
- ⁵⁵ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. SmPC Mevix®. Utrecht, 2012. Beschikbaar via www.cbg-meb.nl.
- ⁵⁶ European Medicine Agency. SmPC Ameluz®. London, 2013. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ⁵⁷ European Medicine Agency. SmPC Aldara®. London, 2012. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ⁵⁸ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. SmPC Efudix®. Utrecht, 2009. Beschikbaar via www.cbg-meb.nl.

⁵⁹ Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, et al. A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate. *Br J Dermatol* 2011; 164: 429-33.

⁶⁰ 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.

Feitelijk kostenbeslag rapport methylaminolevulinaat (Metvix[®]) voor de indicatie actinische keratose in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de werkelijke kosten voor methylaminolevulinaat (Metvix[®]) voor de behandeling van actinische keratose. Deze werkelijke kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien het feitelijk kostenbeslag minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag. Deze toetsing vormt samen met de claim van de aanvrager met betrekking tot de therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de additionele financiering is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Methylaminolevulinaat is geïndiceerd voor behandeling van:

- dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn.
- een superficiaal en/of nodulair basaalcelcarcinoom dat niet geschikt is voor andere beschikbare behandelingen door de mogelijk aan de behandeling gerelateerde morbiditeit en slechte cosmetische resultaten (zoals laesies in het middengezicht of de oren, laesies op door de zon ernstig beschadigde huid, grote laesies of terugkerende laesies).
- squameuze cel carcinoom in situ (morbus Bowen) als operatieve verwijdering minder geschikt is.

In 2008 is methylaminolevulinaat beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp voor alle drie de indicaties. De NZa plaatste het geneesmiddel alleen op de beleidsregel voor de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn. De WAR heeft beoordeeld dat bij de behandeling van deze indicatie fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van zowel 5-fluorouracil als imiquimod als fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinezuur.

2.2 Aantal patiënten

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 van 50 jaar en ouder een actinische keratoselaesie.² 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 Nederland bedraagt circa 160.000 patiënten in 2012.¹

Dosering en duur van het gebruik

Een laag methylaminolevulinaat (~1 mm) op de laesie en op 5 tot 10 mm van de omliggende huid. De behandeling met methylaminolevulinaat dient gegeven te worden in combinatie met fotodynamische therapie. Na drie maanden moeten de behandelde laesies worden geëvalueerd, en zo nodig kan een tweede behandelsessie volgen.

Voordat een laag methylaminolevulinaat wordt aangebracht, dient het oppervlak van de laesie te worden voorbereid door schilfers en korstjes te verwijderen en het oppervlak te ruw te maken. Het met methylaminolevulinaat behandelde gebied dient tijdens de behandeling gedurende drie uur met verband te worden bedekt. Na het verwijderen van het verband, dient het gebied met fysiologisch zout gereinigd te worden en daarna kan de laesie bloot worden gesteld aan rood licht (continu spectrum van 570-670 nm en totale lichtdosis van 75 J/cm² aan het laesieoppervlak). De te gebruiken hoeveelheid hangt af van het aantal laesies en de laesie oppervlakte. Uit het uitkomstenonderzoek blijkt de gebruikte hoeveelheid te variëren tussen de 0,08 gram tot 0,15 gram per AK laesie (op basis van twee centra) en 2,14 gram tot 5,19 gram per patiënt.

2.3 Kosten

De gemiddelde A.I.P. prijs van methylaminolevulinaat is €257,46 per tube van 2 gram. De gewogen gemiddelde kosten per patiënt worden geschat €350 per patiënt (tabel 1).

Tabel 1 Schatting jaarlijkse geneesmiddelkosten methylaminolevulinaat per patiënt

| Item | Waarde | Eenheid | Bron |
|---|------------|---------|---------------------------|
| Gemiddelde AIP | 131,85 | € /gram | Farmatec maximumprijzen |
| Gemiddeld gebruik per patiënt in UMCN (n=69) | 2,14 | Gram | Uitkomstenonderzoek |
| Gemiddeld gebruik per patient in AZA (n=14) | 5,19 | Gram | Uitkomstenonderzoek |
| Gewogen gemiddelde gebruik per patiënt | 2,66 | gram | (69/83*2,14)+(14/83*5,19) |
| Gemiddelde kosten per patiënt per jaar | 350 | € | |

3. Feitelijk kostenbeslag

Het feitelijk kostenbeslag is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van gegevens over het aantal verkochte tubes, DBC gegevens over het aantal behandelingen en het uitkomstenonderzoek (tabel 2).

Tabel 2: De totale kosten per jaar bij toepassing van methylaminolevulinaat bij alle patiënten die het middel gebruikt hebben.

| Totale kosten per jaar | Waarde | Bron |
|---|-----------------|------------------------------|
| Aantal verkochte tubes Metvix in 2011 | 17.684 | Gegevens fabrikant |
| Kosten (A.I.P) per tube van 2 gram | 263,70 | €131,85*2 |
| Totale kosten Metvix in 2011 (miljoen €) | 4,7 | 17.684*€263,70 |
| Aantal PDT behandelingen voor AK in 2010 | 6.962 | DBC-onderhoud en FarmInform |
| Toename van 2010 naar 2011 | 5,2% | De Vries et al. ³ |
| Aantal PDT behandelingen voor AK in 2011 | 7.324 | 6.962*1,052 |
| Aantal tubes per AK behandeling (exact en afgerond naar hele tubes) | 1,5-2 | (2,66 g/2 g) |
| Aantal verkochte tubes voor AK in 2011 | 10.986-14.648 | 1,5 of 2*7.324 |
| Percentage tubes AK van totale tubes Metvix | 62%-83% | |
| Totale kosten Metvix in 2011 voor behandeling AK (miljoen €) | 2,9- 3,9 | 62%-83% * 4.66.3271 |

PDT= fotodynamische therapie, AK= actinische keratose

In 2011 zou de methylaminolevulinaat omzet voor actinische keratose dan gelijk zijn aan een bedrag tussen de **€2,9 en €3,9 miljoen**.

4. Referenties

¹ Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Actinische Keratose. Utrecht, 2010. Beschikbaar via www.nvdv.nl.

² 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.

³ De VriesE, Louwman M, Bastiaens M et al. Rapid and continuous increase in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J Invest Derm* 2004;123;634-638.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname

Rapport uitkomstenonderzoek methylaminolevulinaat (Mevix®) bij de indicatie actinische keratose

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat voor de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn. Hierbij stelt de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een rapport uitkomstenonderzoek vast voor de herbeoordeling van methylaminolevulinaat (Mevix®). Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie actinische keratose enerzijds te bekijken of methylaminolevulinaat gepast wordt gebruikt en anderzijds om de kosteneffectiviteit van methylaminolevulinaat in de dagelijkse praktijk te onderbouwen. Hierbij is de WAR tot de volgende conclusies gekomen.

Uitkomstenonderzoek

Vraagstelling

In hoeverre wordt methylaminolevulinaat in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met actinische keratose doelmatig gebruikt?

Patiëntenpopulatie

Patiënten die in aanmerking kwamen voor een behandeling met methylaminolevulinaat, of te wel patiënten ouder dan 18 jaar met multipole actinische keratoselaesies of een groot laesieoppervlakte, in het gezicht en/of de hoofdhuid, werden in het uitkomstenonderzoek geïncludeerd.

Vergelijkende behandeling

In het uitkomstenonderzoek werd de effectiviteit van methylaminolevulinaat vergeleken met imiquimod crème en 5-fluorouracil (5-FU) crème.

Studieopzet

Het uitkomstenonderzoek is een observationeel, open-label, multicenter registeronderzoek. De gegevens over het effect van de behandeling werden prospectief verzameld aan de hand van een vragenlijst, patiëntendagboek en klinisch onderzoek. In totaal werden 104 patiënten behandeld met methylaminolevulinaat, 106 met imiquimod en 110 met 5-fluorouracil. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met complete respons drie en twaalf maanden na de eerste behandel dag.

Resultaten

In het uitkomstenonderzoek werden de patiënten behandeld zoals beschreven in de Samenvatting van Productkenmerken (SPC). Van de patiënten die werden behandeld met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat was bij 26% sprake van een complete respons na 3 maanden behandelen en bij 21% was sprake van een complete respons na 12 maanden behandelen. Het percentage patiënten met complete respons na een behandeling met methylaminolevulinaat lijkt vergelijkbaar of lager dan die met imiquimod en die met 5-fluorouracil. Na 12 maanden behandelen was de EQ-5D score in achtereenvolgens fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat (0,86), imiquimod (0,89) en 5-FU crème (0,87). Na correctie voor sommige baselineverschillen (EQ-5D score op baseline, geslacht, VAS score op baseline en eerdere behandeling) bleek kwaliteit van leven niet te verschillen tussen de drie groepen.

De totale kosten per patiënt waren voor fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat, imiquimod en 5-FU crème achtereenvolgens: € 2.005, €921 en €777. Dit verschil in kosten wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door de noodzakelijke dagopname in het ziekenhuis bij fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat en de prijs van methylaminolevulinaat. Door de huidige studieopzet is de klinische effectiviteit van methylaminolevulinaat moeilijk te vergelijken met alternatieven. Hierdoor kan er niet worden aangetoond dat methylaminolevulinaat een beter behandelresultaat geeft dan imiquimod en 5-fluorouracil. Daarbij ontbreken resultaten van bv. een stepwise analyse.

Economische evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een beslismodel met een tijdshorizon van 1 jaar. De studieresultaten gemeten over een periode van 12 maanden na de start van behandeling hoefden dus niet geëxtrapoleerd te worden. De analyse is uitgevoerd vanuit het gezondheidszorgperspectief. Er is geen discontering toegepast omdat de tijdshorizon niet langer dan 1 jaar was.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat vergeleken met imiquimod crème en 5-fluorouracil crème.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY), percentage patiënten met complete respons en percentage patiënten met excellent cosmetisch resultaat. De aanvrager rapporteert een QALY winst van 0,00061 per patiënt door inzet van fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat ten opzichte van imiquimod, en een QALY winst van 0,00017 ten opzichte van 5-FU crème.

Kosten

In het model zijn alleen directe medische kosten meegenomen. De gemiddelde kosten per patiënt behandeld met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat bedragen €2.005, bedragen €921 per patiënt behandeld met imiquimod en €777 per patiënt behandeld met 5-FU crème. De gemiddelde incrementele kosten per met methylaminolevulinaat behandelde patiënt ten opzichte van imiquimod behandeling bedragen €1.054 en €1.188 ten opzichte van 5-FU crème behandeling.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €1.7 miljoen per QALY ten opzichte van imiquimod en €7 miljoen ten opzichte van 5-FU crème.

De univariate gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van het aantal laesies op baseline. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is de mate van cosmetische status op baseline.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat kosteneffectief is ten opzichte van imiquimod of 5-FU crème bij een willingness to pay van €20.000 per QALY slechts 5% is.

Een vergelijking met de resultaten op T=0 is niet te maken omdat toen is vergeleken met een andere behandeling (cryotherapie) en omdat toen geen gebruik is gemaakt van QALY als uitkomstmaat.

Eindconclusie

De WAR is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek minder geschikt is om aan te tonen dat methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. andere behandelopties.

- Indien de aanvrager met dit uitkomstenonderzoek had willen aantonen dat methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. de alternatieven, dan zou het beter zijn geweest als bv., conform de klinische studies, 3 maanden na de eerste behandelkuur (1 of 2 behandelingen van hetzelfde middel) de gunstige en ongunstige effecten van de behandeling waren gemeten i.p.v. 3 maanden na de eerste behandeldag.

De WAR is van oordeel dat de doeltreffende toepassing van methylaminolevulinaat bij de behandeling van actinische keratose in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is. De WAR plaats hierbij wel de volgende kanttekening:

- Het vermeende gebruiksgemak bij patiënten met een naar verwachting lagere therapietrouw (o.a. ouderen) is niet aangetoond in het uitkomstenonderzoek. Zo is er bv. geen subgroepanalyse gedaan bij ouderen en is ook niet aangetoond dat in de dagelijkse praktijk ouderen vaker met methylaminolevulinaat worden behandeld.

De WAR is van oordeel dat de kosteneffectiviteit van methylaminolevulinaat t.o.v. imiquimod of 5-FU

crème in de Nederlandse praktijk van voldoende methodologische kwaliteit is. De WAR plaatst hierbij wel de volgende (belangrijkste) kanttekeningen:

- Alle input van het model is gebaseerd op het uitkomstenonderzoek. De patiënten zoals onderzocht in het uitkomstenonderzoek lijken echter niet op alle punten overeen te komen met de patiënten uit de klinische Nederlandse praktijk (groter aantal laesies en meer voorgaande behandelingen). Het blijft dus onduidelijk hoe representatief de kosteneffectiviteitsresultaten zijn voor de Nederlandse klinische praktijk.
- De analyse betreft alleen een korte termijn analyse, dus de langetermijn kosteneffectiviteit (bv. inclusie van voorkomen ontwikkeling plaveiselcelcarcinoom) blijft onduidelijk vanwege het onvoldoende beschikbaar zijn van data.
- De analyse betreft alleen het gezondheidszorgperspectief, want productiviteitsverlies en reiskosten zijn niet meegenomen.

