

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Zorg

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

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

2017010626

Datum 14 maart 2017
Betreft GVS rapport 17/01 methylaminolevulinaat (Metvix®) met daglicht
fotodynamische therapie (FDT)

Onze referentie
2017010626

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 november 2016 (CIBG-16-03219) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een marginale toetsing uit te voeren over de vraag of methylaminolevulinaat (Mevix®) met daglicht fotodynamische therapie (FDT) kan worden opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt plaatsing aan in het cluster 0D06BBADC V, waarin reeds drie middelen zijn opgenomen. Hiermee wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen.

Methylaminolevulinaat is beschikbaar in de vorm van een crème in een sterkte van 160 mg/g.

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. De huidige beoordeling betreft de nieuwe thuisbehandeling met methylaminolevulinaat in combinatie met *daglicht* FDT en is alleen geschikt voor milde tot matige actinische keratose laesies.

Uitkomstbeoordeling

Methylaminolevulinaat (Mevix®) met daglicht FDT kan op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid als onderling vervangbaar worden beschouwd met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0D06BBADC V, waarin opgenomen: 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat.

Er is geen DDD vastgesteld voor methylaminolevulinaat. Voor uitwendig toegepaste dermatologica geldt voor het GVS als standaarddosering 1 gram, 1 ml of 100 cm², afhankelijk van de gehanteerde hoeveelheidsmaat. Dit betekent dat voor methylaminolevulinaat met daglicht FDT een standaarddosering van 1 gram kan worden aangehouden.

In onze brief van ingenolmebutaat dd. 5 augustus 2013 is ook aangegeven dat voor zowel ingenolmebutaat als imiquimod als 5-fluorouracil een standaarddosering van 1 gram kan worden aangehouden.

Daarbij werd bovendien aangegeven dat zowel ingenolmebutaat als imiquimod worden gegeven via een afgebakende kuur. Voor methylaminolevulinaat geldt dat een enkele behandeling in combinatie met daglicht FDT voldoende zou moeten zijn.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
14 maart 2017

Onze referentie
2017010626

Advies

Methylaminolevulinaat met daglicht FDT kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0D06BBADC V met 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

**GVS-rapport 17/01
methylaminolevulinaat (Metvix®) met
daglicht fotodynamische therapie**

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 20 januari 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2012072528
Volgnummer	2016129960
Contactpersoon	drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	M.J. Moen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Methylaminolevulinaat (Metvix®) met daglicht.—5
1.2	Voorstel fabrikant opname GVS—5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2	Gelijke toedieningsweg ^{1,2,4} —8
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie ^{1,2,4} —8
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—13
2.3	Standaarddosering—13
2.4	Conclusie plaatsing op lijst 1A—13
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B—15
4	Voorstel voor een FK-advies—17
4.1	<i>Huidig Advies:</i> —17
5	Literatuur—19

1 Inleiding

In de brief van 14 november 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel methylaminolevulinaat (Metvix®) in combinatie met daglicht fotodynamische therapie.

1.1 Methylaminolevulinaat (Metvix®) met daglicht.

Samenstelling¹

Metvix® is een crème met als werkzame stof 160mg/g (16%) methylaminolevulinaat als hydrochloride.

Geregistreerde indicatie¹

De conventionele methylaminolevulinaat behandeling in combinatie met rood licht fotodynamische therapie (vanaf nu C-FDT), uitgevoerd in het ziekenhuis, is reeds geregistreerd sinds 2008. Het betreft 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 nieuwe thuisbehandeling met methylaminolevulinaat in combinatie met daglicht fotodynamische therapie (vanaf nu DL-FDT) is alleen geschikt voor milde tot matige actinische keratose laesies.

Methylaminolevulinaat is daarnaast ook geregistreerd voor de behandeling van basaalcelcarcinoom en morbus Bowen.

