

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2015138840

Datum 11 november 2015  
Betreft GVS rapport 15/16: ivermectine (Soolantra®)

### 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. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

**Onze referentie**  
2015138840

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 augustus 2015 (CIBG-15-0736) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of ivermectine (Soolantra®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Ivermectine is beschikbaar in de vorm van een crème (10 mg/g). De geregistreerde indicatie is: "voor de topische behandeling van inflammatoire laesies als gevolg van rosacea (papulopustulair) bij volwassen patiënten." De crème (10 mg/g) wordt eenmaal daags gebruikt gedurende 4 maanden. Indien na 3 maanden geen verbetering optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt. De kuur mag worden herhaald.

Ivermectinecrème heeft een klinisch relevant effect bij patiënten met matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea. Dit effect is vergelijkbaar met de effecten die verkregen worden met metronidazolcrème en azelaïnezuurgel. Dit is vastgesteld met subjectieve, maar gevalideerde uitkomstmaten die aantonen dat zowel ziekte-ernst als kwaliteit van leven in positieve zin veranderen. De ongunstige effecten van ivermectinecrème betreffen vooral lokale huidreacties, in de meeste gevallen licht of matig in ernst, en zijn vergelijkbaar met die van lokaal metronidazol en lokaal azelaïnezuur.

### Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de geldende criteria is ivermectine (Soolantra®) onderling vervangbaar met metronidazol crème. Ivermectine kan dan ook op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0D06BXADC V met generiek metronidazol (10 mg/g metronidazolcrème), Rozex® (7,5 mg/g metronidazolgel) en Rosiced® (7,5 mg metronidazolcrème).

De standaarddosering voor ivermectine kan volgens de afspraken voor uitwendig toegepaste dermatologica worden vastgesteld op 1 gram.

**Advies van het Zorginstituut**

Het Zorginstituut adviseert u om ivermectine (Soolantra®) op te nemen in het GVS op bijlage 1A in cluster OD06BXADC V. Als standaarddosering kan 1 gram worden aangehouden.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
10 november 2015

**Onze referentie**  
2015138840

GVS-rapport 15/16  
ivermectine (Soolantra®)

onderdeel van GVS beoordeling

Datum	26 oktober 2015
Status	Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015020825
Volgnummer	2015113269
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Ivermectine (Soolantra®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Standaarddosering—8
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—11**

#### **4 Literatuur—13**





## 1 Inleiding

In de brief van 10 augustus 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel ivermectine (Soolantra®).

### 1.1 Ivermectine (Soolantra®)

#### *Samenstelling*

Ivermectinecrème (10 mg/g) wordt verpakt in tubes van 30g en 60g.

#### *Geregistreerde indicatie*

Ivermectinecrème is geregistreerd voor de topische behandeling van inflammatoire laesies als gevolg van rosacea (papulopustulair) bij volwassen patiënten.<sup>1</sup>

#### *Dosering*

Ivermectinecrème (10 mg/g) wordt eenmaal daags gebruikt gedurende 4 maanden. Op elk van de vijf gebieden van het gezicht (voorhoofd, kin, neus en elke wang) brengt de patiënt een kleine hoeveelheid geneesmiddel ter grootte van een erwt in een dunne laag aan. Indien na 3 maanden geen verbetering optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt. De kuur mag worden herhaald.<sup>1</sup>

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 26 oktober 2015.*



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Op basis van de registratie is ivermectine geïndiceerd voor de behandeling van inflammatoire laesies in het gezicht als gevolg van papulopustuleuze rosacea bij volwassen patiënten.<sup>1</sup>

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt lokaal metronidazol (crème en gel) in aanmerking dat eveneens is geregistreerd voor de indicatie 'acne rosacea met ontstoken papulopustulae'. Generiek metronidazol (10 mg/g metronidazolcrème), Rozex® (7,5 mg/g metronidazolgel) en Rosiced® (7,5 mg metronidazolcrème) zijn opgenomen op bijlage 1A in cluster 0D06BXADC V in het GVS.

De werkzame stof ivermectine is in Nederland ook beschikbaar als tablet (3 mg ivermectine, Stromectol®), maar deze is niet in het GVS opgenomen.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Zowel ivermectinecrème als metronidazolcrème/gel zijn geregistreerd voor de behandeling van inflammatoire laesies (papels en pustels) als gevolg van rosacea.<sup>1,2</sup>

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Zowel ivermectinecrème als metronidazolcrème/gel zijn geregistreerd voor lokale toediening in een dunne laag op de aangedane huid.<sup>1,2</sup>

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Zowel ivermectinecrème als metronidazolcrème/gel zijn bestemd voor volwassen patiënten.<sup>1,2</sup>

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

## 2.1.4

*Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van ivermectine ten opzichte van metronidazol. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

*Gunstige effecten*

De effectiviteit van ivermectine is in één direct vergelijkende studie statistisch significant beter gebleken dan de effectiviteit van metronidazol.<sup>3</sup> Deze waargenomen verschillen zijn echter klein (9% minder inflammatoire laesies dat overeenkomst met een absoluut verschil van 4 inflammatoire laesies en een 10% hogere IGA-succes rate), en worden vanwege de lage ziektelast<sup>4</sup> van deze aandoening niet als klinisch relevant beschouwd.

Tevens werden er enkele kleine, maar statistisch significante verbeteringen gesignaleerd in de metingen op kwaliteit van leven schalen voor ivermectine ten opzichte van metronidazol. Het absolute verschil in afname tussen de ivermectine- en metronidazolgroep is slechts 1,26 punten gemeten met de DLQI-vragenlijst.<sup>3</sup> In de Cochrane review staat dat een minimaal verschil in DLQI-score van 2,5 tot 5 als klinisch relevant te beschouwen is.<sup>5</sup> Het gevonden verschil in de metingen op kwaliteit van leven schalen is daarom niet klinisch relevant. Deze conclusie wordt ook getrokken in de NPAR en Cochrane review.<sup>5,6</sup>

Conclusie: De gunstige effecten van ivermectinecrème komen overeen met die van metronidazolcrème.

*Ongunstige effecten*

De bijwerkingen van ivermectine zijn evenals de andere topicale producten met name op de huid en worden veelal veroorzaakt door het gebruikte vehicle. De bijwerkingen zijn mild, van voorbijgaande aard en geven zelden aanleiding voor staken. Bovendien zijn er geen systemische bijwerkingen gesignaleerd.<sup>6</sup> De frequentie en aard van de bijwerkingen van ivermectine is vergelijkbaar met die van metronidazol.<sup>3</sup> Er is daarom geen sprake van klinisch relevante verschillen.

Conclusie: De ongunstige effecten van ivermectinecrème komen overeen met die van metronidazolcrème.

Conclusie: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen lokaal toegediende ivermectinecrème en lokaal toegediende metronidazolcrème/gel.

## 2.2

**Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Ivermectine (Soolantra®) is onderling vervangbaar met de andere lokale geneesmiddelen in het GVS cluster 0D06BXADC V, waarin generiek metronidazol (10 mg/g metronidazolcrème), Rozex® (7,5 mg/g metronidazolgel) en Rosiced® (7,5 mg metronidazolcrème) zijn opgenomen.

## 2.3

**Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor ivermectinecrème. De standaarddosering van ivermectinecrème wordt volgens afspraken voor lokaal toegepaste dermatologica gesteld op 1 gram.

## **2.4**

### **Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Ivermectine (Soolantra®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster OD06BXADC V.



### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Ivermectine kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0D06BXADC V met generiek metronidazol (10 mg/g metronidazolcrème), Rozex® (7,5 mg/g metronidazolgel) en Rosiced® (7,5 mg metronidazolcrème). De standaarddosering voor ivermectine kan vastgesteld worden op 1 gram.