De kosteneffectiviteit van MAL-PDT vergeleken met imiquimod of 5-FU crème bij de behandeling van actinische keratose lijkt ongunstig, want de incrementele kosten per QALY bedragen miljoenen Euro's. Ook de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses veranderen dit resultaat niet. Onzekerheid bestaat echter over langetermijn effecten en over eventueel productiviteitsverlies bij deze patiënten. Op dit moment zijn de resultaten in lijn met de klinische studies: er zijn wellicht kleine verschillen in effectiviteit maar de relevantie van die verschillen is beperkt. Deze vergelijkbare effectiviteit en de hogere kosten van methylaminolevulinaat resulteren in een ongunstige kosteneffectiviteitsratio.

1. Inleiding

Ten behoeve van eventuele continuering van opname in het basispakket 4 jaar na opname beoordeelt Zorginstituut Nederland methylaminolevulinaat (Mevix®) voor de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn. De wetenschappelijke toetsing door Zorginstituut Nederland betreft de therapeutische waardebeoordeling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van gepast gebruik en kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek en de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van gepast gebruik en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor methylaminolevulinaat is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op $T=0$.¹

Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt, is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de CFH vastgesteld op $T=0$.² Met de resultaten uit dit onderzoek kan inzicht verkregen worden in gepast gebruik en kosteneffectiviteit van methylaminolevulinaat voor de behandeling van actinische keratose in de dagelijkse praktijk. Naast de methode van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse worden ook de resultaten beschreven.

De WAR heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- onderzoeksvraag
- onderzoeksopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling
- resultaten: representativiteit geïnccludeerde patiënten, gepast gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- onderzoeksopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdschik, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio's, gevoeligheidsanalyses

2. Methoden uitkomstenonderzoek

2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van methylaminolevulinaat in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in methylaminolevulinaat in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt methylaminolevulinaat in de klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van methylaminolevulinaat in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

De eerste vraagstelling wordt onderzocht door middel van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco-economisch model met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. Samenvattend luiden de doelstellingen als volgt: het verzamelen van gegevens over het gebruik, effectiviteit (incl. kwaliteit van leven) en veiligheid van de behandeling met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat in de Nederlandse dagelijkse praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit van de behandeling.

2.b. Geregistreerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten volgens de geregistreerde indicatie voor methylaminolevulinaat. Methylaminolevulinaat is geregistreerd voor de behandeling van:

- 1) dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn;
- 2) een superficiaal en/of nodulair basaalcel carcinoom dat niet geschikt is voor andere beschikbare behandelingen door de mogelijk aan de behandeling gerelateerde morbiditeit en slechte cosmetische resultaten, zoals laesies in het middengezicht of de oren, laesies op door de zon ernstig beschadigde huid, grote laesies of terugkerende laesies;
- 3) squameuze cel carcinoom in situ (morbus Bowen) als operatieve verwijdering minder geschikt is.

Deze rapportage betreft uitsluitend de indicatie actinische keratose. Voor deze behandeling heeft de CFH in 2008 de volgende therapeutische waarde vastgesteld: 'Bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid, waarbij behandeling met cryotherapie en 5-fluorouracil crème niet in aanmerking komt en er sprake is van multiple laesies of een groot laesieoppervlakte, heeft methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde'.¹

Situatie ten opzichte van T=0: Er zijn geen wijzigingen in de geregistreerde indicatie van actinische keratose.

2.c. Studiepopulatie

Om inzicht te krijgen in de effectiviteit, tolereerbaarheid en veiligheid van methylaminolevulinaat in de Nederlandse dagelijkse praktijk is een observationeel, open-label, multicenter registeronderzoek opgezet. De gegevens over het effect van de behandeling werden prospectief verzameld aan de hand van een vragenlijst, patiëntendagboek en klinisch onderzoek. Deelnemende centra aan het uitkomstenonderzoek waren het UMC St Radboud Nijmegen, het Leiden Universitair Medisch Centrum, de Alysis zorggroep (Arnhem) en het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis (Nijmegen). Alleen patiënten die in aanmerking kwamen voor een behandeling met methylaminolevulinaat, of te wel mannen en vrouwen die ouder waren dan 18 en multiple actinische keratoselaesies of een groot laesieoppervlakte hadden, in het gezicht en/of de hoofdhuid, werden in het register geïnccludeerd. Patiënten die zwanger waren, borstvoeding gaven, een contra-indicatie hadden voor de aangewezen behandeling en/of deelnamen aan een ander onderzoek in de voorafgaande maand voor de start van het onderzoek mochten niet deelnemen aan het onderzoek.

Op T=0 heeft de aanvrager geen informatie gegeven over het aantal te includeren patiënten in het uitkomstenonderzoek. In het ZonMw onderzoeksvoorstel stond dat men de intentie had om de gegevens van 300 patiënten te verzamelen. In totaal zijn van 320 patiënten met multiple actinische keratoselaesies of een groot laesieoppervlakte, in het gezicht en/of de hoofdhuid, de gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld.¹ Van de 320 patiënten werden er 104 behandeld met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat, 106 patiënten met imiquimod crème en 110 patiënten met 5-fluorouracil crème. Alle patiënten werden maximaal 1 jaar gevolgd na de eerste behandeldag voor actinische keratose.

Volgens de mening van de domeingroep dermato-oncologie van de beroepsgroep komt de studiepoulatie qua kenmerken niet overeen met de dagelijkse klinische praktijk, ondanks dat patiënten uit perifere en academische ziekenhuizen zijn geïnccludeerd. Volgens hen heeft de patiëntenpopulatie in het uitkomstenonderzoek gemiddeld meer laesies en meer voorafgaande behandelingen gehad voor actinische keratose dan de gemiddelde patiënt in de dagelijkse praktijk. Kenmerken zoals leeftijd, geslacht, huidtype en het percentage patiënten met een geschiedenis van plaveiselcelcarcinoom lijken wel redelijk overeen te komen.

Conclusie: De patiëntenpopulatie komt overeen met de indicatie waarvoor op T=0 een therapeutische meerwaarde werd vastgesteld. Verder zijn er voldoende patiënten geïnccludeerd om uitspraken te kunnen doen over de doeltreffende toepassing van methylaminolevulinaat. De studiepoulatie blijkt echter niet op alle kenmerken een representatieve weerspiegeling van de Nederlandse klinische praktijk.

¹ Van de deelnemende ziekenhuizen aan het registeronderzoek werden de gegevens van 158 patiënten verzameld in het UMC St Radboud in Nijmegen, 30 patiënten in het LUMC, 78 patiënten Alysis zorggroep Arnhem-Velp en 54 patiënten in het Canisius-Wilhelmina ziekenhuis.

2.d. Methylaminolevulinaat en vergelijkende behandeling

In het uitkomstenonderzoek werd de effectiviteit van een behandeling met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat vergeleken met zowel imiquimod crème als 5-fluorouracil crème. Op T=0 was afgesproken dat zowel cryotherapie als imiquimod en 5-fluorouracil als vergelijkende behandelingen zouden worden meegenomen in het uitkomstenonderzoek. Zoals beschreven in het farmacotherapeutisch rapport is er tussen T=0 en T=4 een nieuwe Nederlandse behandelrichtlijn gepubliceerd. In deze richtlijn staat dat 5-fluorouracil crème, imiquimod crème en fotodynamische therapie in combinatie met (methyl)aminolevulinaat de voorkeursbehandelingen zijn bij de behandeling van multipale actinische keratoselaesies. Volgens deze richtlijn is cryotherapie alleen de standaardbehandeling bij (enkele) solitaire laesies. Omdat patiënten met (enkele) solitaire laesies die met cryotherapie behandeld kunnen worden niet in aanmerking komen voor een behandeling met methylaminolevulinaat, is cryotherapie geen behandeling waarmee vergeleken moet worden op T=4. Verder is 5-aminolevulinaat te recent geregistreerd (2012) om mee te kunnen nemen als vergelijkende behandeling.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de keuze van de vergelijkende behandelingen.

2.e. Uitkomstmaten

In de klinische onderzoeken (fase III trials) waarin de effectiviteit van methylaminolevulinaat werd bepaald, was de primaire uitkomstmaat het aantal patiënten (of laesies) met een 'complete respons'. De definitie van complete respons is een vermindering van het aantal laesies met 100%. Een secundaire uitkomstmaat in de klinische onderzoeken was het cosmetische resultaat. In het uitkomstenonderzoek zijn gegevens verzameld over complete respons, partiële respons en cosmetisch resultaat. In het T=0 rapport¹ staat dat de primaire uitkomstmaat in het uitkomstenonderzoek zou zijn: patiënten met complete respons na 3 en 12 maanden behandelen. In het dossier dat bij het CVZ is ingediend, zijn de gegevens van het percentage patiënten met complete respons echter niet inzichtelijk weergegeven, omdat in de statistische analyses deze gegevens zijn gecombineerd met het percentage patiënten met partiële respons. Daarbij zijn de gegevens van cosmetisch resultaat (excellent, goed, matig of slecht) niet apart weergegeven voor de verschillende behandelingen. De resultaten van deze uitkomstmaat zijn daarom niet weergegeven in dit rapport. Verder is het percentage patiënten met partiële respons in dit rapport niet weergegeven, omdat deze uitkomstmaat niet is bestudeerd in de (gerandomiseerde) klinische onderzoeken die in het farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport beschreven staan.

Voor het bepalen van de kwaliteit van leven zijn de volgende uitkomstmaten meegenomen in het uitkomstenonderzoek: EQ-5D, Visual Analogue Scale (VAS) en de Skindex-29. De Skindex-29 score liep van 0 (geen effect) tot 100 (effect altijd aanwezig).

De volgende gegevens betreffende het zorggebruik zijn verzameld: het aantal bezoeken aan de specialist, gerelateerde ziekenhuisopnames, behandelinggerelateerd zorggebruik (dosis, tijd in behandeling), biopties, relevante co-medicatie, aanvullende behandelingen, behandeling van falende therapie en dagen afwezigheid van werk. De patiënten kregen een dagboek om deze zorggebruikgegevens bij te houden.

Conclusie: De WAR gaat akkoord met de uitkomstmaten zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek. Wel had de WAR graag gezien dat de aanvrager aandacht had besteed aan de volgende twee punten:

- Weergeven van cosmetisch resultaat per behandeling zodat de resultaten van deze uitkomstmaat ook in dit rapport beschreven hadden kunnen worden.
- Scheiden van de uitkomstmaat complete respons van partiële respons zodat op deze uitkomstmaat ook statistische analyses uitgevoerd hadden kunnen worden.

2.f. Gegevensverzameling

In het uitkomstenonderzoek zijn de gegevens uitsluitend prospectief verzameld tussen 2009 en 2011. De behandeling en controlebezoeken gingen als volgt:

- *Methylaminolevulinaat:* 1 behandeling met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat werd gegeven op dag 1. Op de aangedane huidoppervlakte werd 1-2 mm methylaminolevulinaat gesmeerd en tijdens de procedure werd een lichtspectrum van 632 nm aangehouden met een totale lichtdosis van 37 J/cm². Drie maanden na de start van behandeling volgde een controlebezoek (M3 in tabel 1). Patiënten met incomplete respons tijdens het

controlebezoek werden herbehandeld met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat.

- *Imiquimod*: 3 keer per week (maandag, woensdag en vrijdag) diende de crème te worden gesmeerd gedurende de eerste 4 studieweken. Vier weken na de laatste behandeling volgde het eerste controlebezoek. Patiënten met incomplete respons tijdens dit controlebezoek werden opnieuw 3 keer per week behandeld gedurende 4 weken (studieweek 9 tot en met 12). Daarna volgde een tweede controlebezoek 3 maanden na de eerste studiedagⁱⁱ.
- *5-Fluorouracil*: tweemaal per dag diende de crème te worden gesmeerd gedurende 2 tot 4 weken. Indien nodig, volgde een controlebezoek gedurende week 2. Vervolgens volgde een controlebezoek 3 maanden na de eerste studiedag.