Dosering¹

De therapie met daglicht kan worden gebruikt om milde tot matige actinische keratose laesies te behandelen. De methylaminolevulinaat behandeling met DL-FDT kan worden gebruikt indien de temperaturomstandigheden geschikt zijn om 2 uur aangenaam buiten te kunnen blijven. Bij regenachtig weer of als het weer dreigt regenachtig te worden, moet methylaminolevulinaat met DL-FDT niet worden gebruikt.

Een dunne laag crème moet worden aangebracht op de te behandelde gebieden nadat een geschikt zonbeschermingsmiddel is aangebracht en nadat schilfers en/of korstjes zijn verwijderd en het huidoppervlak ruw is gemaakt. Ook dient te huid te zijn ingesmeerd met een zonbeschermingsmiddel. Om pijn te beperken en te zorgen voor maximale werkzaamheid moet de patiënt 2 uur onafgebroken buiten blijven in vol daglicht.

Eén behandeling moet worden toegediend. Na 3 maanden moeten de behandelde laesies worden geëvalueerd en indien de respons onvolledig is kan een tweede behandlesessie worden toegediend.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van methylaminolevulinaat (Metvix®) stelt dat dit middel onderling vervangbaar is met 5-fluorouracil, imiquimod of ingenolmebutaat en dat C-FDT vervangbaar is met DL-FDT in de thuissituatie en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OD06BBADC V, samen met de andere genoemde middelen.

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.

Voor de indicatie actinische keratose zijn de middelen 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat al geregistreerd en in het GVS opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0D06BBADCV.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van methylaminolevulinaat komen de drie overige middelen tegen actinische keratose in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS, namelijk 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van methylaminolevulinaat met daglicht fotodynamische therapie in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens twee producten in het cluster moeten zijn opgenomen. De genoemde producten zijn geen structuuranaloga.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Methylaminolevulinaat is geïndiceerd voor de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose en voor de behandeling van basaalcelcarcinoom en morbus Bowen.²

De geregistreerde indicaties van de overige drie actinische keratose geneesmiddelen die zijn opgenomen in het GVS cluster 0D06BBADCV zijn als volgt:

5-Fluorouracil is bestemd voor de lokale behandeling van oppervlakkige pre-neoplastische aandoeningen zoals actinische keratose door zonbestraling en seniele keratosen. Verder wordt dit geneesmiddel gebruikt bij morbus Bowen of neoplastische huidveranderingen waaronder afzonderlijke en multipele oppervlakkige basaliomen.²

Imiquimod is bestemd voor de lokale behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij volwassenen en kleine superficiële basaalcelcarcinomen bij volwassenen. Verder is imiquimod geïndiceerd voor klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratose op gelaat en hoofdhuid bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topicale behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn.²

Hoofdindicaties worden bepaald op basis van de prevalentiecijfers van de geregistreerde indicaties in Nederland. In het CFH rapport 05/22 is bepaald dat de hoofdindicatie van imiquimod en 5-fluorouracil de behandeling van actinische keratose is, omdat dit de grootste patiëntengroep betreft.³

Ten slotte, het geneesmiddel **ingenolmebutaat** is uitsluitend geïndiceerd voor de

lokale behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen.³

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*^{1,2,4}

De middelen 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat in het GVS cluster OD06BBADCV zijn alle drie dermatologica, bestemd voor uitwendig gebruik. Ook methylaminolevulinaat kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*^{1,2,4}

De middelen 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat uit GVS cluster OD06BBADCV zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen. Ook methylaminolevulinaat is geïndiceerd bij volwassenen boven de 18 jaar. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

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 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat ten opzichte van methylaminolevulinaat voor thuisgebruik door middel van DL-FDT.

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.

In het GVS rapport van ingenolmebutaat van 5 augustus 2013⁴ is geconcludeerd dat tussen ingenolmebutaat, imiquimod en 5-fluorouracil geen klinisch relevante verschillen bestaan in eigenschappen en dat deze middelen als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd. In het farmacotherapeutisch rapport van 23 maart 2015², waarin de herbeoordeling en duiding van methylaminolevulinaat voor gebruik tegen actinische keratose beschreven staat, is geconcludeerd dat de gunstige en ongunstige effecten van een intramurale methylaminolevulinaat behandeling met rood licht fotodynamische therapie vergelijkbaar zijn met de gunstige en ongunstige effecten van zowel 5-fluorouracil als imiquimod. Ook werd geconcludeerd dat er sprake is van een gelijke therapeutische waarde van methylaminolevulinaat C-FDT ten opzichte van 5-fluorouracil en imiquimod. Er zijn geen artikelen gepubliceerd na 23 maart 2015 die deze resultaten tegenspreken.