## 4 Literatuur

1. Samenvatting van de productkenmerken (SPC). 2014;
2. Farmacotherapeutisch Kompas. 2015;
3. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015;172:1103-10.
4. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2014;134:1527-34.
5. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD003262.
6. National Public Assessment Report (NPAR) ivermectine. 2015;

Farmacotherapeutisch rapport ivermectine  
(Soolantra®) bij de lokale behandeling van  
inflammatoire laesies bij volwassen patiënten  
met papulopustuleuze rosacea

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 26 oktober 2015  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015020825
Volgnummer	2015090600
Contactpersoon	mevr. J. E. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mevr. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

<b>1</b>	<b>Inleiding 7</b>
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 10
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies 13</b>
2.1	Zoekstrategie 13
2.2	Databases & websites 13
2.3	Selectiecriteria 13
<b>3</b>	<b>Resultaten 15</b>
3.1	Resultaten literatuursearch 15
3.2	Gunstige effecten 15
3.3	Ongunstige effecten 20
3.4	Ervaring 21
3.5	Toepasbaarheid 22
3.6	Gebruiksgemak 23
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 24
<b>4</b>	<b>Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 25</b>
4.1	Oud advies 25
4.2	Nieuw advies 25
<b>5</b>	<b>Literatuur 27</b>
	<b>Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 29</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 31</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 32</b>



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van ivermectinecrème bij de behandeling van inflammatoire laesies bij volwassen patiënten met papulopustuleuze rosacea. Ivermectinecrème is daarbij vergeleken met de lokale behandelingen metronidazol en azelaïnezuur op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van van inflammatoire laesies bij volwassen patiënten met matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea ivermectinecrème een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van metronidazolcrème en azelaïnezuurgel.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van ivermectine.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 oktober 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk X van het Farmacotherapeutisch Kompas.*





# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

De oorzaak van rosacea is onbekend. Deze chronische huidaandoening van het gelaat heeft verschillende klinische uitingsvormen met wellicht verschillende oorzaken. Afwijkingen in de kleine bloedvaten, UV-schade en een abnormale inflammatoire respons spelen waarschijnlijk een rol. Daarnaast zijn er vele factoren beschreven die rosacea kunnen triggeren, waaronder pittig eten, hete dranken, alcohol, warmte, psychische stress en hormonale factoren. Ook zijn er aanwijzingen dat micro-organismen zoals *Demodex* mijten en *Helicobacter Pylori* een rol spelen in de pathofysiologie van rosacea. Deze rol blijft echter onduidelijk.<sup>1</sup>

### 1.1.2 Symptomen

Rosacea kent vier subtypes en één variant (Tabel 1). Deze classificatie berust op morfologische kenmerken en betreft geen indeling op basis van pathogenese en/of progressie. Patiënten kunnen in de loop van de tijd of tegelijkertijd verschillende subtypes hebben.<sup>1</sup>

De diagnose rosacea wordt gesteld op het klinisch beeld; histopathologisch onderzoek is alleen nuttig om andere diagnoses uit te sluiten dan wel aan te tonen.<sup>1</sup> Eén van de volgende vier primaire kenmerken, met centrale distributie op het gelaat, is noodzakelijk: flushing, persisterende erytheem, papels en pustels, teleangiëctasieën. Daarnaast kunnen secundaire kenmerken bestaan: plaques, droog aangezicht van de huid, oedeem, oculaire manifestaties, perifere locatie en phymateuze veranderingen.<sup>1</sup> Elk kenmerk kan afwezig, zeer mild, mild, matig ernstig of ernstig aanwezig zijn.

**Tabel 1: Classificatie van rosacea met karakteristieke kenmerken van de National Rosacea Society<sup>1-3</sup>**

<i>Subtypes</i>	<i>Karakteristieken</i>
1. Erythematoteleangiëctatisch	Flushing en persisterend centraal erytheem van het gelaat met of zonder teleangiëctasieën.
2. Papulopustuleus	Persisterend centraal erytheem van het gelaat met transiënte, centraal gelegen papels en/of pustels.
3. Phymateus	Verdikte huid, irregulaire nodulaire afwijkingen en vergroting. Kan optreden op de neus, kin, voorhoofd, kaken of oren. Kan als enige symptoom aanwezig zijn, maar ook met andere verschijnselen van rosacea optreden.
4. Oculair	Vreemd-lichaam gevoel in het oog, branderigheid of steken, droogheid, jeuk, fotosensitiviteit, wazig zien, teleangiëctasieën op de sclerae of andere delen van het oog, periorbitaal oedeem.
<i>Variant</i>	<i>Karakteristieken</i>
Granulomateus	Niet-inflammatoire, harde, bruine, gele of rode papels of noduli uniform van grootte.

### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

Rosacea begint meestal in de tweede of derde decade; de meeste patiënten zijn tussen de 30 en 50 jaar oud als ze voor het eerst op het spreekuur komen. De aandoening komt vooral voor bij mensen met een licht huidtype, en vaker bij vrouwen dan mannen.<sup>1</sup>

De prevalentie van rosacea in Nederland is onbekend. In een grootschalige Duitse studie werd door dermatologen de huid van 49.000 personen werkzaam bij 150 verschillende bedrijven systematisch onderzocht op huidafwijkingen. Dit gaf een puntprevalentie voor rosacea van 2,2%.<sup>4</sup> Een extensie van deze studie bij bijna 91.000 personen gaf een vergelijkbaar resultaat: 2,3%.<sup>5</sup>

Van de verschillende subtypes komt erythematoteleangiëctatische rosacea (subtype 1) het meeste voor, gevolgd door papulopustuleuze rosacea (subtype 2). Ivermectine is voor papulopustuleuze rosacea geïndiceerd. Het precieze aandeel patiënten met papulopustuleuze rosacea is onbekend. In de literatuur worden percentages tussen de 19% en 35,5% genoemd.<sup>6-9</sup>

### 1.1.4 Ernst

Rosacea is een chronische aandoening die sluipend begint en verloopt met remissies en exacerbaties. Meestal consulteren patiënten de huisarts vanwege cosmetische bezwaren, klachten van branderige pijn en vragen over het beloop van de aandoening.<sup>10</sup> Rosacea uit zich met name in het gezicht. De literatuur (bijvoorbeeld van der Linden<sup>11</sup>) beschrijft dat patiënten met rosacea last kunnen hebben van schaamte, verlegenheid, bezorgdheid, gebrek aan zelfvertrouwen, een laag gevoel van eigenwaarde, een negatief lichaamsbeeld en depressie. Mensen in de omgeving van de patiënt kunnen de huidsymptomen van rosacea ten onrechte toeschrijven aan overmatig alcoholgebruik.<sup>12</sup>

Ivermectinecrème is geregistreerd voor papulopustuleuze rosacea (rosacea subtype 2).<sup>13</sup> Dit subtype is volgens de 5-punts Investigator Global Assessment (IGA) schaal verder te verdelen naar mate van ernst (Tabel 2). De verschillende gradaties van papulopustuleuze rosacea gaan samen met meerdere kleine of grote laesies (papels en pustels) en met matig of ernstig erytheem.<sup>1</sup>

**Tabel 2: Investigator Global Assessment (IGA) schaal<sup>1-3</sup>**

Mate van ernst	Score	Klinische beschrijving
Geen	0	Geen inflammatoire laesies (papels/pustels), geen erytheem
Bijna geen	1	Zeer weinig, kleine laesies (papels/pustels), zeer mild erytheem
Mild	2	Een paar kleine laesies (papels/pustels), mild erytheem
Matig	3	Verschillende kleine of grote laesies (papels/pustels), matig erytheem
Ernstig	4	Tallose kleine en/of grote laesies (papels/pustels), ernstig erytheem

De ziektelast voor huidaandoeningen is gering. Het merendeel van de aandoeningen heeft een ziektelast van minder dan 0,1.<sup>14</sup>

### 1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Rosacea is niet te genezen en therapie berust voornamelijk op onderdrukken en behandelen van symptomen. Het subtype van rosacea is in principe uitgangspunt voor de behandeling.<sup>1,10</sup> Papulopustuleuze rosacea (subtype 2) wordt in eerste

instantie behandeld door de huisarts.<sup>10</sup>

Voor rosacea in het algemeen gelden adviezen voor zelfzorg, waaronder niet-medicamenteuze adviezen en vermindering van uitlokkende factoren.<sup>1,10</sup> Verwijzing naar een huidtherapeut kan bijdragen in de uitwerking van zelfzorgadviezen.<sup>1</sup> Groengetinte cosmetische crèmes kunnen helpen bij camouflage.<sup>1,10</sup>

Volgens de NHG Farmacotherapeutisch Richtlijn, die volgend jaar herzien wordt, verdient bij papulopustuleuze rosacea lokale behandeling met metronidazolcrème (1% of 0,75%) of azelaïnezuurcrème (20%) gedurende drie maanden (maximaal zes maanden) de voorkeur. Bij onvoldoende effect wordt het alternatieve middel gegeven (metronidazolcrème of azelaïnezuurcrème).<sup>10</sup> Beide behandelingen zijn effectief en veilig. Er is echter meer onderzoek nodig om te bepalen welke behandeling beter is.<sup>15</sup> Tevens is metronidazol in Nederland in gelvorm verkrijgbaar. De effectiviteit van 1% metronidazolcrème is beter onderbouwd dan die van de 0,75% metronidazolgel.<sup>10</sup> Uit een meta-analyse blijkt echter dat metronidazolcrème, -gel of -lotion een vergelijkbare werkzaamheid hebben ongeacht de concentratie van 0,75% of 1%.<sup>16</sup>