Tabel 1 Overzicht behandel- en controleschema in het uitkomstenonderzoek

| | wk 1 MO | wk 2 | wk 3 | wk 4 | wk 5 | wk 6 | wk 7 | wk 8 | wk 9 | wk 10 | wk 11 | wk 12 M3 |
|----------------|-------------------|-----------------|----------|----------|------|------|------|----------|------|-------|-------|--------------------|
| MAL-PDT | B | | | | | | | | | | | <u>C</u> (B) |
| IMI | B | B | B | B | | | | <u>C</u> | (B) | (B) | (B) | <u>C</u> (B) |
| 5-FU | B | B (C) | (B) | (B) | | | | | | | | <u>C</u> |

5-FU = 5-fluorouracil; **B** = behandeling; (B) = patiënt kan gedurende deze periode behandeld worden; C = controlebezoek; (C) = controlebezoek indien nodig; IMI = imiquimod; MAL-PDT= fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat

Volgens de aanvrager kregen alleen patiënten die met 5-fluorouracil of imiquimod werden behandeld een volledige behandelkuur binnen 3 maanden. Dit in tegenstelling tot patiënten die werden behandeld met methylaminolevulinaat, aangezien bij deze patiënten de behandelde laesies pas 3 maanden na de eerste behandeling werden geëvalueerd en bij incomplete response een tweede behandelsessie met methylaminolevulinaat pas plaatsvond na het controlebezoek (M3). In de Nederlandse behandelrichtlijn staat echter de aanbeveling om patiënten die worden behandeld met 5-fluorouracil na 3 maanden te controleren en patiënten met incomplete respons te herbehandelen.³ Dit is dus vergelijkbaar met de aanbeveling die in de SPC van methylaminolevulinaat staat. Dus, net als bij methylaminolevulinaat, hadden niet alle individuen die in het uitkomstenonderzoek met 5-fluorouracil behandeld werden een volledige behandelkuur gekregen op M3. Patiënten die met imiquimod behandeld werden, kregen wel een volledige behandeling. Echter, bij patiënten die werden herbehandeld met imiquimod was er onvoldoende tijd tussen de laatste behandeldag en het controlebezoek na 3 maanden om de huid te laten herstellen van de behandeling. Hierdoor zijn de resultaten van de vergelijking tussen de effectiviteit van imiquimod versus methylaminolevulinaat niet betrouwbaar op dat tijdstip. Voor het vergelijken van de effectiviteit van de verschillende behandelopties (en de vergelijking met de resultaten van de klinische studies) zou het beter zijn geweest als, conform de klinische studies, 3 maanden na de eerste behandelkuur (1 of 2 behandelingen van hetzelfde middel) de gunstige en ongunstige effecten van de behandeling waren gemeten. Daarbij zijn de verschillen in effectiviteit 12 maanden na de start van de behandeling lastig te interpreteren, omdat het merendeel van de patiënten werd herbehandeld met een andere behandeling voor actinische keratose (tabel 4) en dit resultaat kan biasen in de richting van de nul (of te wel geen associatie). De aanvrager heeft aangegeven dat niet het bepalen van de effectiviteit het voornaamste doel van deze studie was, maar het bepalen van de kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk.

Conclusie: De WAR vindt dat de gegevensverzameling inzichtelijk is weergegeven, maar dat door de studieopzet het lastig is om te bepalen of er verschillen in de effectiviteit zijn tussen de behandelingen. Indien de aanvrager had willen aantonen dat methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. de alternatieven, dan zou het beter zijn geweest als bv., conform de klinische studies, 3 maanden na de eerste behandelkuur (1 of 2 behandelingen van hetzelfde middel) de gunstige en ongunstige effecten van de behandeling waren gemeten i.p.v. 3 maanden na de eerste behandeldag.

2.g. Eindconclusie methoden uitkomstenonderzoek

De opzet van het uitkomstenonderzoek voldoet grotendeels aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheidsonderzoek MAL-PDT (Mevix®).¹ Het uitkomstenonderzoek bevat echter geen goede aanknopingspunten om een betere effectiviteit van methylaminolevulinaat t.o.v. van imiquimod en 5-fluorouracil te veronderstellen.

ⁱⁱ De huid van patiënten die werden herbehandeld had weinig tijd om te herstellen en kon daardoor nog irritatie vertonen tijdens het controlebezoek op t = 3 maanden.

3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

Van de patiënten die geïncludeerd zijn in het uitkomstenonderzoek zijn de (belangrijkste) uitgangswaarden voor de start van de behandeling weergegeven in tabel 2. Het merendeel van de patiënten die behandeld werden met methylaminolevulinaat, imiquimod en 5-fluorouracil waren mannen en de gemiddelde leeftijd lag rond de 70 jaar. De uitgangswaarden zijn niet goed verdeeld over de studie-armen. Zo was bijvoorbeeld het gemiddelde aantal actinische keratoselaesies bij patiënten die behandeld werden met methylaminolevulinaat 33, bij patiënten die werden behandeld met imiquimod 20 en bij patiënten die werden behandeld met 5-fluorouracil 23.

Tabel 2 Patiëntkenmerken bij inclusie

| Patiëntkenmerken | MAL-PDT (n=104) | IMI (n=106) | 5-FU (n=110) | p-waarde (overall) |
|--|--------------------|----------------|-----------------|-----------------------|
| Gemiddelde leeftijd (sd) | 70,4 (8,1) | 68,5 (9,2) | 73,2 (8,1) | <0,001 |
| Mannen | 71% | 68% | 84% | 0,02 |
| Fitzpatrick huidtype ^a | | | | 0,004 |
| 1 | 34% | 26% | 12% | |
| 2 | 60% | 66% | 79% | |
| 3 | 6% | 9% | 9% | |
| Olsen graad ^b | | | | 0,079 |
| 1 | 68% | 57% | 58% | |
| 2 | 30% | 38% | 32% | |
| 3 | 2% | 6% | 10% | |
| Gemiddeld aantal laesies (sd) | 32,5 (18,4) | 20,2 (16,0) | 22,8 (15,7) | <0,001 |
| Voorafgaande behandeling voor AK | 60% | 43% | 56% | 0,03 |
| cryotherapie | 57% | 38% | 51% | |
| 5-FU | 13% | 7% | 15% | |
| IMI | 3% | 1% | 5% | |
| PDT | 5% | 4% | 5% | |
| ander behandeling | 8% | 4% | 4% | |
| Geschiedenis van plaveiselcelcarcinoom | 14% | 8% | 22% | geen data |
| Cosmetische som score (sd) | 4,47 (2,64) | 4,29 (2,24) | 5,37 (2,74) | 0,005 |
| Kwaliteit van leven | | | | |
| EQ-5D (sd) | 0,85 (0,18) | 0,92 (0,12) | 0,89 (0,15) | 0,008 |
| VAS (sd) | 76,5 (13,2) | 83,2 (11,1) | 78,8 (15,3) | 0,002 |
| Skindex – Totaal (sd) | 19,2 (15,6) | 13,2 (11,5) | 12,0 (9,0) | 0,002 |
| Skindex – Symptomen (sd) | 31,8 (19,1) | 26,7 (18,9) | 25,1 (18,3) | 0,042 |
| Skindex – Emoties (sd) | 23,8 (21,0) | 14,9 (14,0) | 12,8 (10,7) | 0,000 |
| Skindex – Functioneren (sd) | 8,1 (13,8) | 4,0 (9,3) | 3,9 (6,7) | 0,067 |

5-FU = 5-fluorouracil; AK = actinische keratose; IMI = imiquimod; MAL-PDT= fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat; PDT = fotodynamische therapie

^a Fitzpatrick huidtype 1= lichte huid die altijd verbrand en zelden de neiging heeft om bruin te worden; Fitzpatrick huidtype 2 = lichte huid die vaak verbrand en soms de neiging heeft om bruin te worden; Fitzpatrick huidtype 3 = lichte huid die soms verbrand en de neiging heeft om bruin te worden.

^b Olsen graad 1 = beter te voelen dan te zien, maar niet makkelijk te voelen; Olsen graad 2 = makkelijk te voelen en te zien; Olsen graad 3 = dikke laesie, hyperkerotisch en/of zeer duidelijk zichtbaar

Ten opzichte van de klinische onderzoeken (fase III trials) waarin de effectiviteit van methylaminolevulinaat bepaald werd, is het gemiddelde aantal laesies bij aanvang van de studie hoger in het uitkomstenonderzoek (klinische onderzoeken 3-6 laesies versus uitkomstenonderzoek 20-33 laesies). De gemiddelde leeftijd (~70 jaar) en het percentage patiënten met Fitzpatrick huidtype I, II en III (~100%) lijken wel overeen te komen tussen de klinische onderzoeken en het uitkomstenonderzoek.

Conclusie: De WAR is van oordeel dat de verschillen tussen de uitgangswaarden van de behandel-armen in het uitkomstenonderzoek inzichtelijk gepresenteerd zijn door de aanvrager. Verder hadden patiënten die deelnamen aan het uitkomstenonderzoek meer actinische keratoselaesies dan de patiënten die deelnamen aan de klinische onderzoeken.

3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

In de SPC van methylaminolevulinaat staat dat voor de behandeling van actinische keratose één behandelsessie met fotodynamische therapie volstaat. Methylaminolevulinaat crème dient in een dikke

van ongeveer 1 mm op de laesie aangebracht te worden. Het behandelde gebied dient daarna gedurende 3 uur te worden afgedekt met een afsluitend verband. Na het verwijderen van het verband dient het gebied gereinigd te worden met fysiologisch zout. Vervolgens dient het gebied te worden bloot gesteld aan rood licht met een continu spectrum van 570-670 nm en een totale lichtdosis van 75 J/cm² aan het laesieoppervlak. De behandelde laesies dienen na drie maanden te worden geëvalueerd, en indien nodig volgt een tweede behandelsessie. In de SPC is niet gespecificeerd met welke behandeling men herbehandeld dient te worden. In de dagelijkse praktijk wordt men vaak herbehandeld met een andere behandeling dan de behandeling die men als eerste behandeling kreeg.

In het uitkomstenonderzoek werden de patiënten behandeld zoals beschreven in de SPC. Gebruiksgegevens uit het uitkomstenonderzoek toonden echter aan dat de hoeveelheid methylaminolevulinaat die gebruikt werd per centrum verschilde. De gemiddelde hoeveelheid methylaminolevulinaat die gebruikt werd, is voor twee centra in tabel 3 beschreven. Hieruit blijkt dat in de Alysis zorggroep bijna twee keer zoveel methylaminolevulinaat werd gebruikt (0,15 gram versus 0,08 gram per laesie). De aanvrager heeft aangegeven dat het verschil in het aantal grammen verklaard kan worden door een verschil in applicatietechniek. In het UMC St Radboud Nijmegen smeerde een verpleegkundige namelijk de crème een beetje uit voordat de huid werd bedekt. In de Alysis zorggroep werd echter de crème in toefjes op de huid aangebracht waarna deze, door het verband waarmee de huid werd afgedekt, diffuus over de huid werd verspreid.

Tabel 3 Gemiddelde hoeveelheid methylaminolevulinaat in twee van de vier behandelcentra

| | UMC St Radboud Nijmegen | Alysis zorggroep |
|--|------------------------------------|-------------------------|
| Aantal grammen methylaminolevulinaat per patiënt | 2,14 | 5,19 |
| Aantal grammen methylaminolevulinaat per gebied | 0,78 | 2,37 |
| Aantal grammen methylaminolevulinaat per laesie | 0,08 | 0,15 |

Het is onbekend of het verschil in het aantal grammen dat werd gebruikt per laesie heeft geresulteerd in verschillen in de gunstige en ongunstige effecten van de behandeling. Verder is het onbekend of de berekening van het aantal grammen is gebaseerd op basis van de eerste behandeling met methylaminolevulinaat, over een duur van 3 maanden of over de gehele studieperiode (12 maanden). Verder heeft de aanvrager geen informatie gegeven over het aantal grammen dat gebruikt werd tijdens de behandeling met 5-fluorouracil en imiquimod.

Actinische keratose is chronisch recidiverend, drie maanden na de eerste behandelsessie kunnen er bij een patiënt resterende actinische keratose laesies zijn, maar ook nieuwe.

Tabel 4 Percentage patiënten dat een vervolgbehandeling kreeg voor actinische keratose

| | MAL-PDT (n=91) | IMI (n=96) | 5-FU (n=92) |
|------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|
| Herbehandeling voor AK | 82% | 74% | 66% |
| cryotherapie | 78% | 71% | 60% |
| 5-FU | 9% | 3% | 13% |
| IMI | 6% | 14% | 2% |
| MAL-PDT | 12% | 2% | 1% |

5-FU = 5-fluorouracil; AK = actinische keratose; IMI = imiquimod; MAL-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat

De aanvrager heeft inzichtelijk gemaakt hoeveel patiënten een vervolgbehandeling kregen gedurende de follow-up van 12 maanden (tabel 4). Het merendeel van de patiënten kreeg een behandeling met cryotherapie (94%).

Conclusie: De WAR is van mening dat de gegevens over het gebruik van methylaminolevulinaat en vergeleken behandelingen niet inzichtelijk zijn gepresenteerd. Het is bijvoorbeeld onduidelijk hoeveel grammen methylaminolevulinaat een patiënt gemiddeld kreeg gedurende de eerste drie en twaalf studiem maanden. Daarbij ontbreken deze gegevens ook voor imiquimod en 5-fluorouracil.

3.c. Klinische effectiviteit

De klinische effectiviteit van methylaminolevulinaat is in het uitkomstenonderzoek bepaald op basis van het percentage patiënten met complete respons na 3 en 12 maanden. Van de patiënten die werden behandeld met fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat was bij 26% sprake van complete respons na 3 maanden behandelen en bij 21% sprake van complete respons na 12 maanden behandelen (tabel 5). Van de patiënten die werden behandeld met imiquimod was bij 34% sprake van een complete respons na 3 maanden behandelen en bij 36% sprake van een complete respons na 12 maanden behandelen. Van de patiënten die werden behandeld met 5-fluorouracil was bij 54% sprake van complete respons na 3 maanden behandelen en bij 41% sprake van complete respons na 12 maanden behandelen. Het percentage patiënten met complete respons lijkt vergelijkbaar of lager voor methylaminolevulinaat ten opzichte van imiquimod en 5-fluorouracil. Echter, doordat de aanvrager complete response samen met partiële respons heeft geanalyseerd, is het niet mogelijk om te bepalen of er statistisch significante verschillen zijn in het percentage patiënten met complete respons. Verder lijkt de effectiviteit van methylaminolevulinaat in de dagelijkse praktijk lager te zijn dan die werd gemeten in de klinische onderzoeken. In de klinische onderzoeken lag de range van het percentage patiënten met complete laesies respons namelijk tussen de 64% en 82%⁴. Er zijn aanwijzingen dat dit verschil verklaard kan worden doordat patiënten in het Nederlandse uitkomstenonderzoek meer actinische keratoselaesies hadden (range: gemiddeld aantal laesies 20-33) dan in de klinische studies (range: gemiddeld aantal laesies 3-6). De resultaten van de cosmetische totale score zijn niet interpreteerbaar, omdat de uitleg over het puntensysteem ontbreekt. Daarbij is het (op dit moment) onbekend hoe groot het verschil moet zijn om te kunnen worden geclassificeerd als een klinisch relevant verschil. Verder zijn er door de aanvrager analyses gedaan waarin gecorrigeerd werd voor verschillen in baseline gegevens. In dit model werden alle variabelen die een effect hadden op de uitkomstmaat geselecteerd.