De fabrikant heeft om toelating van methylaminolevulinaat tot het GVS gevraagd omdat methylaminolevulinaat ook bewezen effectief zou zijn in combinatie met DL-FDT. Om te bepalen of methylaminolevulinaat met DL-FDT voor thuisgebruik toegelaten kan worden tot het GVS en of er klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan tussen methylaminolevulinaat met DL-FDT en de middelen 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat, moet eerst de vergelijking gemaakt worden tussen de werking van de conventionele methylaminolevulinaat behandeling met fotodynamische therapie met rood licht versus DL-FDT. Vervolgens kan de vraag worden beantwoord of methylaminolevulinaat met DL-FDT onderling vervangbaar is met 5-fluorouracil, imiquimod of ingenolmebutaat. Er zijn twee fase III studies verricht waarin conventionele methylaminolevulinaat

PDT behandeling is vergeleken met de nieuwe DL-FDT methode. Beiden betroffen het 12-weekse multicentra, gerandomiseerde, onderzoekergeblindeerde, gecontroleerde, intra-individuele studies.^{5,6}

De eerste studie (Rubel *et al.*⁵) is uitgevoerd met 100 patiënten met actinische keratose, waarbij van 90 patiënten de uitkomsten gebruikt zijn (PP-populatie). Per patiënt werd één zijde van het gelaat behandeld met methylaminolevulinaat met C-FDT en een zijde met methylaminolevulinaat met DL-FDT. De behandelingsprocedure verliep zoals opgesomd in tabel 1. De tweede RCT studie (Lacour *et al.*⁶) is op gelijke wijze uitgevoerd als is beschreven in tabel 1. In totaal waren in deze studie 108 deelnemers, waarvan er uiteindelijk 96 patiënten in de PP-populatie overbleven.

Tabel 1. Procedure van DL-FDT versus C-FDT behandeling in beschreven studies.⁵		
Tijdstip	DL-FDT zijde	C-FDT zijde
15 min voor start	Applicatie van geschikte hoge SPF crème. Laesie toplaag wordt verwijderd.	
Start (0min)	Applicatie van methylaminolevulinaat op elke laesie en omliggende 5-10mm huid	Laesies aan deze zijde worden afgedekt met verband.
30 min	Patiënt verblijft buiten gedurende 2 uur	
2 uur en 30 min	Patiënt komt binnen en methylaminolevulinaat crème wordt verwijderd.	
3 uur	Gebied wordt afgedekt met dikke handdoek om blootstelling aan rood licht te voorkomen.	Versand en methylaminolevulinaat worden verwijderd en C-FDT toegepast.

Gunstige effecten

Twaalf weken na een DL-FDT versus C-FDT behandeling was er bij milde actinische keratose geen verschil tussen de methoden in de aantallen laesies die een 'complete respons' hadden vertoond (89,2% versus 92,8%, 95% BI -6,8; -0,3%). De definitie van complete respons is een vermindering van de omvang van de laesie met 100%. Deze uitkomst valt onder de vooraf ingestelde non-inferioriteits marge van 20%. Dat betekent dat de methylaminolevulinaat DL-FDT behandeling niet inferieur is gebleken aan de behandeling met C-FDT. Na 24 weken bleek bij de na-controle dat de status van de complete respons laesies in 96% van de gevallen onveranderd was gebleven, ongeacht de FDT-zijde waarop de laesies aanwezig waren (96% van de laesies bij DL-FDT en 96,6% van de laesies bij C-FDT).⁵