Tot maart 2015 was ook azelaïnezuur in gelvorm geregistreerd voor rosacea in Nederland. Op verzoek van de vergunninghouder is de handelsvergunning van dit middel ingetrokken, nadat het CBG constateerde dat er voldoende alternatieven op de markt zijn om dit te rechtvaardigen.<sup>17</sup> Er is geen vergelijkend onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van de 15% gel en de 20% crème van azelaïnezuur. Het NVDV schrijft dat beide formules effectief zijn en geschikt zijn als lokaal therapeutikum naast lokaal metronidazol. Wel merkt het NVDV op dat de 15% gel door de hoge stabiliteit en de goede oplosbaarheid mogelijk een betere biologische beschikbaarheid heeft.<sup>1</sup>

De laatste medicamenteuze optie is een oraal tetracycline (tetracycline, doxycycline of minocycline).<sup>1,10</sup> Het exacte werkingsmechanisme van metronidazol, azelaïnezuur en oraal tetracycline bij papulopustuleuze rosacea is onbekend, maar betreft onder andere een anti-inflammatoire werking.<sup>10</sup>

Indien er twijfel is over de diagnose of wanneer de papulopustuleuze rosacea na behandeling met oraal tetracycline niet verbetert, verwijst de huisarts de patiënt door naar een dermatoloog.<sup>10</sup> De dermatoloog wijkt licht af van bovenstaande NHG-richtlijn: indien lokale therapie met metronidazol of azelaïnezuur niet werkt, wordt bij matig ernstige tot ernstige papulopustuleuze rosacea een combinatietherapie van lokaal metronidazol of lokaal azelaïnezuur met systemisch doxycycline 40-100 mg eenmaal daags gedurende minstens vier maanden gegeven. Als dat niet werkt wordt overgegaan op enkel een oraal tetracycline.<sup>1</sup>

#### 1.1.6 *Ivermectine (Soolantra®) voor cutaan gebruik*

##### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Voor de topische behandeling van inflammatoire laesies als gevolg van rosacea (papulopustulair) bij volwassen patiënten.<sup>13</sup>

##### 1.1.6.2 Dosering

Ivermectinecrème (10 mg/g) wordt eenmaal daags gebruikt gedurende 4 maanden. Op elk van de vijf gebieden van het gezicht (voorhoofd, kin, neus en elke wang) brengt de patiënt een kleine hoeveelheid geneesmiddel ter grootte van een erwt in een dunne laag aan. Indien na 3 maanden geen verbetering optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt. De kuur mag worden herhaald.<sup>13</sup>

- 1.1.6.3 **Werkingsmechanisme**  
Ivermectine behoort tot de klasse van de avermectines. Doordat avermectine lipopolysaccharide-geïnduceerde productie van inflammatoire cytokines zoals interleukine-1 en TNF-alfa remt, heeft avermectine anti-inflammatoire eigenschappen.<sup>13</sup>

Het werkingsmechanisme van ivermectine bij de behandeling van inflammatoire laesies als gevolg van rosacea is onbekend, maar kan zowel gerelateerd zijn aan de anti-inflammatoire effecten van ivermectine, als aan het doden van *Demodex* mijten die een rol kunnen spelen bij inflammatie van de huid. Ivermectine verstoort namelijk de neurotransmissie in het zenuwstelsel van parasieten, door met hoge affiniteit aan glutamaatafhankelijke chloridekanalen te binden, welke aanwezig zijn in ongewervelde zenuw- en spiercellen.<sup>13</sup> De rol van *Demodex* mijten in de pathofysiologie van rosacea blijft echter onduidelijk.<sup>1</sup>

- 1.1.6.4 **Bijzonderheden**  
De werkzame stof ivermectine is in Nederland ook beschikbaar als tablet (3 mg ivermectine, Stromectol®) en is geïndiceerd voor de behandeling van parasieten, waaronder rondwormen en schurftmijt.<sup>18</sup>

## 1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

- 1.2.1 *Vraagstelling*  
Wat is de therapeutische waarde van ivermectinecrème (Soolantra®) bij papulopustuleuze rosacea vergeleken met de lokale behandelingen metronidazol en azelaïnezuur?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Volwassen patiënten met inflammatoire laesies (papels en pustels) als gevolg van papulopustuleuze rosacea.
- 1.2.3 *Interventie*  
Ivermectinecrème.
- 1.2.4 *Behandelingen waarmee wordt vergeleken*  
Ivermectine (Soolantra®) is net als metronidazolcrème/gel en azelaïnezuurcrème/gel een lokale behandeling. In dit rapport is daarom gekozen om ivermectinecrème met lokaal metronidazol en lokaal azelaïnezuur te vergelijken. Pas als deze lokale therapieën niet helpen, komt de patiënt in aanmerking voor systemische antibioticatherapie.
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*  
Er is geen Europese richtlijn voor de behandeling van rosacea noch zijn er algemeen aanvaarde effectmaten. De eerste relevante uitkomstmaat bij papulopustuleuze rosacea bestaat uit de absolute of procentuele afname van de ziekte-ernst, gemeten aan het aantal papels en pustels. Afname van de ziekte-ernst is ook te beoordelen met de 'investigator's global assessment' (IGA)-schaal (zie Tabel 1 op pagina 7 van dit rapport). Deze schaal loopt van 0 (geen) tot 4 (ernstig). Score 3 en score 4 worden gedefinieerd als respectievelijk matige en ernstige rosacea. Een succesvolle afname van de ernst van de ziekte is te definiëren als het percentage patiënten met een score van 0 of 1 (bijna geen) na behandeling. Volgens de registratieautoriteit is de keus voor deze uitkomstmaten goed onderbouwd.<sup>19</sup>

Andere uitkomstmaten die bij registratie als relevant zijn beoordeeld: de tevredenheid van de patiënten over de rosacea-verbetering en kwaliteit van leven.

De patiënttevredenheid is te meten met behulp van een 5-puntsschaal (slechter, geen verbetering, matig, goed of excellent). Kwaliteit van leven is te meten met behulp van de Dermatology Life Quality Index (DLQI) en de EuroQOL five dimensions questionnaire (EQ-5D).<sup>19</sup>

*1.2.6 Relevante follow-up duur*

Indien na drie maanden ivermectine geen verbetering optreedt, moet de behandeling worden gestopt.<sup>13</sup> Dit rapport hanteert voor het literatuuronderzoek daarom een follow-up duur van minimaal drie maanden.

*1.2.7 Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Randomiseren en controlegroepen met placebo of de standaard lokale behandelingen metronidazol en azelaïnezuur zijn gewenst omdat het een nieuwe interventie betreft. Blinderen van de patiënt en de effectbeoordelaar is gewenst omdat de primaire uitkomstmaten subjectief zijn. Gerandomiseerd, gecontroleerd en geblindeerd onderzoek lijkt haalbaar.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier<sup>13</sup> en de National Public Assessment Report (NPAR)<sup>19</sup>. Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: (*topical ivermectin* OR *ivermectin cream*) AND *rosacea* AND (*placebo* OR *vehicle* OR *metronidazole* OR *azelaic acid*).

### 2.2 Databases & websites

Op 8/2015 is de literatuursearch doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent cutane behandeling van inflammatoire laesies bij volwassen patiënten met papulopustuleuze rosacea: NICE, Scottish Medicines Consortium, IQWiG, EuNetHTA.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor cutane behandeling van inflammatoire laesies bij volwassen patiënten met papulopustuleuze rosacea: CBO, NHG, NVDV.

De websites [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) zijn doorzocht met de termen *ivermectin cream* AND *rosacea* voor trialresultaten die nog niet in de wetenschappelijke literatuur zijn verschenen.

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

#### Inclusie

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen;
- 2) Klinisch onderzoek met als uitkomstmaat afname in ziekte-ernst (gemeten als absolute of procentuele afname in papels en pustels en/of IGA-score 0 of 1) en/of kwaliteit van leven en een follow-up duur van minimaal drie maanden (tenzij behandeling eerder gestaakt is vanwege bijwerkingen).

#### Exclusie

- 1) Congresbijdragen (abstracts);
- 2) Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews);





## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De search in PubMed en Cochrane leverde na ontdebelling veertien hits op, waarvan drie voldeden aan de primaire inclusiecriteria. Gescreende websites leverden drie mogelijk relevante additionele bronnen (twee richtlijnen en een Cochrane review). De NPAR en Samenvatting van productkenmerken zijn bij voorbaat geïnccludeerd.