Tabel 5. Klinische effecten van methylaminolevulinaat bij patiënten met actinische keratose vergeleken met imiquimod en 5-fluorouracil

| | uitkomsten studie | | | Verskil IMIQ versus MAL-PDT | Verskil 5-FU versus MAL-PDT |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | MAL-PDT (n=93) | IMIQ (n=100) | 5-FU (n=96) | | |
| % patiënten met complete respons ^a | | | | | |
| 3 maanden na de eerste behandeldag | 26% ^b | 34% ^c | 54% ^d | - 8% [†] | -28% [†] |
| 12 maanden na de eerste behandeldag | 21% ^e | 36% ^f | 41% ^g | -15% [†] | -20% [†] |
| cosmetische totale score | | | | | |
| uitgangswaarde | 4,47 ^h | 4,29 ⁱ | 5,37 ^j | | |
| 3 maanden na de eerste behandeldag | 7,87 ^k | 4,14 ^l | 3,87 ^m | geen data | geen data |
| 12 maanden na de eerste behandeldag | 8,40 ⁿ | 3,72 ^k | 4,44 ^o | geen data | geen data |

5-FU = 5-fluorouracil; IMIQ = imiquimod; MAL-PDT = fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat

[†] Ongecorrigeerde en gecorrigeerde p-waarde ontbreken voor deze uitkomstmaat

^a Bij complete respons is de omvang van de laesie met 100% verminderd.

^b 93 patiënten

^g 99 patiënten

^l 91 patiënten

^c 100 patiënten

^h 104 patiënten

^m 87 patiënten

^d 96 patiënten

ⁱ 106 patiënten

ⁿ 85 patiënten

^e 92 patiënten

^j 110 patiënten

^o 80 patiënten

^f 97 patiënten

^k 84 patiënten

Verder is de veiligheid van een behandeling met methylaminolevulinaat en die met zowel imiquimod als 5-fluorouracil bestudeerd. Patiënten die met imiquimod behandeld werden, melden vaker ongunstige effecten van de behandeling dan patiënten die behandeld werden met methylaminolevulinaat of 5-fluorouracil (33% van de patiënten versus 8% en 5%). De ongunstige effecten die voornamelijk werden gemeld tijdens de behandeling met imiquimod waren huidreacties en griepachtige symptomen. Over het algemeen werden de ongunstige effecten geclassificeerd als mild tot matig. Het is mogelijk dat patiënten vaker een ongunstig effect met imiquimod melden, omdat een gedeelte van de patiënten vlak voor het controlebezoek na 3 maanden werden herbehandeld met imiquimod.

In totaal, stopten met de behandeling 1 patiënt die met methylaminolevulinaat behandeld werd, 4 patiënten die met imiquimod behandeld werden en 1 patiënt die met 5-fluorouracil behandeld werd vanwege ongunstige effecten.

Conclusie: De behandelingen met methylaminolevulinaat, imiquimod en 5-fluorouracil lijken effectief. Door knelpunten in de studieopzet en de statistische analyse, is de klinische effectiviteit van methylaminolevulinaat moeilijk te vergelijken met alternatieven en hierdoor kan er niet worden aangetoond dat methylaminolevulinaat een beter behandelresultaat geeft dan imiquimod en 5-fluorouracil. Daarbij kunnen alleen de resultaten van de ongecorrigeerde analyses vergeleken worden met de resultaten van de klinische onderzoeken. Op basis van de beschikbare gegevens lijkt de effectiviteit van methylaminolevulinaat in de dagelijkse praktijk minder goed dan die in de klinische studies en wordt de behandeling toegepast bij een zwaarder aangedane populatie.

3.d. Kwaliteit van leven

Om de invloed van behandeling van actinische keratose op kwaliteit van leven te achterhalen werd door de aanvrager de Visual Analogue Scale (VAS), de EQ-5D en de ziektespecifieke Skindex-29 gemeten op baseline, na 3 maanden behandeling en na 12 maanden behandeling (zie tabel 6). De ervaren gezondheidstoestand (VAS) na 3 maanden behandeling bleek afhankelijk van de VAS op baseline, aantal co-morbiditeiten en eerdere behandelingen. De VAS na 12 maanden behandeling bleek afhankelijk van de VAS op baseline en het aantal co-morbiditeiten. Er werden geen verschillen gevonden in VAS score op basis van type behandeling. Uit logistische regressie analyses bleek dat er geen verschil in EQ-5D waarden was tussen de drie groepen ($p=0,43$). De EQ-5D scores zijn ook sterk afhankelijk van de scores op baseline, geslacht, VAS score op baseline en eerdere behandelingen. Als gecorrigeerd wordt voor al deze factoren blijken de drie groepen nog steeds niet verschillend ($p=0,41$). Overall zijn er dus geen significante verschillen gevonden in kwaliteit van leven resultaten tussen de drie behandelgroepen voor actinische keratose.

Hogere scores op de Skindex-29 betekenen een slechtere (ziektespecifieke) kwaliteit van leven. De Skindex-29 scores na 12 maanden behandeling leken sterk afhankelijk van de score op baseline en van volgende behandelingen. Patiënten zonder vervolgbehandelingen lieten lagere Skindex-scores zien en dus een betere kwaliteit van leven. MAL-PDT liet de beste effecten zien op ziektespecifieke kwaliteit van leven maar er bleek geen significant verschil tussen de groepen.

Tabel 6 Resultaten kwaliteit van leven door behandeling met methylaminolevulinaat bij Nederlandse patiënten met actinische keratose vergeleken met imiquimod en 5-FU crème direct uit het uitkomstenonderzoek (zonder baseline correcties)

| | MAL-PDT | Imiquimod | 5-FU crème | P-waarde (overall) |
|---|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| VAS (sd) op baseline | 76,5 (13,2) N=93 | 83,2 (11,1) N=98 | 78,8 (15,3) N=102 | 0,002 |
| VAS (sd) na 3 maanden behandeling | 77,2 (14,8) N=80 | 81,8 (11,1) N=88 | 79,9 (13,6) N=84 | 0,171 |
| VAS (sd) na 12 maanden behandeling | 76,5 (14,3) N=85 | 82,9 (11,6) N=82 | 78,7 (14,5) N=79 | 0,016 |
| EQ-5D (sd) op baseline | 0,85 (0,18) N=94 | 0,92 (0,12) N=99 | 0,89 (0,15) N=105 | 0,008 |
| EQ-5D (sd) na 3 maanden behandeling | 0,84 (0,19) N=83 | 0,90 (0,17) N=90 | 0,92 (0,12) N=87 | 0,007 |
| EQ-5D (sd) na 12 maanden behandeling | 0,86 (0,17) N=85 | 0,89 (0,17) N=82 | 0,87 (0,18) N=80 | 0,189 |
| Skindex-29 (sd) op baseline | 19,2 (15,6) N=96 | 13,2 (11,5) N=100 | 12,0 (9,0) N=106 | 0,002 |
| Skindex-29 (sd) na 3 maanden behandeling | 14,5 (16,0) N=84 | 13,7 (13,3) N=91 | 10,3 (10,1) N=87 | 0,148 |
| Skindex-29 (sd) na 12 maanden behandeling | 13,5 (12,0) N=85 | 10,3 (9,6) N=84 | 7,7 (8,3) N=80 | 0,002 |

Conclusie: Door beperkingen in de studieopzet zijn de drie behandelingen moeilijk met elkaar te vergelijken. Zover de analyses dat toelaten, lijkt de kwaliteit van leven na behandeling met MAL-PDT, imiquimod en 5-FU crème niet te verschillen op basis van de gegevens zoals gepresenteerd in het uitkomstenonderzoek. Dat geldt zowel voor de generieke kwaliteit van leven uitkomsten (EQ-5D) als de meer sensitieve ziektespecifieke uitkomstmaten (Skindex-29).

3.e. Kosten

In tabel 7 staat het gemiddelde zorggebruik en dagen werkverzuim per patiënt voor de drie behandelgroepen zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek. Het gemiddeld zorggebruik per patiënt verschilt vrijwel niet tussen de drie groepen, behalve het gemiddeld gebruik van methylaminolevulinaat

en het aantal MAL-PDT ziekenhuisbezoeken wat significant hoger is in de fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat (MAL-PDT) groep. Voor imiquimod en 5-FU crème is geen behandeling in het ziekenhuis noodzakelijk, want deze middelen kunnen thuis gebruikt worden. In tabel 8 staan de kosten per patiënt weergegeven per behandeling. Deze kosten zijn gebaseerd op het zorggebruik zoals gepresenteerd in tabel 7 en de kostprijzen zoals weergegeven in tabel 11. De totale kosten per patiënt per jaar zijn significant hoger bij behandeling met MAL-PDT dan met imiquimod of 5-FU crème. Dit verschil in kosten wordt voornamelijk veroorzaakt door kosten van dagopname in het ziekenhuis en de prijs van methylaminolevulinaat (MAL).

Tabel 7 Zorggebruik en ziekteverzuim van methylaminolevulinaat behandeling bij Nederlandse patiënten met actinische keratose vergeleken met imiquimod en 5-FU crème uit het uitkomstenonderzoek.

Gemiddelde±sd (range)

| | MAL-PDT (n=104) | Imiquimod (n=106) | 5-FU crème (n=110) | P-waarde |
|--|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Gemiddeld aantal consultaties vóór start behandeling | 1,74±0,68 (0-3) | 1,55±0,55 (1-3) | 1,61±0,61 (0-3) | 0,041 |
| Gemiddeld aantal diagnostische biopsies | 0,06±0,23 (0-1) | 0,11±0,46 (0-4) | 0,09±0,32 (0-2) | 0,705 |
| Totaal aantal biopsies | 0,15±0,60 (0-5) | 0,08±0,39 (0-3) | 0,14±0,45 (0-2) | 0,365 |
| Gebruik van Metvix (mg) | 2,98±2,64 (0-15) | 0,10±0,73 (0-6,17) | 0,00 | 0,000 |
| Mal-PDT behandeling: | | | | |
| - Incubatietijd (uren) | 3 | 3 | 3 | SmPC |
| - Behandelduur (minuten) | 8,26 | 8,26 | 8,26 | |
| MAL-PDT bezoeken ziekenhuis (dagbehandeling) | 2,12±1,24 (0-6) | 0,07±0,40 (0-3) | 0,02±0,14 (0-1) | 0,000 |
| Totaal aantal polikliniekbezoeken | 6,08±1,8 (3-12) | 6,31±1,67 (2-12) | 6,36±1,92 (3-12) | 0,515 |
| Aantal dagen werkverzuim | ? | ? | ? | |

Tabel 8. Gemiddelde kosten (in 2011 €) van methylaminolevulinaat behandeling bij Nederlandse patiënten met actinische keratose vergeleken met imiquimod en 5-FU crème uit het uitkomstenonderzoek per patiënt per jaar. Gemiddelde ± sd (min-max)

| | MAL-PDT (n=104) | Imiquimod (n=106) | 5-FU crème (n=110) | P-waarde |
|---------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Polikliniekbezoeken | 754±276 (199-1604) | 628±260 (256-1203) | 591±261 (199-1337) | 0,000 |
| Reiskosten | 49±13 (24-???) | 38±11 (12-72) | 38±12 (18-72) | 0,000 |
| Biopties | 23±10 (0-782) | 12±61 (0-469) | 22±70 (0-313) | 0,365 |
| Behandeling | 984±540 (0-2704) | 100±46 (60-238) | 41±0 (41-41) | 0,000 |
| Gelijktijdige behandeling | 5±11 (0-48) | 2±5 (0-24) | 3±4 (0-25) | 0,426 |
| Opvolgende behandeling | 181±242 (0-1432) | 131±23 (0-1550) | 80±101 (0-539) | 0,000 |
| Totaal | 2.005 ± 738 (558- 4218) | 921 ± 438 (354-3399) | 777 ± 333 (331-1941) | 0,000 |

Discussie:

In het patiëntendagboek is aan de patiënten ook gevraagd hoeveel dagen ze verzuimd hebben van werk, en of er informele zorg is verleend. Dit laatste aspect wordt door de aanvrager niet aangehaald, evenals de gemaakte reiskosten. De aanvrager geeft verder aan dat ze niet verwachten dat patiënten meer werk verzuimen vanwege soort behandeling. Zij baseren zich daarbij op de data verzameld uit het uitkomstenonderzoek waarbij ze de dagen afwezig van werk op baseline vergelijken met dagen werkverzuim na 3 maanden en 12 maanden behandeling. Dit is echter niet af te leiden uit de data zoals gepresenteerd. Het is niet duidelijk wat er in de tabellen over productiviteitsverlies precies gepresenteerd wordt en er is geen data over aantal dagen werkverzuim terug te vinden in de appendix met resultaten uitkomstenonderzoek.