In de studie beschreven door Lacour *et al.* was na één enkele methylaminolevulinaat met DL-FDT behandeling het aantal laesies na 12 weken met een complete respons vergelijkbaar (niet-inferieur) aan C-FDT; respectievelijk 70% versus 74% (BI niet vermeld). Het gemiddelde verschil in werking van DL-FDT kwam uit onder de vooraf ingestelde non-inferioriteit marge van 15%, dus de DL-FDT behandeling is niet inferieur aan de behandeling met C-FDT. Ook werd in deze studie aangetoond dat de werking van DL-FDT niet werd beïnvloed door de weersomstandigheden. De werkzaamheid van DL-FDT bleef gelijk aan die van C-FDT ongeacht of het zonnig of bewolkt was geweest.⁶

Tabel 2. Resultaten van twee studies waarin methylaminolevulinaat (MAL) behandeling met DL-FDT en C-FDT met elkaar vergeleken zijn. Uitkomstmaat: complete respons.

Studie	N	Ernst laesies	Interventie	Laesies met complete respons	DL-FDT min C-FDT	95% BI	DL-FDT inferieur t.o.v. C-FDT?
Rubel <i>et al.</i> ⁵	90 (PP)	Mild	MAL + C-FDT MAL + DL-FDT	92.8 (SD 14.1) 89.2 (SD 15.0) (% per patiënt)	-3.5 (SD 15.6)	[-6,8; -0.3]	Nee
Lacour <i>et al.</i> ⁶	96 (PP)	Mild tot matig	MAL + C-FDT MAL + DL-FDT	74% 70	-4	[-9.5; 2.4]	Nee

De twee individuele studies hebben aangetoond dat de werkzaamheid van methylaminolevulinaat in combinatie met DL-FDT voor de behandeling van milde actinische keratose vergelijkbaar is met dezelfde behandeling in combinatie met C-FDT.^{5,6} Deze resultaten zijn echter wel tot stand gekomen door de vergelijking van de beschreven behandeltechnieken in de kliniek, onder begeleiding van een deskundige. Het is nog niet uitgesloten dat het ontbreken van goede begeleiding bij de behandeling met methylaminolevulinaat met daglicht fotodynamische therapie van invloed zou kunnen zijn op het eindresultaat.

In het GVS rapport van ingenolmebutaat uit 2013 staat dat de gunstige effecten van ingenolmebutaat overeenkomen met de gunstige effecten van methylaminolevulinaat met C-FDT en met de middelen 5-fluorouracil en imiquimod.⁴ Het farmacotherapeutisch rapport over methylaminolevulinaat uit 2015 beschrijft dat de gunstige effecten van methylaminolevulinaat met C-FDT overeenkomen met de gunstige effecten van 5-fluorouracil en imiquimod.²

De bovengenoemde resultaten uit de studies van Rubel *et al.* en Lacour *et al.* bewijzen dat de behandeling tegen milde tot matige actinische keratose met methylaminolevulinaat met DL-FDT even effectief is als met C-FDT. Via een indirecte vergelijking kan er dus geconcludeerd kan worden dat de gunstige effecten van methylaminolevulinaat met DL-FDT overeen komen met die van 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat.

Ongunstige effecten

In de twee Fase III studies^{5,6} is ook onderzocht hoeveel pijn de patiënten ondervinden ten gevolge van behandeling methylaminolevulinaat met DL-FDT versus C-FDT. Op de schaal van 0 tot 10, waarin geldt dat 0 staat gelijk aan geen pijn en 10 gelijk staat aan extreme pijn, scoren in beide studies de DL-FDT aanzienlijk beter dan C-FDT, met een score onder de 1. C-FDT wordt als behoorlijk pijnlijk ervaren met een gemiddelde score van 5.7 en 4.4 in de twee afzonderlijke studies. Daarnaast werden er ook significant minder dermatologische bijwerkingen (bv. erythema) gerapporteerd. Na de DL-FDT geeft 41% van de patiënten aan geen last te hebben van bijwerkingen. Daar waar C-FDT is toegepast heeft, gemiddeld genomen, 42% van de patiënten geen last van bijwerkingen.