Er zijn drie studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van deze studies zijn weergegeven in bijlage 1. De elf geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De twee geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

##### Ivermectine versus metronidazo<sup>20</sup>

De therapeutische waarde van 1% ivermectinecrème ten opzichte van 0,75% metronidazolcrème bij papulopustuleuze rosacea is in een multicenter, gerandomiseerde, voor de onderzoeker geblindeerde fase 3 studie onderzocht. Het onderzoek werd uitgevoerd met 962 proefpersonen van 18 jaar en ouder die gedurende 16 weken werden behandeld met ofwel eenmaal daags 1% ivermectinecrème (n=478) ofwel tweemaal daags 0,75% metronidazolcrème (n=484). Na deze 16 weken werden patiënten gedurende 36 weken gevolgd om tijd tot recurrence te bepalen.

##### *Baselinekarakteristieken*

Bij dit onderzoek was 99,7% van de proefpersonen Kaukasisch en 65% vrouw. De gemiddelde leeftijd was 52 jaar. Op basis van de IGA-schaal werd 83% van de proefpersonen geïnccludeerd als matig (IGA=3) en 17% als ernstig (IGA=4). Het gemiddeld aantal laesies was 32. Beide groepen komen aan het begin van de studie goed overeen.

##### *Primaire uitkomstmaat*

##### *Ziekte-ernst*

In 16 weken tijd was de gemiddelde procentuele reductie van het aantal inflammatoire laesies significant groter voor ivermectine (83%) dan voor metronidazol (74%) ( $p < 0,001$ ). In de ivermectine- en metronidazol-arm nam het absolute aantal inflammatoire laesies (gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie) af met respectievelijk  $28 \pm 15$  en  $24 \pm 16$  ( $p < 0,001$ ).<sup>19</sup>

##### *Secundaire uitkomstmaten*

##### *Ziekte-ernst*

Het percentage patiënten dat IGA-score 0 of 1 bereikte, was na 16 weken behandeling significant hoger in de ivermectine- dan in de metronidazolarm (85% vs 75%) ( $p < 0,001$ ). Bovendien bereikte 35% van patiënten in de ivermectinegroep tegenover 22% van de patiënten in de metronidazolgroep een IGA-score van 0 (p-waarde niet gegeven). Post-hoc analyses toonden aan dat de effectiviteit van

ivermectine ten opzichte van metronidazol (uitgedrukt in het percentage patiënten dat IGA-score 0 of 1 bereikte) groter was bij patiënten met IGA-score 4 (83% vs 63%, p-waarde niet gegeven) dan bij patiënten met IGA-score 3 (85% vs 78%, p-waarde niet gegeven).

De tijd tot recurrence is nog niet gepubliceerd, maar in de NPAR is gerapporteerd dat de kans op een terugval 63% is in de ivermectinegroep en 68% in de metronidazolgroep (p-waarde niet gegeven). De mediane tijd tot een eerste terugval was 115 dagen in de ivermectinegroep en 85 dagen in de metronidazolgroep (p=0,0365).<sup>19</sup>

#### *Kwaliteit van leven*

Op baseline was de DLQI-score<sup>a</sup> 6,93 in de ivermectinegroep en 6,05 in de metronidazolgroep. Zestien weken behandelen met ivermectine leidde op deze 30-puntsschaal tot een gemiddelde reductie van 5,18 punten, terwijl metronidazol een reductie van 3,92 punten teweegbracht (p<0,01). Daarnaast rapporteerde 71% en 64% van de patiënten die 16 weken behandeld werden met respectievelijk ivermectine en metronidazol dat de ziekte geen schadelijk effect had op hun kwaliteit van leven (RR=1,11, 95% CI 1,01 tot 1,21, p<0,02).<sup>15,b</sup>

Omdat de patiëntgerapporteerde verbeteringsscore van de rosacea en de producttevredenheidsvragenlijst vastgesteld werden via niet gevalideerde vragenlijsten, worden deze resultaten niet besproken in dit rapport.

#### *Ivermectine versus azelaïnezuur*<sup>21</sup>

De lange termijn effecten en veiligheid van 1% ivermectinecrème ten opzichte van 15% azelaïnezuurgel bij papulopustuleuze rosacea is onderzocht in twee (studie 1 en studie 2) multicenter, gerandomiseerde, voor de onderzoeker geblindeerde fase 3 studies en samen in één artikel gepubliceerd. Deze twee onderzoeken zijn een vervolg op twee eerder gepubliceerde multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3 studies waarin volwassen patiënten met matige of ernstige papulopustuleuze rosacea gedurende 12 weken werden behandeld met 1% ivermectinecrème of een placebobehandeling.<sup>22</sup> In de vervolgstudie die we in dit rapport bespreken, bleven de patiënten uit de ivermectinegroep gedurende 40 weken ivermectinecrème smeren, terwijl de placebogroep overstapte op een 40 weken durende behandeling met azelaïnezuurgel. Dit heeft tot gevolg dat patiënten in de ivermectine-arm 52 weken werden behandeld met ivermectine en patiënten in de vergelijkende arm 40 weken behandeling met azelaïnezuur ondergingen. Hierdoor is statistiek toepassen op de verzamelde effectiviteitsgegevens van ivermectine en azelaïnezuur niet mogelijk. Een overzicht van de patiëntenaantallen per studie, studiedeel en studiearm is weergegeven in Tabel 3.

<sup>a</sup> De Dermatology Life Quality Index (DLQI) is een gevalideerde vragenlijst ontwikkeld voor dermatologische aandoeningen en bestaat uit 10 vragen. De minimale score is 0 en de maximale 30. Hoe hoger de score hoe groter de impact op het leven van de patiënt. De interpretatie van de waarden is: 0-1 geen effect; 2-5 klein effect; 6-10 matig effect; 11-20 zeer groot effect en 21-30 extreem groot effect.

<sup>b</sup> De EuroQOL five dimensions questionnaire (EQ-5D)-3L is een gevalideerde vragenlijst die vijf vragen bevat over mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie. Deze veelgebruikte vragenlijst is voor alle aandoeningen te gebruiken.

**Tabel 3: Patiëntenaantallen per studie, studiedeel en studiearm**

<b>Studiedeel A (follow-up duur van 12 weken)<sup>22</sup></b>			
<b>Studie 1</b>		<b>Studie 2</b>	
N=683		N=688	
<i>Ivermectine</i>	<i>Placebo</i>	<i>Ivermectine</i>	<i>Placebo</i>
n=451	n=232	n=459	n=229

  

<b>Studiedeel B (follow-up duur van 40 weken)<sup>21</sup> (vervolg op studiedeel A)</b>			
<b>Studie 1</b>		<b>Studie 2</b>	
N=622		N=636	
<i>Ivermectine</i>	<i>Azelaiënezuurgel</i>	<i>Ivermectine</i>	<i>Azelaiënezuurgel</i>
n=412	n=210	n=428	n=208

*Baselinekarakteristieken*

In studie 1 en studie 2 was bij aanvang van studiedeel A 96% van de proefpersonen Kaukasisch en 67% vrouw. Op basis van de vijfpunts IGA-schaal was 79% van de proefpersonen geclassificeerd als matig (IGA=3) en 21% als ernstig (IGA=4). Het gemiddeld aantal laesies was 32. Volgens de onderzoekers zijn in beide studies de baselinekarakteristieken van de twee behandelarmen vergelijkbaar.<sup>22</sup>

*Uitkomstmaat*

*Ziekte-ernst*

In studiedeel A bereikte 38% en 40% van de onderzoekspersonen in de ivermectine-arm en 12% en 19% van de onderzoekspersonen in de placebo-arm een IGA-score van 0 (schoon) of 1 (bijna schoon) in respectievelijk studie 1 en studie 2 (voor beide studies geldt  $p < 0,01$ ).<sup>22</sup> De gemiddelde absolute afname in inflammatoire laesies in studiedeel A was 21 en 22 in de ivermectine-arm en 12 en 13 in de placebo-arm (voor beide studies geldt  $p < 0,001$ ).<sup>13,22</sup>

Door de ivermectinebehandeling in studiedeel B gedurende 40 weken voort te zetten, namen deze percentages in de ivermectine-armen toe tot 71% in studie 1 en 76% in studie 2. De placebobehandelde patiënten uit studiedeel A die in studiedeel B gedurende 40 weken werden behandeld met azelaiënezuurgel bereikten uiteindelijk een IGA success-rate van 59% en 58% in respectievelijk studie 1 en studie 2.