Conclusie:

De WAR kan zich niet vinden in de presentatie van zorggebruik en kosten omdat er meer duidelijkheid gegeven had moeten worden over het gemiddeld aantal dagen werkverzuim, de reiskosten en de kosten die gepaard gaan met informele zorgverlening.

3.f. Eindconclusie resultaten uitkomstenonderzoek

De WAR is van oordeel dat de verschillen tussen de uitgangswaarden van de behandelarmen in het uitkomstenonderzoek inzichtelijk gepresenteerd zijn door de aanvrager. Verder hadden patiënten die deelnamen aan het uitkomstenonderzoek meer actinische keratoselaesies dan de patiënten die deelnamen aan de klinische studies. De behandelingen met methylaminolevulinaat, imiquimod en 5-fluorouracil lijken effectief. Echter, door knelpunten in de studieopzet en de statistische analyse, is de klinische effectiviteit van methylaminolevulinaat moeilijk te vergelijken met alternatieven en hierdoor kan er niet worden aangetoond dat methylaminolevulinaat een beter behandelresultaat geeft dan imiquimod en 5-fluorouracil. De WAR kan zich vinden in de conclusies die worden getrokken over de kwaliteit van leven na behandeling met MAL-PDT, imiquimod en 5-FU crème op basis van het uitkomstenonderzoek, echter hierbij zal ook het probleem van studieopzet een rol spelen. Verder kan de WAR zich niet vinden in de presentatie van zorggebruik en kosten omdat er meer duidelijkheid gegeven had moeten worden over het gemiddeld aantal dagen werkverzuim, de reiskosten en de kosten die gepaard gaan met informele zorgverlening.

4. Methoden kosteneffectiviteitsanalyse

4.a. Analyse techniek

De farmaco-economische evaluatie van de aanvrager betreft een kostenutiliteitsanalyse. Deze analysetechniek komt overeen met wat op T=0 met de CFH is overeengekomen.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gebruikte analysetechniek.

4.b. Studieperspectief

De aanvrager geeft aan in de base-case analyse uit te gaan van het maatschappelijk perspectief. De analyse betreft echter een gezondheidszorg perspectief omdat alleen de directe medische kosten gerelateerd aan de behandeling van actinische keratose meegenomen zijn. Kosten door productiviteitsverlies worden niet meegenomen omdat er volgens de aanvrager geen verschil is gebleken in productiviteitsverlies tussen de drie behandelingen. Directe niet-medische kosten zoals reiskosten en informele zorgkosten worden eveneens buiten beschouwing gelaten.

Conclusie:

De WAR kan zich niet vinden in het gebruikte perspectief, omdat er geen maatschappelijk perspectief is gehandhaafd.

4.c. Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandelingen zijn gelijk aan die zoals beschreven in het uitkomstenonderzoek (in §2.d).

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandelingen.

4.d. Tijdshorizon

In de base-case analyse van de aanvrager wordt uitgegaan van een tijdshorizon van 1 jaar, dit is in overeenstemming met de studie en het model van Caecelbergh et al. waarop het T=0 model is gebaseerd.^{2,5} Na een jaar kunnen zich echter nieuwe laesies voordoen die opnieuw behandeld moeten worden en onbehandelde laesies kunnen uiteindelijk leiden tot progressie naar een plaveiselcelcarcinoom.

De aanvrager geeft aan dat er weinig bekend is over het risico op terugkerende laesies en de kans op plaveiselcelcarcinoom. Daarom zijn lange termijn gevolgen buiten beschouwing gelaten.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in een tijdshorizon van 1 jaar.

4.e. Studiepopulatie

De studiepopulatie is gelijk aan die van het uitkomstenonderzoek en staat beschreven in §2.c.

Discussie:

Volgens de mening van de domeingroep dermatologie van de beroepsgroep komt de studiepopulatie qua kenmerken niet overeen met de dagelijkse klinische praktijk, ondanks dat patiënten uit perifere en academische ziekenhuizen zijn geïnccludeerd. Volgens hen heeft de patiëntenpopulatie in het uitkomstenonderzoek gemiddeld meer laesies en meer voorafgaande behandelingen gehad voor actinische keratose dan de gemiddelde patiënt in de dagelijkse praktijk. Kenmerken zoals leeftijd, geslacht, huidtype en het percentage patiënten met een geschiedenis van plaveiselcelcarcinoom lijken wel redelijk overeen te komen.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de patiëntenpopulatie die is gebruikt voor de kosteneffectiviteitsanalyse want deze komt overeen met de indicatie waarvoor een therapeutische gelijke waarde wordt vastgesteld in het FT rapport. De studiepopulatie blijkt echter niet op alle kenmerken een representatieve weerspiegeling van de Nederlandse klinische praktijk en hier dient rekening mee te worden gehouden in de interpretatie van de kosteneffectiviteitresultaten.

4.f. Uitkomstmaten

In de base-case analyse zijn de primaire uitkomstmaten: complete respons na 3 maanden en na 12 maanden behandeling, cosmetisch resultaat na 3 maanden en na 12 maanden behandeling, kwaliteit van leven na 3 maanden en na 12 maanden behandeling en de kosten van de verschillende behandelopties over de tijd.

Effectiviteit

In het uitkomstenonderzoek zijn gegevens verzameld over laesie respons en cosmetisch resultaat. Laesie respons werd gedefinieerd als complete respons (100% reductie), partiële respons (> 75% reductie, 25-75% reductie) of geen respons. Het cosmetische resultaat werd op een 4-puntschaal gerapporteerd (1=excellentⁱⁱⁱ, 2=goed^{iv}, 3=matig^v en 4=slecht^{vi}) over de totale groep patiënten. Bij een score van 3 of 4 trad er littekenvorming op. Op basis van deze gegevens worden de patiënten in de volgende vier groepen ingedeeld:

- Complete respons en excellent cosmetisch resultaat (LR+ CO+)
- Complete respons en geen excellent cosmetisch resultaat (LR+ CO-)
- Geen complete respons maar excellent cosmetisch resultaat (LR- CO+)
- Geen complete respons en geen excellent cosmetisch resultaat (LR- CO-)

Patiënten met meerdere laesies werden altijd ingedeeld in de minst goede groep. Omdat het model een tijdshorizon heeft van slechts 1 jaar worden geen overlevingscijfers meegenomen in het model en wordt dus alleen gekeken naar complete respons, cosmetisch resultaat en de daarmee gepaard gaande kwaliteit van leven.

Tabel 9. Aantal patiënten met complete laesie respons en/of excellent cosmetisch resultaat

| | Aantal patiënten na 3 maanden | Aantal patiënten na 12 maanden |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Complete responder en excellent cosmetisch resultaat | 81 (29%) | 65 (23%) |
| Complete responder en geen excellent cosmetisch resultaat | 28 (10%) | 26 (9%) |
| Geen complete responder en excellent cosmetisch resultaat | 77 (27%) | 81 (29%) |
| Geen complete responder en geen excellent cosmetisch resultaat | 97 (34%) | 106 (38%) |

ⁱⁱⁱ Excellent = geen littekenvorming, atrofie of verharding en het niet of in geringe mate optreden van roodheid of verandering van de pigmentatie vergeleken met de aangrenzende huid.

^{iv} Goed = geen littekenvorming, atrofie of verharding, maar gemiddelde roodheid of verandering in pigmentatie met de aangrenzende huid.

^v Matig = optreden van lichte mate van littekenvorming, atrofie of verharding.

^{vi} Slecht = excessieve littekenvorming, atrofie of verharding.

Utiliteiten

Kwaliteit van leven is door de aanvrager gemeten in het uitkomstenonderzoek met behulp van de EQ-5D vragenlijst op baseline, na 3 maanden behandeling en na 12 maanden behandeling (zie tabel 6). De EQ-5D resultaten zijn vervolgens omgezet naar utiliteiten met behulp van de Nederlandse scoringsfunctie van Lamers et al.⁶ Zoals te zien is in tabel 6 verschillen de utiliteiten per groep op baseline. Om rekening te houden met baseline verschillen werden QALY winsten berekend. Met deze QALY winsten werd in het model verder gerekend. In tabel 10 staan de gemiddelde utiliteiten en de QALY winsten per gezondheidstoestand. Op basis van de gemiddelde utiliteiten (tabel 10) werden met de Area Under the Curve methode de QALY winsten berekend. Voor de toestand LR+ CO+ ging dat bijvoorbeeld als volgt:

- Het gemiddelde van baseline en 3 maanden: $(0,8629+0,8761)/2 = 0,8695$
- Het gemiddelde voor de laatste 9 maanden: $(0,8761+0,8456)/2 = 0,8609$
- Het gewogen gemiddelde: $3/12*0,8695+9/12*0,8609 = 0,8630$
- Gezondheidswinst: $0,8630-0,8629 \approx 0,0002$

Tabel 10. Gemiddelde utiliteiten en QALY winsten per gezondheidstoestand

| | Baseline | 3 maanden | 12 maanden | QALY winst (sd) |
|---------|-----------------|------------------|-------------------|------------------------|
| LR+ CO+ | 0,8629 | 0,8761 | 0,8456 | 0,0002 (0,1606) |
| LR+ CO- | 0,8810 | 0,8881 | 0,8990 | 0,0103 (0,1217) |
| LR- CO+ | 0,8944 | 0,8973 | 0,8830 | -0,0028 (0,1343) |
| LR- CO- | 0,9059 | 0,8974 | 0,8955 | -0,0082 (0,0856) |

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gepresenteerde uitkomstmaten die gebruikt zijn als input voor het model.

4.g. Kosten

In de analyse zijn de directe medische kosten (opnames, polikliniekbezoeken etc.) meegenomen. Directe niet-medische kosten (reiskosten, mantelzorg etc.) en indirecte niet-medische kosten (productiviteitsverlies) zijn niet meegenomen, omdat volgens de aanvrager kan worden aangenomen dat er geen verschil is in productiviteitsverlies tussen de verschillende behandelopties. Zij baseren dit op de resultaten uit hun eigen uitkomstenonderzoek. Daarnaast beargumenteert de aanvrager deze keuze op basis van een studie van Morris et al. over kosten van huidkanker in Engeland.⁷ Uit deze studie blijkt dat bij patiënten met huidkanker de kosten door productiviteitsverlies te verwaarlozen zijn in verhouding tot de totale kosten. De vraag is echter of dit ook zal gelden voor de Nederlandse populatie.

Al het zorggebruik werd gemeten in het uitkomstenonderzoek en is in hoofdstuk 3 al besproken. De kostprijzen zijn zoveel mogelijk gebaseerd op de Nederlandse kostenhandleiding.

Uit het zorggebruik uit het uitkomstenonderzoek (zoals beschreven in paragraaf 3.e) en de kostprijzen (zoals beschreven in tabel 11), zijn de kosten berekend die zijn gebruikt in het model. Deze kosten staan beschreven in tabel 8 van paragraaf 3e.

Tabel 11. Overzicht van kostprijzen zoals gebruikt in het model (2011 €)