Tabel 3. Resultaten van twee studies waarin methylaminolevulinaat (MAL) behandeling met DL-FDT en C-FDT met elkaar vergeleken zijn. Uitkomstmaten: pijn en waardering wat betreft bijwerkingen.

Studie	N	Interventie	Pijn	Patiënten met gerelateerde dermatologische bijwerkingen (AEs)	Waardering Bijwerkingen:	Milde last	Last	Erge last
			0-10		Geen last			
			P<0.001					
Rubel <i>et al.</i> ⁵	99	MAL + C-FDT MAL + DL-FDT	5.7 0.8	58% 39%	41% 79%	31% 15%	11% 5%	17% 1%
Lacour <i>et al.</i> ⁶	96	MAL + C-FDT MAL + DL-FDT	4.4 0.7	61.1% 45.4%	43.4% 79.4%	nvt	nvt	nvt

In het GVS rapport van ingenolmebutaat van 5 augustus 2013⁴ staat beschreven dat de meest frequente bijwerkingen van methylaminolevulinaat met C-FDT, ingenolmebutaat, 5-fluorouracil en imiquimod bestaan uit lokale huidreacties, waaronder pijn en/of een branderig gevoel van de huid, die meestal van voorbijgaande aard zijn. Over het algemeen werden deze ongunstige effecten geclassificeerd als mild tot matig en slechts een relatief klein aantal patiënten staakt de behandeling vanwege de bijwerkingen. Zoals geconcludeerd in het rapport van 23 maart 2015², komen de ongunstige effecten van methylaminolevulinaat met C-FDT overeen met die van 5-fluorouracil en imiquimod. Wel wordt volgens de Nederlandse richtlijn het inzetten van methylaminolevulinaat met C-FDT beperkt vanwege het optreden van pijnklachten.³ Hieruit kan worden opgemaakt dat de ervaring van pijn met methylaminolevulinaat, C-FDT ingenolmebutaat, 5-fluorouracil of imiquimod binnen een bandbreedte valt.

De methode waarbij methylaminolevulinaat wordt gebruikt in combinatie met DL-FDT blijkt minder ongunstige effecten te hebben dan de behandeling met de conventionele therapie met rood licht. De twee beschreven fase III studies hebben aangetoond dat de behandeling van milde actinische keratose met methylaminolevulinaat en DL-FDT als significant minder pijnlijk wordt ervaren dan dezelfde behandeling in combinatie met C-FDT. De DL-FDT werd beter daardoor tevens hoger gewaardeerd door de patiënten dan de behandeling met C-FDT.^{5,6} Er zijn nog geen studies die de mate van pijn bij methylaminolevulinaat met DL-FDT direct vergelijken met de mate van pijn bij behandeling met ingenolmebutaat, 5-fluorouracil of imiquimod en kan niet geconcludeerd worden of er een klinisch relevant verschil is in pijn tussen de behandelingen met methylaminolevulinaat met DL-FDT, of behandelingen met ingenolmebutaat, 5-fluorouracil en imiquimod.

Toepasbaarheid

Methylaminolevulinaat met C-FDT is even breed toepasbaar als 5-fluorouracil en ingenolmebutaat. Imiquimod moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met auto-immuunziekte en patiënten die orgaantransplantaties hebben ondergaan. Om deze reden is imiquimod iets minder breed toepasbaar dan methylaminolevulinaat.^{2,4}

De behandeling met DL-FDT kan alleen in Nederland worden gebruikt in de periode van maart tot en met oktober (lichtintensiteit >130W/m²). De behandeling kan alleen gebruikt worden indien de temperatuursomstandigheden geschikt zijn om 2 uur aangenaam buiten te kunnen blijven. Bij regenachtig weer of als het weer dreigt regenachtig te worden, moet methylaminolevulinaat behandeling met daglicht niet

worden gebruikt.¹ Methylaminolevulinaat met DL-FDT is minder breed toepasbaar dan met C-FDT, omdat deze niet onder alle omstandigheden geschikt is. De behandeling met C-FDT moet weliswaar in het ziekenhuis plaatsvinden maar is wel het gehele jaar en ongeacht de weersomstandigheden toepasbaar. Er kan dus geconcludeerd worden dat methylaminolevulinaat met DL-FDT minder breed toepasbaar is dan methylaminolevulinaat in combinatie met C-FDT.