**Tabel 4: Gunstige effecten van ivermectine vergeleken met metronidazolcrème en azelaïnezuurgel bij patiënten met papulopustuleuze rosacea**

	<i>studie ivermectinecrème versus metronidazolcrème</i> <sup>20</sup>			<i>Studies ivermectinecrème versus azelaïnezuurgel</i> <sup>21</sup>					
	N=962		p	Studie 1 (N=622)			Studie 2 (N=636)		
	<i>ivermectinecrème</i> (n=478)	<i>metronidazolcrème</i> (n=484)		<i>Ivermectine</i> (n=412)	<i>Azelaïnezuur</i> (n=210)	p	<i>Ivermectine</i> (n=428)	<i>Azelaïnezuur</i> (n=208)	p
<i>primaire eindpunt</i>									
<b>Ziekte-ernst</b>									
- Procentuele reductie in het aantal inflammatoire laesies	83%	74%	<0,001						
- Absolute verandering in het aantal inflammatoire laesies	28±15 <sup>19</sup>	24±16 <sup>19</sup>	<0,001 <sup>19</sup>						
<i>secundaire eindpunten</i>									
<b>Ziekte-ernst</b>									
- IGA success-rate (IGA=0 of 1)	85%	75%	<0,001	71%	59%	n.v.t. <sup>c</sup>	76%	58%	n.v.t. <sup>d</sup>
- subgroep IGA=3	85% (n=398)	78% (n=403)	Niet genoemd						
- subgroep IGA=4	83% (n=80)	63% (n=81)	Niet genoemd						
- IGA = 0	35%	22%	Niet genoemd						
- Volledig schoon (IGA=0)	35%	22%	Niet genoemd						
<b>Kwaliteit van leven</b>									
- Absolute afname in DLQI-score	-5,18	-3,92	<0,01						
- Percentage patiënten dat vindt dat de ziekte geen schadelijk effect heeft op kwaliteit van leven (EQ-5D)	71%	64%	Niet genoemd						

<sup>c</sup> Omdat de ivermectinebehandeling startte in studiedeel A<sup>22</sup> en de azelaïnezuurbehandeling pas 12 weken later startte in studiedeel B<sup>21</sup> is 12 weken langer behandeld met ivermectine. Een directe vergelijking tussen beide behandelingen is daardoor niet mogelijk.

### 3.2.2

#### *Discussie*

De geregistreerde indicatie voor ivermectinecrème is papulopustuleuze rosacea. De fase 3 studies zijn alleen uitgevoerd bij patiënten met matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea. Ivermectinecrème doet het in deze patiëntengroep significant beter dan placebo.<sup>22</sup> Volgens de NPAR en de Cochrane review is dit verschil klinisch relevant.<sup>15,19</sup> Dit rapport beantwoordt de vraag of ivermectinecrème het ook beter doet dan de lokale behandelingen met metronidazol en azelaïnezuur.

In zowel de metronidazolstudie als in de azelaïnezuurstudie waren enkel de onderzoekers geblindeerd. Deze onderzoeken hadden dubbel geblindeerd kunnen zijn als een dubbel-dummy design was toegepast. Desondanks zijn de toegepaste procedures om blinding van de onderzoeker/beoordelaar te verzekeren acceptabel. Zo verstreekte in beide studies iemand anders dan de onderzoeker de geneesmiddelen.<sup>19</sup> De patiëntgerapporteerde uitkomstmaten in de metronidazolstudie (bv. DLQI-score) kunnen hierdoor wel gebiast zijn, omdat de patiënt wel weet welk geneesmiddel hij krijgt.

#### *Ivermectine versus metronidazol*<sup>20</sup>

##### *Ziekte-ernst*

Ivermectine leidt in vergelijking met metronidazol tot een significant grotere afname in ziekte-ernst bij patiënten met matige of ernstige papulopustuleuze rosacea. Het gaat hier – voor een aandoening met een lage ziektelast (<0,1) – echter om kleine verschillen: een absoluut verschil van 4 inflammatoire laesies, 9% minder inflammatoire laesies en een 10% hogere IGA-succes rate.

Bij IGA-score 4 (ernstige papulopustuleuze rosacea) lijkt het verschil in effectiviteit tussen ivermectine en metronidazol toe te nemen. Dit is echter niet met hard bewijs aangetoond, omdat het een post-hoc analyse betreft. Volgens de Cochrane review is ivermectine in geringe mate effectiever dan metronidazol.<sup>15</sup>

##### *Kwaliteit van leven*

Er werden enkele kleine, maar statistisch significante verbeteringen gesignaleerd in de metingen op kwaliteit van leven schalen voor ivermectine ten opzichte van metronidazol. Bij aanvang van de studie was de gemeten impact op kwaliteit van leven echter matig. Om die reden kan door de behandeling geen grote verbetering worden verwacht. Daarnaast kan bias zijn opgetreden in de patiëntgerapporteerde uitkomstmaten over kwaliteit van leven omdat de patiënten niet geblindeerd waren voor de behandeling. In de Cochrane review staat dat een minimaal verschil in DLQI-score van 2,5 tot 5 als klinisch relevant kan worden beschouwd.<sup>15</sup> Het verschil in afname tussen de ivermectine- en metronidazolgroep is slechts 1,26. Op basis van deze gegevens is er geen klinisch relevant verschil in effect op kwaliteit van leven tussen ivermectine en metronidazol. Deze conclusie wordt ook getrokken in de NPAR en Cochrane review.<sup>15,19</sup>

#### *Ivermectine versus azelaïnezuur*<sup>21</sup>

In de NHG-Farmacotherapeutische Richtlijn wordt 20% azelaïnezuurcrème genoemd als standaardbehandeling<sup>10</sup>, terwijl in de studie 1% ivermectinecrème vergeleken wordt met 15% azelaïnezuurgel. Er is geen vergelijkend onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van de 15% en 20% concentraties en de gel en crème formules van azelaïnezuur. Het NVDV schrijft dat beide formules effectief zijn en geschikt zijn als lokaal therapeutikum naast lokaal metronidazol. Wel merkt het NVDV op dat de 15% gel door de hoge stabiliteit en de goede oplosbaarheid mogelijk een betere biologische beschikbaarheid heeft.<sup>1</sup> Overigens wordt 15% azelaïnezuurcrème in de

dagelijkse praktijk wel door huisartsen voorgeschreven (Bron NHG).

#### *Ziekte-ernst*

Het is duidelijk dat beide middelen het aantal papels en pustels verminderen. Door de ivermectinebehandeling na 12 weken door te zetten neemt het aantal patiënten dat IGA-score 0 of IGA-score 1 bereikt nog verder toe (een toename 33% in studie 1 en 36% in studie 2). Doordat de ivermectine- en azelaïnezuurbehandeling niet synchroon lopen is het niet mogelijk om de effectiviteit van ivermectine en azelaïnezuur met elkaar te vergelijken. Er kan daarom niet beoordeeld worden of ivermectine effectiever is dan azelaïnezuur. Het doel van studiedeel B was dan ook om de veiligheid van langdurig ivermectinegebruik aan te tonen en om te bekijken of het effect van ivermectine bij langdurig gebruik aanhoudt.

#### Ivermectine versus metronidazol en azelaïnezuur

Er is slechts één direct vergelijkende studie uitgevoerd om de therapeutische waarde van ivermectinecrème ten opzichte van metronidazolcrème te bepalen. Alhoewel er voor ivermectine ten opzichte van metronidazol statistisch significante verschillen zijn aangetoond, is de klinische relevantie van dit verschil niet aangetoond.

Omdat bekend is dat azelaïnezuur net als metronidazol effectief is als behandeling voor papulopustuleuze rosacea<sup>15</sup>, en de resultaten van 1% ivermectinecrème ten opzichte van 15% azelaïnezuurgel iets gunstiger zijn, is te verwachten dat de effectiviteit van ivermectine ten minste gelijkwaardig is aan de effectiviteit van azelaïnezuur. Vanwege de gekozen studieopzet is echter niet te bepalen of ivermectine effectiever is dan azelaïnezuur.

#### 3.2.3 *Conclusie*

Bij patiënten met matige of ernstige papulopustuleuze rosacea is geen klinisch relevant verschil aangetoond in effectiviteit tussen ivermectinecrème en lokaal metronidazol of lokaal azelaïnezuur.