| | Beschrijving meting | Kostprijs | Bronnen |
|---|---|--|--|
| Algemeen | | | |
| Polikliniekbezoek dermatologie academisch zh | CRF op baseline (M0), 3 maanden (M3), 6 maanden (M6) en 12 maanden (M12) | € 133,70 | Uitkomstenonderzoek Kostenhandleiding |
| Polikliniekbezoek dermatologie algemeen zh | CRF op M0, M3, M6 en M12 | € 66,33 | Uitkomstenonderzoek Kostenhandleiding |
| Algemene kosten fotodynamische therapie PDT (per bezoek) | | | |
| Dagopname | Aantal sessies PDT gemeten in CRF op M0, M3, M6, M12 | € 260,15 | Uitkomstenonderzoek Kostenhandleiding |
| Kosten van arts-assistent tijdens fotodynamische therapie (PDT) | In academische ziekenhuizen is er altijd een arts in opleiding aanwezig in spoedgevallen of bij vragen van de verpleegkundige. 10 minuten | €5,08 | Aanname en Kostenhandleiding |
| Kosten dermatoloog (supervisor) tijdens PDT | Er is altijd een dermatoloog (supervisor) aanwezig tijdens de PDT bij spoedgevallen en bij vragen van de arts in opleiding of verpleegkundige. 10 minuten | Academisch: €17,80 Algemeen: €17,96 | Aanname en kostenhandleiding |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Kosten verpleegkundige | PDT wordt uitgevoerd door een getrainde verpleegkundige gedurende 1 uur | Academisch: €31,61 Algemeen: €27,72 | Kostenhandleiding |
| Medische producten gebruikt tijdens PDT | Alle medische producten tijdens PDT werden geregistreerd (zoals handschoenen, verband, aluminium folie). Prijzen werden geregistreerd en er werd een gemiddelde berekend (max.€ 1,23-min €0,01) | €1 | Berekening op basis van kostprijzen |
| 5% salicylic acid petrolatum | Voorbehandeling voor PDT bij alle actinische keratose AK patiënten | €2,34 | Kostenhandleiding |
| Methylaminolevulinaat (MAL) | Per 2 gram. De hoeveelheid MAL is berekend per patiënt gedurende PDT. | €272,19 | Gegevens van interne ziekenhuisapothek |
| 5-FU crème actinische keratose | | | |
| 5-FU crème | 40 gram, standaard verpakking. Genoeg voor een AK patiënt, 2 keer per dag voor 4 weken. | €41,14 | CVZ medicijnkosten |
| Imiquimod | | | |
| Imiquimod | 12 zakjes. Genoeg voor één AK veld. Voor totale kosten vermenigvuldigen met aantal velden. | €59,59 | CVZ medicijnkosten |
| Cryotherapie | | | |
| Cryotherapie | Het gebruik van liquide stikstof door een dermatoloog in opleiding tijdens een bezoek aan de polikliniek. Gemeten in het CRF op M3, M6 en M12 (bij vervolgbehandeling). | €56,34 | Afdeling Dermatologie UMCN (economische evaluatie) |
| Biopsie | | | |
| Uitvoering biopsie | Medische apparatuur en de dermatoloog (in opleiding) die de biopsie uitvoert. Gemeten in CRF op M0, M3, M6 en M12 | €56,34 | Afdeling Dermatologie UMCN (economische evaluatie) |
| Patholoog | Proces en diagnose | €100 | Afdeling Dermatologie UMCN (economische evaluatie) |
| CO2-laser AK | | | |
| CO2-laser | Laser behandeling met CO2 laser. Kosten van laser apparaat, medische tools, personeel en ziekenhuiskosten. Twee patiënten uit Alysis ziekenhuis werden met laser behandeld. | €500 | Afdeling Dermatologie Alysis (economische evaluatie) |
| Algemene kosten opvolgende behandeling | | | |
| Opvolgende behandelingen voor actinische keratose waren 5-FU crème, imiquimod, PDT, en cryotherapie. Deze kosten zijn hiervoor al allemaal beschreven | | | |
| Overige kosten | Gebaseerd op standaard verpakkingen: Differin gel €13,74, curretage €1,23, 5% salicylic acid €2,26, tretinoïne crème €1,23, Diclofenac gel €11,56. het gemiddelde van alle kosten is berekend. Gemeten in het CRF op M3, M6 en M12. | €6 | CVZ medicijnkosten en afdeling dermatologie UMCN, economische evaluatie (kosten curretage) |
| Algemene kosten gelijktijdige behandeling | | | |
| Alle behandelingen werden geïdentificeerd en de gemiddelde kosten voor elke klasse werden als volgt berekend: 1. de kosten per medicijn werden berekend door de gemiddelde kosten van de minimum en maximum prijzen zoals vermeld in het CVZ medicijnen kostenoverzicht, 2. vervolgens werden de gemiddelde kosten per klasse berekend. Het soort medicijn werd geregistreerd in het CRF op M3 en M12. | | | |

| | | | |
|--|--|---|---|
| Niet specifiek oppervlakte behandeling | Vaseline lanette cr. €5, Cetomacrogol cr. €2,30, Lanette cr. €4,6, Koelzalf €10,80, Duratears €2,67 | €5,07 | CVZ medicijnkosten |
| Corticosteroiden topical | Triamcinolon cr. €3,54, Emovate cr. €3,54, Dermovate cr. €3,45 | €3,51 | CVZ medicijnkosten |
| Antibiotica topical | Fucidine cr. €6,60, Flammazine €2,80, Chloorhexidine €5,97, Metronidazol €8,08, Erytromycine €4,86, Betadine €14,75 | €7,18 | CVZ medicijnkosten |
| Antibiotica oraal | Klacide €5,19, Augmentin €15,47, Floxapen €5,25 | €8,64 | CVZ medicijnkosten |
| Antimycotica | Ketoconazol | €5,49 | CVZ medicijnkosten |
| Keratolytische behandeling | Calmurid €6,55, Ureum €8,62 | €7,59 | CVZ medicijnkosten |
| Overig | Biatain ibu €28,44, Dermatix €39,95, Elastogel €48,95 | €39,11 | CVZ medicijnkosten en interne ziekenhuisapotheek |
| Aktilite lamp | | | |
| Aktilite | De kosten per behandeling werden als volgt berekend: aanschafprijs €10.000, levensduur 10 jaar, gemiddeld aantal MAL-PDT behandelingen: 467, afschrijving 10 jaar, rentepercentage 4,5%, annuïteitenfactor 7,913 | €2,71 per patiënt per bezoek voor behandeling | Kostenhandleiding, Dermatologie afdeling UMCN en AHA, economische evaluatie. |
| Reiskosten | | | |
| | Reiskosten patiënt zijn als volgt berekend: gemiddelde afstand huishouden tot ziekenhuis 7 km., prijs (auto en OV) per km. €0,21, parkeerkosten per polikliniekbezoek €3,11 | | Kostenhandleiding |

Discussie:

Het is onduidelijk welke kosten de aanvrager in het model heeft gebruikt voor vervolgbehandelingen. Zoals beschreven in tabel 8 van paragraaf 3.e bedragen deze kosten per patiënt voor MAL-PDT, imiquimod en FU-crème achtereenvolgens €181, €131 en €80. In het model zijn echter de volgende bedragen gebruikt: €219, €175 en €131.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de kosten die als input zijn gebruikt voor het model, maar het blijft onduidelijk welke bedragen zijn gebruikt in het model.

4.h. Discontering

Er heeft geen discontering plaatsgevonden omdat de tijdshorizon van het model niet langer dan 1 jaar bedraagt.

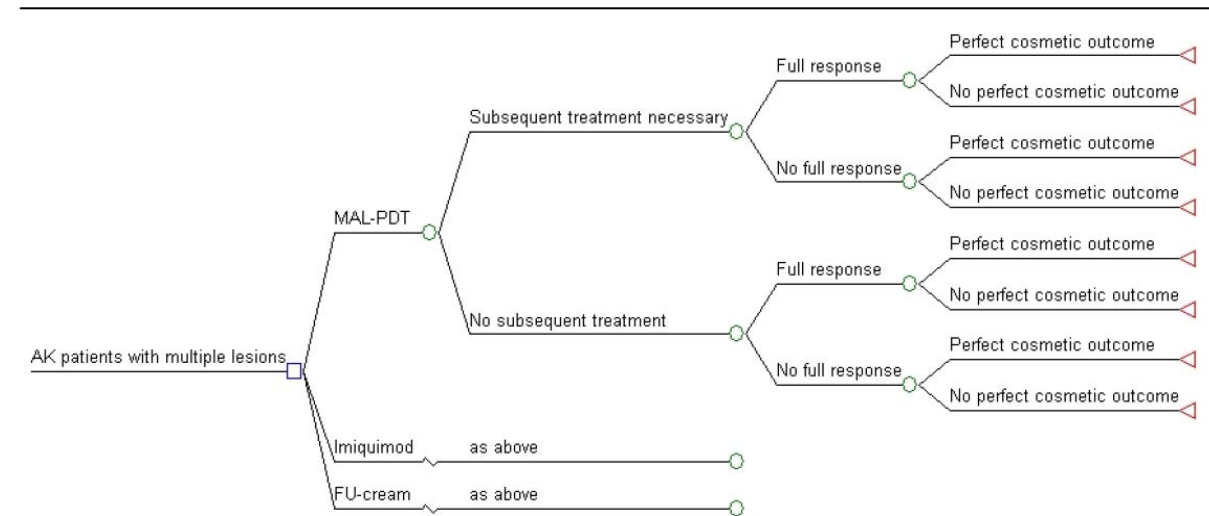
4.i. Modelstructuur

Het model betreft een beslismodel gebaseerd op het (Belgische) model van Caeckelberg et al.⁵ Het model is gebouwd in TreeAge Pro 2009. Per behandelarm (MAL-PDT, imiquimod of 5-FU crème) wordt allereerst onderscheid gemaakt in patiënten die wel of geen aanvullende behandeling hebben gehad. Vervolgens worden patiënten verdeeld naar volledige laesie respons of geen volledige laesie respons. Ten slotte worden deze behandelresultaten verdeeld naar excellent of niet-excellent cosmetisch resultaat. In figuur 1 staat het model grafisch weergegeven. Per type behandeling worden dus de volgende paden onderscheiden:

- Laesie respons en excellent cosmetisch resultaat
- Laesie respons en non-excellent cosmetisch resultaat

- Geen laesie respons en excellent cosmetisch resultaat
- Geen laesie respons en non-excellent cosmetisch resultaat

De belangrijkste effectparameter in het model is het effect op kwaliteit van leven, weergegeven als QALY winst, en geschat door de area under the curve methode ten opzichte van de baseline utiliteit. Additionele effectparameters zijn complete responders en excellent cosmetisch resultaat.



Figuur 1 Grafische weergave modelstructuur

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in het model dat gebruikt is voor het bepalen van de kosteneffectiviteit van MAL-PDT bij actinische keratose. De vraag die hier wel gesteld kan worden is waarom er überhaupt voor een modelmatige aanpak is gekozen. Dit omdat de tijdshorizon slechts 12 maanden is en deze data gewoon direct beschikbaar is.

4.j. Inputparameters

Alle overgangskansen zijn gebaseerd op het uitkomstenonderzoek. Logistische regressieanalyses werden door de aanvrager uitgevoerd om te corrigeren voor verschil in twee baselinekenmerken die van invloed kunnen zijn op effectiviteit van behandeling: aantal laesies (gem. 25) en cosmetische somscore (gem. 9). Deze twee parameters werden meegenomen als onafhankelijke variabele in de regressie analyses. In tabel 12 staan de gebruikte overgangskansen van het model weergegeven. De gebruikte utiliteiten en kosten zijn al in eerdere paragrafen weergegeven.

Tabel 12. Inputparameters (Bron: uitkomstenonderzoek)

| Parameter | Waarde (95%BI of range) |
|--|-------------------------|
| <i>Kans op vervolgbehandeling</i> | |
| MAL-PDT | 0,803 (0,694-0,881) |
| Imiquimod | 0,837 (0,747- 0,901) |
| FU- crème | 0,747 (0,639- 0,833) |
| <i>Kans op volledige respons</i> | |
| MAL-PDT en vervolgbehandeling | 0,152 (0,084-0,261) |
| MAL-PDT en geen vervolgbehandeling | 0,551 (0,354-0,737) |
| Imiquimod en vervolgbehandeling | 0,136 (0,078-0,227) |
| Imiquimod en geen vervolgbehandeling | 0,518 (0,331-0,704) |
| FU-crème en vervolgbehandeling | 0,169 (0,099-0,278) |
| FU-crème en geen vervolgbehandeling | 0,583 (0,400-0,749) |
| <i>Kans op perfecte cosmetische uitkomst MAL-PDT</i> | |
| Vervolgbehandeling en volledige respons | 0,772 (0,611-0,879) |
| Vervolgbehandeling en geen volledige respons | 0,707 (0,583-0,807) |
| Geen vervolgbehandeling en wel volledige respons | 0,858 (0,732-0,930) |
| Geen vervolgbehandeling en geen volledige respons | 0,811 (0,648-0,909) |
| <i>Kans op perfecte cosmetische uitkomst Imiquimod</i> | |
| Vervolgbehandeling en volledige respons | 0,638 (0,465-0,782) |
| Vervolgbehandeling en geen volledige respons | 0,557 (0,439-0,668) |
| Geen vervolgbehandeling en wel volledige respons | 0,759 (0,560-0,869) |
| Geen vervolgbehandeling en geen volledige respons | 0,691 (0,500-0,834) |
| <i>Kans op perfecte cosmetische uitkomst FU-crème</i> | |
| Vervolgbehandeling en volledige respons | 0,498 (0,330-0,668) |
| Vervolgbehandeling en geen volledige respons | 0,414 (0,298-0,541) |
| Geen vervolgbehandeling en wel volledige respons | 0,639 (0,472-0,779) |
| Geen vervolgbehandeling en geen volledige respons | 0,558 (0,366-0,734) |

Discussie:

Het is niet duidelijk hoe de aanvrager komt aan het gemiddelde van 25 laesies en een gemiddelde cosmetische somscore van 9. Uit het uitkomstenonderzoek bleek het gemiddeld aantal laesies namelijk tussen de 20 en 33 laesies te liggen en bleek de gemiddelde cosmetische somscore tussen de 4,29 en 5,37 te liggen.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de inputparameters die zijn gebruikt in het model, maar heeft daarbij wel nog het volgende kritische punt:

- Toelichting op welke data het gemiddelde aantal laesies (25) en de gemiddelde cosmetische somscore (9) gebaseerd is ontbreekt.

4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- aantal laesies op baseline: de transitiekansen in het model werden gecorrigeerd voor het aantal laesies zodat de effectiviteit tussen de behandelingen vergeleken kon worden. In de base-case analyse werd de kosteneffectiviteit bepaald op een gemiddeld aantal laesies van 25. In gevoeligheidsanalyses werd gekeken naar 10 en 40 laesies. Het is echter onduidelijk waar deze cijfers op gebaseerd zijn, want het gemiddelde aantal laesies in het uitkomstenonderzoek was 20 tot 33.
- cosmetisch resultaat op baseline: de transitiekansen in het model werden gecorrigeerd voor cosmetische status op baseline zodat de effectiviteit tussen de behandelingen vergeleken kon worden. In de base-case analyse werd de kosteneffectiviteit bepaald op een gemiddelde cosmetische status van 9. In gevoeligheidsanalyses werd gekeken naar betere (3) en slechtere (15) cosmetische status op baseline. Het is onduidelijk waarop deze scores gebaseerd zijn. De baseline scores in het uitkomstenonderzoek variëren van 4,29 tot 5,37 (zie tabel 5).