Gebruiksgemak

In het GVS rapport van ingenolmebutaat van 5 augustus 2013² is geconcludeerd dat dit geneesmiddel een groter gebruiksgemak heeft dan methylaminolevulinaat met C-FDT in het ziekenhuis, 5-fluorouracil en imiquimod vanwege de relatief kortere behandelduur (2 of 3 dagen) en doordat een patiënt de behandeling thuis kan uitvoeren.⁴ Nu methylaminolevulinaat in combinatie met DL-FDT ook bij de patiënt thuis kan worden uitgevoerd, komt het gebruiksgemak voor methylaminolevulinaat (met DL-FDT) op hetzelfde niveau als ingenolmebutaat. Zie ook tabel 4.

Tabel 4. Gebruiksgemak van Methylaminolevulinaat en vergeleken behandelingen				
cluster 0D06BBADCV:	Methylaminolevulinaat	Fluorouracil	Imiquimod	Ingenolmebutaat
Toedieningswijze	Cutaan	Cutaan	Cutaan	Cutaan
Toedieningsfrequentie	Enmalige behandeling gedurende 2 uren	1x daags gedurende 4 weken	3x per week gedurende 4 weken	1x daags gedurende 2 of 3 dagen

Voor methylaminolevulinaat met DL-FDT geldt dat een dunne laag crème moet worden aangebracht op de te behandelde gebieden nadat een geschikt zonbeschermingsmiddel is aangebracht en nadat schilfers/korstjes zijn verwijderd en het huidoppervlak ruw is gemaakt. Binnen 30 minuten na het aanbrengen moet de patiënt de blootstelling aan daglicht starten, gedurende 2 onafgebroken uren. Na de behandeling dient de methylaminolevulinaat crème grondig van de huid gewassen te worden.¹

Het voordeel van het gebruik van methylaminolevulinaat ten opzichte van de andere middelen is dat een behandeling van 2 uur volstaat (in de periode tussen maart en oktober en mits het weer dit toelaat). Deze vorm van behandelen vergt echter wel een goed inschattingsvermogen en planningsvaardigheden van de patiënt. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat sommige patiënten hulp nodig zullen hebben bij het verwijderen van schilfers/korstjes van laesies en het ruw maken van huidoppervlak.

De gecompliceerde voorwaarden voor het gebruik van methylaminolevulinaat in combinatie met DL-FDT wegen op tegen het voordeel dat deze behandeling maar één dag hoeft te toegepast gedurende 2 uur, terwijl bij de overige middelen kuren van 2-3 dagen tot 4 weken nodig zijn.

Ervaring

Voor 5-fluorouracil en imiquimod is de ervaring ruim en met ingenolmebutaat is de ervaring voldoende. De ervaring met methylaminolevulinaat met intramurale C-FDT is ruim; deze behandeling is op de markt sinds 2001.^{2,4} Er is nog beperkte ervaring met methylaminolevulinaat met DL-FDT.

Conclusie: Eerder was al geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan in eigenschappen tussen de intramurale methylaminolevulinaat behandeling met C-FDT en de andere middelen tegen actinische keratose in het GVS cluster 0D06BBADCV; 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat.² Op basis van de een vergelijking van methylaminolevulinaat met C-FDT en methylaminolevulinaat met

DL-FDT kan er nu tevens indirect geconcludeerd worden dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan in de uitkomsten van methylaminolevulinaat met DL-FDT en de andere middelen tegen actinische keratose 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Methylaminolevulinaat (Metvix®) met DL-FDT is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0D06BBADCV, waarin opgenomen: 5-fluorouracil imiquimod en ingenolmebutaat.