### **3.3 Ongunstige effecten**

#### 3.3.1 *Evidentie*

In totaal zijn 2047 van de 3999 patiënten in 18 studies blootgesteld aan eenmaal daags 1% ivermectinecrème. Van deze 2047 patiënten waren 1555 patiënten minimaal 3 maanden blootgesteld. 519 patiënten zijn minimaal gedurende een jaar behandeld.<sup>19</sup>

De meest voorkomende bijwerkingen met cutaan gebruik van ivermectine zijn een brandend gevoel van de huid (1,3%), huidirritatie (1,0%), jeuk (0,8%) en een droge huid (0,7%). In geen enkele klinische studie werden systemische bijwerkingen gerapporteerd.<sup>19</sup>

#### Ivermectine versus metronidazol<sup>20</sup>

In totaal vielen 32 (2,7%) patiënten af in de ivermectinegroep, waarvan 6 (1,3%) vanwege bijwerkingen. In de metronidazolgroep vielen in totaal 28 (5,7%) patiënten uit, waarvan 13 (2,7%) vanwege bijwerkingen.

De incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar in de ivermectine- vs metronidazol-arm (respectievelijk 32% vs 33%), alsook de incidentie van geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen (2,3% vs 3,7%). Tevens was de incidentie van dermatologische bijwerkingen vergelijkbaar in beide onderzoekarmen (1,9% vs 2,5%), waarbij huidirritatie het meest optrad (0,6% vs 0,8%).

In de ivermectinegroep moesten 3 patiënten (0,6%) stoppen vanwege een geneesmiddelgerelateerde bijwerking (huidirritatie en overgevoeligheid). In de metronidazolgroep waren dit 10 patiënten (2,1%) (huidirritatie, allergische dermatitis, verergering van de rosacea, erytheem, jeuk en *general disorders* (feeling hot)).

#### Ivermectine versus azelaïnezuur<sup>21</sup>

De totale incidentie van bijwerkingen in studie 1 en 2 voor ivermectine was 60% en 61% en voor azelaïnezuur 59% en 59%. De incidentie van geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen in respectievelijk studie 1 en 2 was 1,9% en 2,1% voor ivermectine en 6,7% en 5,8% voor azelaïnezuur. In studie 1 en 2 was de incidentie van geneesmiddelgerelateerde dermatologische bijwerkingen 1,7% en 0,9% in de ivermectinegroep en 5,7% en 4,8% in de azelaïnezuurgroep, respectievelijk. De meest voorkomende geneesmiddelgerelateerde bijwerking was huidirritatie.

In studie 1 en studie 2 vielen in totaal respectievelijk 61 patiënten (15%) en 75 patiënten af (18%) in de ivermectine-armen, waarvan respectievelijk vijf (1,2%) en drie (0,7%) vanwege bijwerkingen. Geen van de bijwerkingen die leidde tot staken werd gerelateerd aan ivermectinegebruik.

De totale uitval in de azelaïnezuurarmen van studie 1 en studie 2 was respectievelijk 35 patiënten (17%) en 49 patiënten (24%) waarvan respectievelijk vier patiënten (1,9%) en vijf patiënten (2,4%) uitviel vanwege bijwerkingen. In studie 1 stopte drie patiënten uit de azelaïnezuurgroep vanwege huidreacties, in studie 2 waren dit vier patiënten.

Niemand uit de ivermectine-armen had te maken met een ernstige of zeer ernstige bijwerking. In studie 2 trad in de azelaïnezuurarm één ernstig geval op van huidirritatie.

### 3.3.2

#### *Discussie*

De bijwerkingen van ivermectine zijn evenals de andere topicale producten met name gerelateerd aan de lokale toediening en worden veelal veroorzaakt door het gebruikte vehicle. De bijwerkingen zijn mild, van voorbijgaande aard en zelden aanleiding voor staken. Bovendien zijn er geen systemische bijwerkingen gesignaleerd.

Het bijwerkingenprofiel van ivermectine en metronidazol is vergelijkbaar en er is geen sprake van klinisch relevante verschillen. Dit geldt ook voor het bijwerkingenprofiel van ivermectine en azelaïnezuur. Bij de laatste vergelijking moet opgemerkt worden dat dit door de gekozen studieopzet lastiger vast te stellen is. Aangezien het bijwerkingenprofiel van metronidazol en azelaïnezuur vergelijkbaar is<sup>15</sup>, is te verwachten dat het bijwerkingenprofiel van ivermectine (dat eenzelfde bijwerkingenprofiel heeft als metronidazol) ook overeenkomt met het bijwerkingenprofiel van azelaïnezuur.

### 3.3.3

#### *Conclusie*

Ivermectine is veilig te gebruiken en heeft een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als lokaal metronidazol en lokaal azelaïnezuur.

### 3.4

#### **Ervaring**

Ivermectinecrème is sinds 04/05/2015 geregistreerd in Nederland voor de topische behandeling van inflammatoire laesies bij volwassen patiënten met papulopustuleuze rosacea. In de VS is dit middel sinds december 2014 geregistreerd en in Europa sinds maart 2015.



Systemisch ivermectine (Stromectol®, 3 mg tablet) is sinds 2003 geregistreerd in Nederland voor de behandeling van parasieten, waaronder rondwormen en schurftmijt.

Metronidazolcrème en –gel zijn sinds respectievelijk 2000 en 1991 geregistreerd in Nederland. Azelaïnezuurcrème wordt net als metronidazolcrème voorgeschreven als eerste keus behandeling in Nederland (sinds 1991), maar is hier niet officieel voor rosacea geregistreerd. 15% azelaïnezuurgel was tot maart 2015 geregistreerd voor rosacea in Nederland, maar op verzoek van de vergunninghouder is de handelsvergunning van dit middel ingetrokken, nadat het CBG constateerde dat er voldoende alternatieven op de markt zijn om dit te rechtvaardigen.<sup>17</sup> De ervaring met ivermectinecrème, ivermectine als tablet, metronidazolcrème/gel en azelaïnezuurcrème/gel is weergegeven in Tabel 5.

**Tabel 5: Ervaring met ivermectinecrème, ivermectine als tablet, metronidazolcrème/gel en azelaïnezuurcrème/gel\***

	ivermectine		metronidazol		azelaïnezuur	
	1% crème	3 mg/g tablet	0,75% en 1% crème	0,75% gel	20% crème	15% gel
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/ 20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X					
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren						
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X	X	X	X	X

\* Azelaïnezuurgel is sinds maart 2015 niet meer in de handel in Nederland. Op verzoek van de vergunninghouder is de handelsvergunning van dit middel ingetrokken.<sup>17</sup>

### 3.4.1

#### Conclusie

De ervaring met ivermectinecrème (Soolantra®) is beperkt, maar de ervaring met oraal ivermectine (Stromectol®) is ruim. Ook de ervaring met metronidazolcrème, metronidazolgel, azelaïnezuurgel en azelaïnezuurcrème is ruim.

### 3.5

#### Toepasbaarheid

##### Contra-indicaties

Ivermectine: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met potente CYP3A4-remmers.<sup>13</sup>

Metronidazol: Overgevoeligheid voor nitro-imidazolen.<sup>18</sup>

Azelaïnezuur: Fotosensibilisatie kan optreden bij uitgebreide blootstelling aan zonlicht of zonnebank.<sup>23</sup>

##### Specifieke groepen

Ivermectine: Kinderen en adolescenten mogen ivermectinecrème niet gebruiken, omdat gegevens over werkzaamheid en veiligheid ontbreken. Gebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding wordt afgeraden, omdat beperkte gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.<sup>13</sup>

Metronidazol: Metronidazolcrème kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap en wanneer borstvoeding gegeven wordt. Niet toepassen op de huid rond de tepels. Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen.<sup>18</sup>  
Azelaïnezuur: Er zijn geen gegevens over toepassing tijdens zwangerschap en lactatie bij de mens.<sup>18</sup>

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

##### Ivermectine<sup>13</sup>

- Contact met de ogen en slijmvliezen vermijden.

##### Metronidazol<sup>18</sup>

- Contact met de ogen en slijmvliezen vermijden.

- Metronidazol wordt door UV-straling omgezet in een inactieve verbinding; blootstelling van de huid aan UV-straling gedurende de therapie vermijden.

- Wees voorzichtig bij bloeddyscrasieën in de anamnese.

- Metronidazol kan een aanval van porfyrie uitlokken.