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses, maar mist de onderbouwing voor de gebruikte waarden van de twee uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.

4.l. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De onzekerheid rondom de ICERs werd onderzocht door probabilistische gevoeligheidsanalyses. Verdelingen werden toebedeeld aan alle inputvariabelen om de onzekerheid van de parameter schatting te bepalen. Parameterwaarden worden at random getrokken van de toebedeelde verdelingen door middel van Monte Carlo simulaties met 10.000 iteraties. Vervolgens worden cost-effectiveness acceptability curves gepresenteerd. De verdelingen zijn gebaseerd op het uitkomstenonderzoek. Voor de kansen werden bètaverdelingen gebruikt en voor de kosten werden gammaverdelingen gebruikt. Voor de relatieve QALYs werden normale verdelingen gebruikt.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gekozen probabilistische gevoeligheidsanalyses.

4.m. Scenario analyses

Er werden geen scenario-analyses uitgevoerd.

4.n. Eindconclusie methoden kosteneffectiviteitsanalyse

De WAR komt tot de volgende conclusie met betrekking tot de methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitsanalyse:

- de analytische techniek: voldoende
- de vergelijkende behandelingen: voldoende
- de inputgegevens: onvoldoende, omdat de patiëntenpopulatie uit het uitkomstenonderzoek niet op alle punten overeen komt met de Nederlandse klinische praktijk (meer laesies en meer voorafgaande behandelingen), er geen maatschappelijk perspectief is gehanteerd en lange termijn gegevens ontbreken.
- de opzet van de gevoeligheidsanalyses: voldoende

Overall, vindt de WAR de methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitsanalyse voldoende. Er bestaat nog wel onduidelijkheid over de compleetheid en representativiteit van gegevens die gebruikt zijn als input voor het model.

5. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

5.a Incrementele en totale effecten

De totale en incrementele effecten van de drie behandelingen lijken vergelijkbaar. Alleen betreffende excellent cosmetisch resultaat lijkt MAL-PDT het iets beter te doen. De effecten van excellent cosmetisch resultaat zijn de resultaten zoals ze resulteren uit het model. Dit betreft wel de verdeling in 4 categorieën en niet de somscore waarvan we de klinische relevantie op dit moment nog niet kennen (zoals beschreven in hoofdstuk 3).

Tabel 13. Incrementele effecten van behandeling met methylaminolevulinaat (MAL-PDT) versus imiquimod of 5-FU crème

| | Totaal effect | | | Incrementeel effect | | |
|--------------------------------|---------------|-----------|------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | MAL-PDT | Imiquimod | 5-FU crème | MAL-PDT versus imiquimod | MAL-PDT versus 5-FU crème | Imiquimod versus 5-FU crème |
| Complete responders | 0,23 | 0,20 | 0,27 | 0,03 | -0,04 | -0,08 |
| Excellent cosmetisch resultaat | 0,74 | 0,59 | 0,47 | 0,15 | 0,27 | 0,12 |
| QALY winst | -0,00284 | -0,00345 | -0,00301 | 0,00061 | 0,00017 | -0,00044 |

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gepresenteerde effecten.

5.b Incrementele en totale kosten

Het gemeten zorggebruik is al in eerdere paragrafen beschreven. Dit is samen met de eerder gerapporteerde kostprijzen de input geweest voor het model. In tabel 14 worden de totale en incrementele kosten gepresenteerd zoals gemeten in de base-case analyse. MAL-PDT genereert de meeste kosten en 5-FU crème gaat gepaard met de minste kosten.

Tabel 14. Incrementele en totale kosten van behandeling met MAL-PDT versus imiquimod of 5-FU crème

| | Totale kosten | | | Incrementele kosten | | |
|---------------|---------------|-----------|------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | MAL-PDT | Imiquimod | 5-FU crème | MAL-PDT versus Imiquimod | MAL-PDT versus 5-FU crème | Imiquimod versus 5-FU crème |
| Totale kosten | € 1.942 | € 888 | € 754 | € 1.054 | € 1.188 | € 134 |

Conclusie :

De WAR kan zich vinden in de door de aanvrager gepresenteerde kosten, de vraag blijft echter of het volstaat om productiviteitsverlies buiten beschouwing te laten en of niet naar langere termijn gekeken moet worden.

5.c Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

In tabel 15 staan de incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) gepresenteerd. Hieruit is af te leiden dat de ICER van MAL-PDT ten opzichte van imiquimod of 5-FU crème respectievelijk €1,7 miljoen en € 7 miljoen per QALY bedragen. MAL-PDT is immers veel duurder dan de twee andere behandelingen tegenover een zeer klein of helemaal geen verschil in gewonnen QALYs.

Tabel 15. Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's MAL-PDT versus imiquimod of 5-FU crème

| ICER | MAL-PDT versus Imiquimod | MAL-PDT versus 5-FU crème | Imiquimod versus 5-FU crème |
|--|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Incrementele kosten per QALY | € 1,7 miljoen | € 7 miljoen | 5-FU crème is dominant |
| Incrementele kosten per complete responder | € 32.000 | 5-FU crème is dominant | 5-FU crème is dominant |
| Incrementele kosten per excellent cosmetische uitkomst | € 7.000 | € 4.500 | € 1.107 |

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de door de aanvrager gepresenteerde kosteneffectiviteitsresultaten.

5.d Univariate gevoeligheidsanalyses

Uit de univariate gevoeligheidsanalyses blijkt dat het aantal baseline laesies van invloed is op de hoogte van de ICER. Bij een lager aantal laesies op baseline (=10) bleek 5-FU crème zowel MAL-PDT als imiquimod te domineren. Bij een hoger aantal baseline laesies (=40) werd MAL-PDT meer effectief maar lagen de ICERs nog steeds boven € 1 miljoen per gewonnen QALY. Bij patiënten met een betere cosmetische status op baseline domineerde 5-FU crème zowel imiquimod als MAL-PDT. Bij patiënten met een slechtere cosmetische status op baseline bleek MAL-PDT effectiever maar bleven de ICERs nog steeds boven de € 1 miljoen.

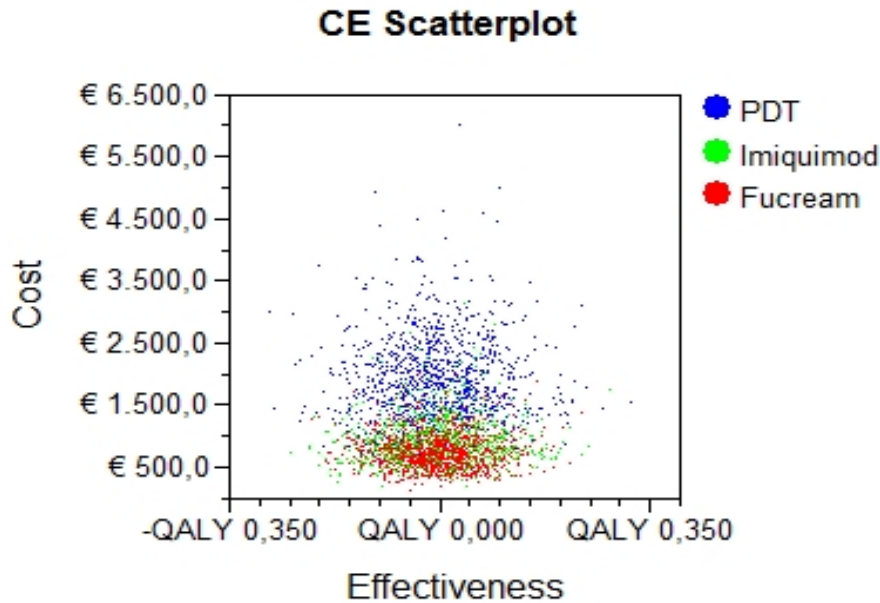
Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses.

5.e Probabilistische gevoeligheidsanalyses

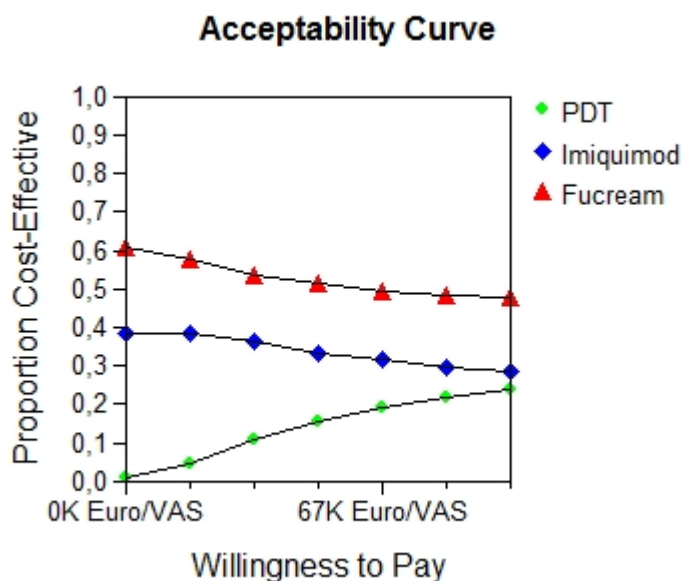
In de kosteneffectiviteitsplane in figuur 2 is te zien dat de drie behandelingen vrijwel niet verschillen in effectiviteit. De kosten van 5-FU crème zijn echter het laagst en daarom zal deze behandeling vaak

domineren boven de twee andere middelen.



Figuur 2 Kosteneffectiviteitsplane drie behandelingen voor actinische keratose

In figuur 3 is te zien dat ongeacht de willingness to pay voor een QALY, 5-FU crème de hoogste kans heeft kosteneffectief te zijn.



Figuur 3 Cost-acceptability curve drie behandelingen voor actinische keratose

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de resultaten van de uitgevoerde probabilistische gevoeligheidsanalyses.

5.f. Scenario-analyses

De aanvrager heeft geen scenario-analyses uitgevoerd.

5.g. Eindconclusie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

De kosteneffectiviteit van MAL-PDT vergeleken met imiquimod of 5-FU crème bij de behandeling van actinische keratose lijkt ongunstig, want de incrementele kosten per QALY bedragen miljoenen Euro's. Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses blijkt de kans dat MAL-PDT kosteneffectief is bij een willingness to pay van €80.000 per QALY slechts 20% te zijn. De vraag is alleen in hoeverre de resultaten betrekking hebben op de Nederlandse klinische praktijk, aangezien de in het uitkomstenonderzoek onderzochte patiënten geen goede weerspiegeling blijken van de Nederlandse klinische praktijk. Daarnaast beperkt de analyse zich alleen tot de korte termijn en het gezondheidszorgperspectief. Er kan dus geen uitspraak gedaan worden over de lange termijn kosteneffectiviteit van methylaminolevulinaat bij de behandeling van actinische keratose noch over de kosteneffectiviteit vanuit het maatschappelijk perspectief. Want onderzoek ontbreekt nog naar lange termijn effecten van methylaminolevulinaat ter voorkoming van terugkerende laesies, ter voorkoming van plaveiselcelcarcinoom en over productiviteitsverlies en indirecte medische kosten bij deze patiënten.

6. Eindconclusie

De WAR is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek minder geschikt is om aan te tonen dat methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. andere behandelopties.

- Indien de aanvrager met dit uitkomstenonderzoek had willen aantonen dat methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. de alternatieven, dan zou het beter zijn geweest als bv., conform de klinische studies, 3 maanden na de eerste behandelkuur (1 of 2 behandelingen van hetzelfde middel) de gunstige en ongunstige effecten van de behandeling waren gemeten i.p.v. 3 (of 12) maanden na de eerste behandeldag.

De WAR is van oordeel dat de doeltreffende toepassing van methylaminolevulinaat bij de behandeling van actinische keratose in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is. De WAR plaatst hierbij wel de volgende kanttekening:

- Het vermeende gebruiksgemak bij patiënten met een naar verwachting lagere therapietrouw (o.a. ouderen) is niet aangetoond. Zo is er bv. geen subgroepanalyse gedaan bij ouderen en is ook niet aangetoond dat in de dagelijkse praktijk ouderen vaker met methylaminolevulinaat worden behandeld.

De WAR is van oordeel dat de kosteneffectiviteit van methylaminolevulinaat t.o.v. imiquimod of 5-FU crème in de Nederlandse praktijk van voldoende methodologische kwaliteit is. De WAR plaatst hierbij wel de volgende kanttekeningen:

- Alle input van het model is gebaseerd op het uitkomstenonderzoek. De patiënten zoals onderzocht in het uitkomstenonderzoek lijken echter niet op alle punten overeen te komen met de patiënten uit de klinische Nederlandse praktijk (groter aantal laesies en meer voorgaande behandelingen). Het blijft dus onduidelijk hoe representatief de kosteneffectiviteitsresultaten zijn voor de Nederlandse klinische praktijk.
- De analyse betreft alleen een korte termijn analyse, dus de langetermijn kosteneffectiviteit (bv. inclusie van voorkomen ontwikkeling plaveiselcelcarcinoom) blijft onduidelijk vanwege het onvoldoende beschikbaar zijn van data.
- De analyse betreft alleen het gezondheidszorgperspectief, want productiviteitsverlies en reiskosten zijn niet meegenomen.