2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor methylaminolevulinaat met DL-FDT. In de SmPC van Metvix® wordt een dosering aanbevolen van 1 dunne laag crème met 160mg/g (16%) methylaminolevulinaat per eenmalige behandeling. Voor uitwendig toegepaste dermatologica geldt voor het GVS als standaarddosering 1 gram, 1ml of 100cm², afhankelijk van de gehanteerde hoeveelheidsmaat. Dit betekent dat voor zowel methylaminolevulinaat met DL-FDT als voor 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat een standaarddosering van 1 gram kan worden aangehouden.⁴ Ingenolmebutaat en imiquimod worden gegeven via een afgebakende kuur⁴ maar voor methylaminolevulinaat geldt dat een enkele behandeling in combinatie met DL-FDT voldoende zou moeten zijn. Na drie maanden moet dit gecontroleerd worden en indien de respons onvolledig is, kan nog een tweede behandelsessie worden toegediend.¹

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Methylaminolevulinaat (Metvix®) met DL-FDT kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0D06BBADCV.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

Methylaminolevulinaat met DL-FDT kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster OD06BBADCV met 5-fluorouracil, imiquimod en ingenolmebutaat. De standaarddosering voor methylaminolevulinaat kan vastgesteld worden op 1 gram per dag.

4 Voorstel voor een FK-advies

4.1 **Huidig Advies:**

Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat dient gereserveerd te worden voor de behandeling van grote of multiple superficiële en nodulaire basaalcelcarcinomen en voor basaalcelcarcinomen op plaatsen die moeilijk te behandelen zijn met conventionele therapie, zoals het gezicht en de oren. Bij enkele (solitaire) actinische keratoselaesies heeft behandeling met cryotherapie de voorkeur. Indien een individu niet met cryotherapie behandeld kan worden, zijn 5-fluoro-uracil en imiquimod goede alternatieven omdat dit eenvoudige en goedkope alternatieven zijn.

Bij multipele actinische keratoselaesies is er geen voorkeursbehandeling en kunnen patiënten behandeld worden met 5-fluoro-uracil, imiquimod of (methyl)aminolevulinaat *in combinatie met fotodynamische therapie met daglicht als thuisbehandeling (echter dit kan in verband met de lichtsterkte alleen in de periode tussen maart en oktober en mits het weer dit toelaat), of met fotodynamische therapie met rood licht uitgevoerd in het ziekenhuis. Het voordeel van het gebruik van methylaminolevulinaat ten opzichte van de andere middelen is dat eenmalige behandeling meestal volstaat. Beide behandelingen zijn even effectief maar de fotodynamische therapie met daglicht wordt als minder pijnlijk ervaren dan de fotodynamische therapie met rood licht.*

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, comorbiditeit, mentale conditie en de te verwachte therapietrouw van de patiënt, pre-existente (huid)kanker en de aanwezigheid van andere risicofactoren (immunosuppressie).

Bij M. Bowen is onvoldoende aangetoond dat fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat een betere werkzaamheid heeft dan 5-fluoro-uracil crème en cryotherapie.

5 Literatuur

- 1 Metvix NL SmPC v50-07/2016. URL: <http://www.huidziekten.nl/formularium/bijsluiters/bijsluiter-metvix.pdf>
- 2 Zorginstituut Nederland. Herbeoordeling en duiding methylaminolevulinaat (Metvix). URL: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2015/1503-herbeoordeling-en-duiding-methylaminolevulinaat-metvix/1503-herbeoordeling-en-duiding-methylaminolevulinaat-metvix/Herbeoordeling+en+duiding+methylaminolevulinaat+%28Metvix%29.pdf>
- 3 Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Actinische Keratose. Utrecht, 2010. Beschikbaar via www.nvdv.nl
- 4 Zorginstituut Nederland. GVS rapport ingenolmebutaat (Picato®) URL: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1308-ingenol-mebutaat-picato/1308-ingenol-mebutaat-picato/ingenol+mebutaat+%28Picato%29.pdf>
- 5 Rubel DM, Spelman L, Murrel DF *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2014; **171**: 1164-1171.
- 6 Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015; **29**: 2342-2348.