##### Azelaïnezuur:

- Contact met ogen en slijmvliezen vermijden.<sup>18</sup>

#### 3.5.1 *Discussie*

Bij gebruik van metronidazol moet de patiënt blootstelling aan zonlicht vermijden, omdat dat leidt tot omzetting in een inactieve verbinding. Verder zijn er geen opvallende verschillen in toepasbaarheid tussen ivermectinecrème, metronidazolcrème en azelaïnezuurgel/crème.

#### 3.5.2 *Conclusie*

De toepasbaarheid van ivermectinecrème is vergelijkbaar met de toepasbaarheid van lokaal metronidazol en lokaal azelaïnezuur.

### 3.6 **Gebruiksgemak**

#### *Gebruiksgemak*

Ivermectinecrème hoeft maar eenmaal daags op het gezicht aangebracht te worden. Metronidazolcrème en azelaïnezuurgel/crème moet de patiënt tweemaal daags op het gezicht aanbrengen. Het gebruiksgemak van ivermectinecrème, metronidazolcrème, azelaïnezuurgel en azelaïnezuurcrème is weergegeven in Tabel 6.

**Tabel 6: Gebruiksgemak van ivermectine, metronidazolcrème en azelaïnezuurgel/crème**

	<i>ivermectinecrème</i>	<i>metronidazolcrème, azelaïnezuurgel en azelaïnezuurcrème</i>
Toedieningswijze	Cutaan	Cutaan
Toedieningsfrequentie	1 maal per dag	2 maal per dag

#### 3.6.1 *Discussie*

Er zijn aanwijzingen dat er verschillen zijn in therapietrouw tussen eenmaal daags en tweemaal daags gebruiken van geneesmiddelen. Omdat uit de bestudeerde studies niet blijkt dat het verbeterde gebruiksgemak van ivermectine leidt tot klinisch relevant betere effecten dan metronidazol of azelaïnezuur, acht ZIN het verschil in gebruiksgemak niet klinisch relevant.

### 3.6.2

#### *Conclusie*

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in gebruiksgemak tussen ivermectinecrème en metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème/gel.

### 3.7

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Ivermectinecrème heeft een klinisch relevant effect bij patiënten met matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea. Dit effect is vergelijkbaar met de effecten die verkregen worden met metronidazolcrème en azelaïnezuurgel. Dit is vastgesteld met subjectieve, maar gevalideerde uitkomstmaten die aantonen dat zowel ziekte-ernst als kwaliteit van leven in positieve zin veranderen.

De ongunstige effecten van ivermectinecrème betreffen vooral lokale huidreacties, in de meeste gevallen licht of matig in ernst. Bijwerkingen leiden zelden tot staken van de behandeling. Het bijwerkingenprofiel is daarmee vergelijkbaar met dat van lokaal metronidazol en lokaal azelaïnezuur.

Lokaal ivermectine heeft in vergelijking met lokaal metronidazol en lokaal azelaïnezuur een therapeutische gelijke waarde voor de behandeling van matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea bij volwassen patiënten.

## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

### 4.2 Nieuw advies

Ivermectinecrème kan bij volwassen patiënten met matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea (subtype 2) een verbetering geven van het aantal papels en pustels in het gezicht. Deze behandeling kan naast topicaal metronidazol en topicaal azelaïnezuur ingezet worden als eerstelijns lokale therapie bij matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea.



## 5 Literatuur

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Acneïforme dermatosen. 2013;
2. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584-7.
3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907-12.
4. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, et al. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology* 2008;217:169-72.
5. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol* 2011;165:865-73.
6. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol* 2010;90:269-73.
7. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, et al. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:918-9.
8. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-23.
9. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol* 2013;169:555-62.
10. Draijer LW, Folmer H, Verduijn MM. NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Rosacea. 2008;
11. van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, et al. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2015;95:395-400.
12. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005;352:793-803.
13. Samenvatting van de productkenmerken (SPC). 2014;
14. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2014;134:1527-34.
15. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD003262.
16. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol* 2006;5:317-9.
17. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). 2015;
18. Farmacotherapeutisch Kompas. 2015;
19. National Public Assessment Report (NPAR) ivermectine. 2015;
20. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015;172:1103-10.
21. Stein GL, Kircik L, Fowler J, et al. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1380-6.
22. Stein L, Kircik L, Fowler J, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2014;13:316-23.
23. KNMP Kennisbank. 2015;



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Taieb, 2014 <sup>20</sup>	Fase 3, multicenter, voor de onderzoeker geblindeerde RCT, [A2]. Follow-up duur: 16 weken. [ITT]	962 (ivermectine = 478, metronidazol = 484)	Patiënten met matige (IGA-score 3) of ernstige (IGA-score 4) papulopustuleuze rosacea ≥ 18 jaar: met 15 tot 70 inflammatoire laesies (papels en pustels) in het gezicht.	Ivermectinecrème (1%) versus metronidazolcrème (0,75%).	<p><i>Primair:</i> procentuele verandering in aantal inflammatoire laesies (papels aan pustels), absolute verandering in het aantal laesies.</p> <p><i>Secundair:</i> IGA succes rate (percentage patiënten met IGA-score 0 of 1), IGA-score, veiligheid, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten, appreciatie vragenlijst, kwaliteit van leven (DLQI en EQ-5D) en tijd tot recurrence.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Er is vergeleken met de laagste dosering metronidazol (0,75%, niet 1%).</li> <li>- Alleen onderzoekers zijn geblindeerd. Omdat de patiënt wel weet welk medicijn hij krijgt, kan dit de antwoorden op de kwaliteit van leven vragenlijsten beïnvloeden.</li> <li>- P-waarden zijn niet altijd weergegeven.</li> </ul>



Gold (Part A), 2014 <sup>22</sup>	2 RCT's: fase 3, multicenter, dubbelblind, [A2] Follow-up duur: 12 weken. [ITT]	Studie 1: 683 (ivermectine = 451, placebo = 232)  Studie 2: 688 (ivermectine = 459, placebo = 229)	Patiënten met matige (IGA-score 3) of ernstige (IGA-score 4) papulopustuleuze rosacea ≥ 18 jaar: met 15 tot 70 inflammatoire laesies (papels en pustels) in het gezicht.	Ivermectinecrème (1%) versus placebo	<i>Co-primair</i> : success rate (percentage patiënten met IGA-score 0 of 1) en absolute verandering in het aantal inflammatoire laesies.  <i>Secundair</i> : procentuele verandering in het aantal laesies (papels en pustels), veiligheid, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten, kwaliteit van leven (DLQI en RosaQoL)	Zie Gold (Part B), 2014
Gold (Part B), 2014 <sup>21</sup>	Vervolg van Gold (Part A), 2014 2 RCT's: fase 3, multicenter, onderzoeker geblindeerd, [B] Follow-up duur: 40 weken. [ITT]	Studie 1: 622 (ivermectine = 412, azelaïnezuur = 210)  Studie 2: 636 (ivermectine = 428, azelaïnezuur = 208)	Zie Gold (Part A), 2014. Deze patiënten onderging 12 weken behandeling met ivermectinecrème of placebo.  In deze studie, Gold (Part B), vervolgen de ivermectinebehandelde patiënten de ivermectinebehandeling en stappen de placebobehandelde patiënten over op azelaïnezuur.	Ivermectinecrème (1%) versus azelaïnezuurgel (15%)	Success rate (percentage patiënten met IGA-score 0 of 1) en veiligheid	- Patiënten zijn 12 weken langer behandeld met ivermectinecrème dan met azelaïnezuurgel. Daardoor is een directe vergelijking tussen ivermectine en azelaïnezuur niet te maken. - Patiënten smeren in deze studie 15% azelaïnezuurgel in plaats van 20% azelaïnezuurcrème dat in Nederland gebruikelijk is. <sup>10</sup> 15% azelaïnezuurgel is in maart 2015 van de Nederlandse markt gehaald. <sup>17</sup>

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT); B: vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: EuroQOL five dimensions questionnaire; IGA-score: Investigator Global Assessment score; ITT: intention to treat; RCT: randomized controlled trial; RosaQoL: Rosacea Quality of Life Index.