De kosteneffectiviteit van MAL-PDT vergeleken met imiquimod of 5-FU crème bij de behandeling van actinische keratose lijkt ongunstig, want de incrementele kosten per QALY bedragen miljoenen Euro's. Ook de beperkt aantal uitgevoerde gevoeligheidsanalyses veranderen dit resultaat niet. Onzekerheid bestaat echter over langetermijn effecten en over eventueel productiviteitsverlies bij deze patiënten. Op dit moment zijn de resultaten in lijn met de klinische studies: er zijn wellicht kleine verschillen in effectiviteit, maar de relevantie van die verschillen is beperkt. Deze vergelijkbare effectiviteit en de hogere kosten van methylaminolevulinaat resulteren in een ongunstige kosteneffectiviteitsratio.

7. Literatuur

¹ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport methylaminolevulinaat (Mevix®) bij de indicaties actinische keratose, basaalcelcarcinoom en morbus Bowen. Diemen, 2008. Beschikbaar via www.cvz.nl.

² College voor zorgverzekeringen. Vraagstelling doelmatigheidstoets MAL-PDT (Mevix®) voor de indicaties actinische keratose, superfcieel en nodulaire basaalcelcarcinoom. Diemen, 2008. Beschikbaar via www.cvz.nl.

³ Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Actinische Keratose. Utrecht, 2010. Beschikbaar via www.nvdv.nl.

⁴ College voor zorgverzekeringen. Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Dure Geneesmiddelen'. Farmacotherapeutisch rapport methylaminolevulinaat (Mevix®). Diemen, 2013.

⁵ Caekelbergh K, Annemans L, Lambert J, et al. Economic evaluation of methyl aminolaevulinate-based photodynamic therapy in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):784-90.

⁶ Lamers, LM, Stalmeier PF, McDonnell J, et al. Kwaliteit van leven meten in economische evaluaties: het Nederlands EQ-5D-tarief. *NTVG* 2005;149(28):1574-8.

⁷ Morris S, Cox B, Bosquanet N. Cost of skin cancer in England. *Eur J Health Econ* 2009;10:267-73.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 16 december 2013

12^e vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

5 **Agendapunt 5** **methylaminolevulinaat (Metvix®; T=4)**

Inleiding

FT-rapport

10 Het betreft de eerste bespreking van de herbeoordeling (T=4) van methylaminolevulinaat bij
de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische
keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt
zijn. De commissie is eind juli 2013 tot de conclusie gekomen dat ingenol mebutaat bij de
15 behandeling van actinische keratose een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van
5-fluorouracil (5-FU), imiquimod, fotodynamische therapie in combinatie met
methylaminolevulinaat en fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinaat.
Ingenol mebutaat is recent geregistreerd om in deze beoordeling te kunnen worden
meegenomen als vergelijkende behandeling.

FT-rapport

Discussie

20 De referenten leiden de discussie in waarna de discussie wordt gevoerd.
Een van de commissieleden stelt de vraag waarom het oordeel over de therapeutische
waarde is gewijzigd ten opzichte van T=0. Het CVZ licht toe dat op T=0 met name werd
bepaald of er een groep patiënten was bij wie het middel een meerwaarde had. Dat was op
25 T=0 na inzet van cryotherapie en 5-FU. Op T=4 wordt gekeken naar de plaatsbepaling van
het middel, of te wel wat is de therapeutische waarde van het middel ten opzichte van
vergeleken behandelingen? Wanneer gekeken wordt naar de therapeutische waarde heeft het
middel een gelijke waarde ten opzichte van 5-FU, imiquimod en 5-aminolevulinaat. Er zou
een meerwaarde zijn indien het middel wordt ingezet na 5-FU, imiquimod en 5-
aminolevulinaat. Een commissielid stelt voor om in de inleiding puntsgewijs te verhelderen
30 welke toetsing ten opzichte van welke middelen heeft plaatsgevonden en wat de redenen
hiervoor zijn. Verder wordt in het rapport de Nederlandse richtlijn geciteerd: 'In de
Nederlandse richtlijn staat dat (methyl)aminolevulinaat een matig alternatief is bij de
behandeling van (enkele) solitaire laesies actinische keratoselaesies en dat de meerwaarde
van de behandeling ligt bij de behandeling van grote huidgebieden'. Een commissielid geeft
35 aan dat in de richtlijn gesproken wordt over multiple laesies en niet over grote
huidgebieden, zoals in het FT-rapport staat. Het CVZ past dit aan. De commissie stelt voor
om de vergelijking met cryotherapie te verwijderen uit het rapport.

FT-rapport

Besluit

40 Methylaminolevulinaat is volgens de Nederlandse behandelrichtlijn een matig alternatief bij
solitaire laesies. Daarom dient uit het concept-rapport de vergelijking met cryotherapie
(solitaire laesies) te worden verwijderd.

FE-rapporten

Inleiding

45 De opzet van het uitkomstenonderzoek is onvoldoende om de effectiviteit van de
behandeling met methylaminolevulinaat te bepalen. De doeltreffende toepassing van
methylaminolevulinaat bij de behandeling van actinische keratose in de Nederlandse praktijk
is onvoldoende onderbouwd. De aanvrager heeft namelijk voor geen van de behandelingen
aangegeven hoeveel patiënten een complete (eerste) behandelkuur hebben gehad. De ICER
50 van methylaminolevulinaat ten opzichte van imiquimod bedraagt € 1,7 miljoen per QALY en
ten opzichte van 5 FU crème € 7 miljoen per QALY.

FE-rapporten

Discussie

55 De referenten leiden de discussie in waarna de discussie wordt gevoerd.
Een commissielid is van mening dat, gegeven de input die de fabrikant voor de
kosteneffectiviteitsanalyse heeft gebruikt, hier weinig op aan te merken valt. De uitkomsten
na de modelsimulaties onderstrepen dat dit product in feite geen meerwaarde heeft

Het is ook niet goed duidelijk voor welke (sub)groep het middel een meerwaarde heeft. De fabrikant brengt naar voren dat het vermeende gebruiksgemak van Metvix een betere compliance kan geven bij ouderen. Dat zou zo kunnen zijn, maar dat is niet onderzocht in het uitkomstenonderzoek, hetgeen de WAR beschouwt als een gemiste kans. De fabrikant claimt niet dat de groep 'ouderen' met potentiële complianceproblemen voor dit middel zal kiezen. In de RCT wordt deze groep ook buiten beschouwing gelaten. Het commissielid vindt het geen probleem dat de modelberekening van de kosteneffectiviteit het begin van de behandeling als vertrekpunt neemt, want zo kunnen ook de behandel-effecten meegenomen worden.

Voor de kosteneffectiviteit maakt het niet zoveel uit dat er naast de behandeling met methylaminolevulinaat nog een behandeling met een ander middel plaatsvindt, zolang de kosten van de additionele therapieën maar meegenomen worden in de analyse. Een ander commissielid onderschrijft dat de kosten per QALY hoog zijn. Het is echter onduidelijk op welke wijze de fabrikant de QALYS berekent. De fabrikant berekent een QALY winst over een periode van 12 maanden. In het uitkomstenonderzoek staat bij de Utiliteiten dat rekening gehouden dient te worden met de baseline verschillen. De QALY winsten zijn berekend met behulp van Area under the Curve methode. Het is volgens een commissielid niet duidelijk of dit betrekking heeft op de full QALYS en op welke wijze de QALY winsten zijn berekend. Dit heeft gevolgen voor de hoge ICERS, omdat de QALY winsten klein zijn. Het voorstel is om de fabrikant te vragen om de berekening inzichtelijk te maken. Tevens wordt aan de fabrikant gevraagd om uit te leggen hoe de logistische regressie analyses om tot de overgangskansen te komen zijn gedaan en moet de fabrikant aannemelijk maken waarom juist specifiek voor de confounders 'aantal laesies' en 'cosmetische somscore' gekozen is. Een commissielid is van mening dat het merendeel van de kosten is opgenomen in de tijdshorizon van een jaar en dat het laten berekenen van een langere tijdshorizon door de fabrikant geen andere uitkomst geeft. Het voorstel is om wel aan de fabrikant te vragen om te onderbouwen waarom dit zo gemodelleerd is.

In het uitkomstenonderzoek wordt uit het rapport weggelaten dat de WAR van mening is om naast de univariate gevoeligheidsanalyses ook analyses uit te voeren waarin de invloed van de variatie in de waarde van kostprijzen en dus ook medicijnen zijn meegenomen. Dit voorstel is echter niet uitvoerbaar omdat kostprijzen fixed zijn. Volgens een commissielid moet meer helderheid gegeven worden in de manier waarop de data uit het uitkomstenonderzoek bruikbaar zijn gemaakt als input voor het model. Dit omdat de fabrikant aangeeft bij het uitkomstenonderzoek dat de verschillende groepen niet met elkaar vergeleken kunnen worden en deze data daarna wel als input voor het model gebruikt zijn en waarin deze vergelijking dus wel plaatsvindt.

Vooralsnog oordeelt de commissie dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De conclusie bij het kopje inputparameters moet worden aangescherpt. Nu staat er dat het voldoende is terwijl er nog verscheidene aspecten niet optimaal onderbouwd zijn.

FE-rapport
Besluit

De concept-conclusie blijft dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is, maar op een aantal punten wordt dit in het rapport aangepast omdat de fabrikant hiervoor niet de gevraagde onderbouwing kan aanleveren op basis van de input die zij tot haar beschikking heeft. Aan de fabrikant worden een aantal aanvullende vragen gesteld zoals deze in de discussie naar voren zijn gekomen.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 24 maart 2014

14^e vergadering van de werkgroep Geneesmiddelen

Agendapunt 7
methylaminolevulinaat
(Metvix®), T=4

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van een herbeoordeling van methylaminolevulinaat bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn. De concept-conclusie van de WAR na de eerste bespreking was dat het middel een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van zowel 5-fluorouracil, als imiquimod, als fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinezuur. De fabrikant was het niet eens met deze beoordeling omdat deze van mening is dat methylaminolevulinaat een meerwaarde heeft met name door een verschil in therapietrouw en het verwachte effect dat dit op het behandelingsucces heeft.

FT-rapport

Discussie

De commissie is het eens met de aanpassingen in het FT-rapport. FT-rapport

Besluit

Bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid heeft fotodynamische therapie in combinatie met methylaminolevulinaat een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van zowel 5-fluorouracil als imiquimod crème (5%) als fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinezuur.

FE-rapporten

Inleiding

Het feitelijk kostenbeslag blijft ongewijzigd. De conceptconclusies in het rapport uitkomstenonderzoek zijn naar aanleiding van de commentaren van de veldpartijen gewijzigd van onvoldoende naar voldoende onderbouwing van doeltreffende toepassing en naar voldoende methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitsanalyse.

FE-rapporten

Discussie

Een commissielid kan zich er in vinden dat naar aanleiding van de uitleg, die de fabrikant heeft gegeven, het oordeel over doeltreffende toepassing en de methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitsanalyse in voldoende is gewijzigd.

In de zin 'Vandaar dat de hogere kosten met methylaminolevulinaat niet leiden tot een bevredigende kosteneffectiviteitsratio.' wordt het woord 'bevredigend' gewijzigd in 'acceptabel'.

Een commissielid stelt voor in het rapport uitkomstenonderzoek en kosteneffectiviteit bij de

resultaten van de PSA geen willingness to pay grens van € 80.000 per QALY te hanteren maar een grens van € 20.000 of € 15.000,- omdat de aandoening geen hoge ziektelast heeft.

Concept brieven

In de brief aan de dermatoloog in het Radboud UMC stelt een commissielid voor om nader in te gaan op de opmerking in de brief van de dermatoloog zelf, waarin zij stelt dat met betrekking tot het feit dat de stepwise of propensity-score adjusted analyses ontbreken, zij

het niet zinvol acht om de resultaten van die statistische modellen te presenteren omdat zij geen informatie toevoegen aan het uiteindelijke model. Het commissielid is

van mening dat het aan de WAR is om hierover een oordeel uit te spreken omdat dit inzicht geeft in de transparantie van het model.

Een commissielid stelt voor om in dezelfde brief de zin 'De WAR is het met u eens dat door deze aanpak op een meest zuivere manier de kosten en effecten van deze (vervolg)behandelingen in de klinische praktijk weerspiegeld worden.' anders te formuleren

omdat hiermee de indruk wordt gewekt dat het niet mogelijk is om verschillende kosten en effecten uit verschillende bronnen met elkaar te vergelijken in een model, maar dit gebeurt voortdurend en is ook een geaccepteerde aanpak.

In de brief aan de NVDV staat een alinea over de follow-up. Een commissielid vindt de conclusie die in deze alinea getrokken wordt te algemeen, omdat niet bekend is of daadwerkelijk veel patiënten bij een lange follow-up zullen uitvallen en hierdoor de studies niet bruikbaar zijn.

Besluit

De commissie oordeelt dat:

- de opzet van het uitkomstenonderzoek minder geschikt is om aan te tonen dat methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van andere behandelopties;
- de doeltreffende toepassingen van methylaminolevulinaat bij de behandeling van actinische keratose in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is.
- de kosteneffectiviteitsanalyse van methylaminolevulinaat ten opzichte van imiquimod of 5-FU crème in de Nederlandse praktijk van voldoende methodologische kwaliteit is.

Het kostenbeslag blijft ongewijzigd. In 2011 zou de methylaminolevulinaat omzet voor actinische keratose gelijk zijn aan een bedrag tussen de € 2,9 en € 3,9 miljoen.