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Loo, 2004	Congresbijdrage
Van Zuuren, 2015	Systematische review van behandelingen bij rosacea waaronder ivermectinecrème. De enige geïncludeerde RCT's over ivermectine (Taieb, 2014 en Gold (Part A), 2014) bespreken wij in deze beoordeling apart.
Deeks, 2015	Review
Weinkle, 2015	Review
Two, 2015	Review
Abokwidia, 2015	Review
Guerrero-Gonzalez, 2014	Oraal ivermectine
Schaller, 2013	Oraal ivermectine
Fallen, 2012	Review
Macedo, 2012	Oraal ivermectine
Rebora, 2002	Review

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
Medical Products Agency - Sweden	2015	National Public Assessment Report (NPAR) ivermectinecrème <sup>19</sup>
Medical Products Agency - Sweden	2015	Samenvatting van de productkenmerken (SPC) ivermectine <sup>13</sup>
Cochrane	2015	Cochrane review: Interventions for rosacea <sup>15</sup>
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)	2008	NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Rosacea <sup>10</sup>
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)	2013	Richtlijn Acneiïforme dermatosen <sup>1</sup>

## Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 21 september 2015

### 28<sup>e</sup> vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

#### 5 Agendapunt 5 ivermectine (Soolantra®), 1A

##### FT-rapport

##### Inleiding

10 Het betreft de eerste bespreking. Ivermectine (Soolantra®) voor lokale behandeling van papulopustuleuze rosacea.

Papulopustuleuze rosacea is niet te genezen en therapie berust voornamelijk op onderdrukken en behandelen van symptomen. Als zelfzorg, zoals vermijden van uitlokkende factoren en camouflage, niet helpt, verdient lokale behandeling met metronidazolcrème (0,75% of 1%) of azelaïnezuurcrème (20%) gedurende drie maanden (maximaal zes maanden) de voorkeur. Bij onvoldoende effect wordt het alternatieve middel gegeven. De laatste medicamenteuze optie is een oraal tetracycline (tetracycline, doxycycline).

15 Ivermectine (Soolantra®) is net als metronidazolcrème en azelaïnezuurcrème een lokale behandeling. De therapeutische waarde van ivermectinecrème wordt daarom met deze twee behandelingen vergeleken.

20 De concept conclusie van ZIN is dat lokaal ivermectine in vergelijking met lokaal metronidazol en lokaal azelaïnezuur een therapeutisch gelijke waarde heeft voor de behandeling van inflammatoire laesies bij volwassen patiënten met matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea (rosacea subtype 2).

25 Omdat de budget impact over een periode van drie jaar na marktintroductie niet meer dan €2,5 miljoen bedraagt, is een ontheffing van farmaco-economisch onderzoek verleend.

##### Discussie

30 De eerste referent is het in eerste instantie eens met de concept conclusie gelijke therapeutische waarde. De referent stelt voor om, voordat de behandel mogelijkheden worden aangegeven, eerst te vermelden dat deze uit de NHG farmacotherapeutische richtlijn rosacea komen. Tevens stelt de referent voor om ook in het begin van de inleiding op te nemen dat de referent behandeling azelaïnezuurgel op verzoek van de fabrikant niet meer geregistreerd is en het CBG ingestemd heeft met het intrekken van de handelsvergunning omdat er voldoende alternatieven op de markt zijn. In de inleiding staat dat de dermatoloog licht afwijkt van de NHG-richtlijn: 'indien lokale therapie met metronidazol of azelaïnezuur niet werkt, wordt bij matig ernstige tot ernstige papulopustuleuze rosacea een combinatietherapie van lokaal metronidazol of lokaal azelaïnezuur met systemisch doxycycline 40-100 mg eenmaal daags gedurende minstens vier maanden gegeven.' De zin die daarop volgt 'Pas als dat niet werkt wordt overgegaan op systemische therapie.' wekt de indruk dat daarvoor geen systemische therapie is toegepast, terwijl doxycycline is gegeven. ZIN past dit aan.

40 De tweede referent is het niet eens met de concept-conclusie gelijke therapeutische waarde. Op basis van de fase 3 studie is de tweede referent van mening dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van metronidazolcrème. Ivermectine heeft wel een gelijke waarde ten opzichte van azelaïnezuur. In het geval van azelaïnezuur gaat het om een slecht opgezette studie waarbij de uitkomstmaten niet met elkaar te vergelijken zijn. De referent komt tot deze concept-conclusie voor ivermectine ten opzichte van metronidazolcrème omdat de uitkomstmaten die in de studie gegeven worden voor een deel subjectief zijn, maar er wel significante verschillen zijn. Zo is er een significante reductie te zien bij het aantal laesies (83% versus 74%). De ziekte ernst en 'time to recurrence' waren aanzienlijk verlaagd. De blinding van de onderzoeken op deze punten vond de tweede referent goed onderbouwd. Het is lastig om een uitspraak te doen over de kwaliteit van leven omdat het geen dubbel geblindeerde studie was.

50 Er volgt een korte discussie in de WAR waarbij centraal staat of de procentuele reductie in aantal laesies van 83% versus 74% en de absolute verandering in het aantal laesies van 28±15 versus 24±16 klinisch relevant is. Een WAR-lid vindt een winst van 83% versus 74% aanzienlijk, vooral omdat de laesies in het gezicht aanwezig zijn. Een ander WAR-lid geeft aan dat tabel 4 in het FT-rapport, waarin de gunstige effecten van ivermectine vergeleken worden met metronidazolcrème en azelaïnezuurgel bij patiënten met papulopustuleuze

rosacea, geen twijfel over de effecten laat zien, omdat alle resultaten dezelfde kant op wijzen.

Het voorstel van de WAR is dat voordat zij een concept advies uitbrengen eerst aan de De WAR stelt voor dat, alvorens zij een concept advies uitbrengt, aan de vereniging van dermatologen te vragen of zij de gevonden verschillen klinisch relevant vinden.

De tweede referent had nog inhoudelijke opmerkingen over het rapport. In het rapport staat dat de ziektelast voor huidandoeningen gering is. Het merendeel van de aandoeningen heeft een ziektelast van minder dan 0,1. Rosacea staat niet specifiek genoemd, maar kan onder 'andere huidandoeningen' vallen. De ziektelast is dan 0,006. Het voorstel is om dit niet zo stellig in het rapport op te nemen omdat dit een aanname is en aangezien het om een huidandoening in het gezicht gaat, is het voor te stellen dat de ziektelast daarom juist hoger is.

In de conclusie van de ongunstige effecten staat dat de ervaring met ivermectinecrème (Soolantra) beperkt is. De tweede referent geeft aan dat ivermectine wel al in systemische vorm sinds 2003 op de markt is en de bijwerkingen gering zijn. Op basis hiervan kan gezegd worden dat de bijwerkingen meevallen.

#### FT-rapport

#### Advies van de WAR aan ZIN

De WAR besluit om nog geen uitspraak te doen over de therapeutische waarde van het product ten opzichte van de lokale behandeling met metronidazol en azelaïnezuur. De commissie wil in haar advies de reactie van de vereniging van dermatologen laten meewegen.

## **Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 26 oktober 2015**

### **29<sup>e</sup> vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen**

#### **Agendapunt 4**

#### **ivermectine (Soolantra®), 1B;**

##### FT-rapport

##### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De WAR heeft bij de eerste bespreking geadviseerd de beroepsgroep te raadplegen over de vraag of zij de gevonden statistisch significante verschillen in ziekte-ernst ook klinisch relevant acht en of ivermectine volgens de beroepsgroep een meerwaarde heeft boven metronidazolcrème in het verminderen van de ziekte-ernst of dat de genoemde middelen gelijkwaardig zijn. De beroepsgroep liet ZIN weten dat ivermectine meerwaarde heeft, omdat door de introductie van dit product meer eerste keus therapieën beschikbaar zijn voor de behandeling van rosacea. De klinische relevantie van de gevonden verschillen van ivermectine vs. metronidazol noemt de beroepsgroep echter marginaal.

##### FT-rapport

##### Discussie

De referent is het eens met het concept oordeel therapeutische gelijke waarde in vergelijking met lokaal metronidazol en lokaal azelaïnezuur die ook door de beroepsgroep wordt onderschreven. Het verschil is marginaal en niet klinisch relevant. Het feit dat er aanwijzingen zijn voor betere therapietrouw bij dermatologische preparaten bij eenmaal daagse toediening is ook geen reden voor een therapeutische meerwaarde. De andere WAR-leden onderschrijven dit. De resultaten laten namelijk niet zien dat dit leidt tot een klinisch relevante verbetering in effectiviteit van ivermectine ten opzichte van metronidazol. Ook is de referent het met het argument eens dat ivermectine in tegenstelling tot metronidazol geen antibioticum is en dit geen reden is om een therapeutische meerwaarde aan ivermectine toe te kennen.

##### FT-rapport

##### Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan ZIN luidt dat lokaal ivermectine in vergelijking met lokaal metronidazol en lokaal azelaïnezuur een therapeutische gelijke waarde heeft voor de behandeling van matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea bij volwassen patiënten.