



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland  
T.a.v. mr. A. Rouvoet, voorzitter  
Postbus 520  
3700 AM ZEIST

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

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

T +31 (0)20 797 8810

**Contactpersoon**  
P.K. Cheung

0530.2016100943

Datum 31 augustus 2016  
Betreft Dermatologische apotheekbereidingen met ureum, geen verzekerde zorg

**Onze referentie**  
2016100943

Geachte heer Rouvoet,

De werkgroep 'Vergoeding doorgeleverde bereidingen' heeft aan het Zorginstituut de vraag gesteld of er voor indifferente dermatologische preparaten (waaronder apotheekbereidingen) met ureum sprake is van rationele farmacotherapie. Op basis van de inhoudelijke beoordeling heeft het Zorginstituut een standpunt geformuleerd over deze vraag. De overwegingen vindt u in het bijgevoegde farmacotherapeutische rapport. In deze brief wordt de uitkomst van de inhoudelijke beoordeling alsook de gevolgen voor de uitvoeringspraktijk aan u kenbaar gemaakt.

#### Uitkomst van de beoordeling

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat de gevonden schattingen van de effecten die worden bereikt door toevoeging van 5-10% ureum aan indifferente dermatologische basispreparaten, bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose waaraan een ontstekingscomponent of een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt, onzeker en gering van grootte zijn. Het is daarom niet aangetoond dat dermatologische preparaten met 5-10% ureum effectiever zijn dan de standaard behandeling met indifferente dermatologische basispreparaten zonder ureum. Er is geen sprake van rationele farmacotherapie.

#### Gevolgen voor de uitvoeringspraktijk

Op basis van het Besluit zorgverzekering, artikel 2.8 eerste lid onder b1, worden apotheekbereidingen uitsluitend vergoed mits er sprake is van rationele farmacotherapie. De conclusie dat er geen sprake is van rationele farmacotherapie betekent dat apotheekbereidingen die bestaan uit een indifferente basis waaraan enkel ureum (in een concentratie tot 10%) is toegevoegd niet onder de verzekerde prestaties van de Zorgverzekeringswet vallen.

#### Aanvullende opmerkingen

- De beoordeling heeft betrekking op dermatologische preparaten die bestaan uit een indifferente basis met ureum als enige toevoeging. Andere combinaties van ureum in dermatologische preparaten (zoals corticosteroïden met ureum) zijn niet meegenomen bij deze beoordeling.

- Volgens de behandelrichtlijnen hebben indifferente crème- en zalfbases een plaats bij de onderhoudsbehandeling van dermatosen. Zorgverzekeraars hebben al enige tijd geleden aangegeven indifferente crème- en zalfbases voor patiënten met een dermatose te blijven vergoeden. Hierdoor hebben patiënten, ook als dermatologische preparaten met ureum uit het pakket zullen verdwijnen, altijd een verzekerd alternatief.
- De beoordeling van dermatologische preparaten met ureum omvat ook het geregistreerde product Calmurid®. Het Zorginstituut zal over dit product in een separate brief een advies uitbrengen aan de minister.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
31 augustus 2016

**Onze referentie**  
2016100943

Het Zorginstituut acht het van belang dat patiënten tijdig en goed geïnformeerd worden over de gewijzigde vergoedingsstatus van indifferente dermatologische preparaten met ureum. Zorgverzekeraars hebben eerder al aangegeven, bij een negatieve uitkomst van de beoordeling, deze maatregel te laten ingaan op 1 januari 2017. Het Zorginstituut adviseert beroepsgroepen NVDV en NHG, de koepel van apothekers KNMP en de betreffende patiëntenverenigingen hun achterban zo spoedig als mogelijk te informeren over de gewijzigde vergoedingsstatus.

Indien er bij de relevante partijen behoefte is om met elkaar te spreken over de verdere implementatie van deze maatregel dan vernemen wij dit graag. In dat geval zullen wij een bijeenkomst organiseren en het overleg tussen de partijen faciliteren.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM  
*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*

Bijlage: farmacotherapeutisch rapport dermatologische preparaten met ureum.

Kopie aan: NVDV HPN, VMCE, KNMP, NHG, Galderma BV



Zorginstituut Nederland

## Farmacotherapeutisch rapport dermatologische preparaten met ureum

Onderdeel van de beoordeling van apotheekbereidingen

Datum 30 augustus 2016  
Status **Definitief**



## Colofon

Projectnaam Volgnummer	Vergoeding dermatologische preparaten met ureum 2016052015
Contactpersoon	P.K. Cheung +31 (0)20 797 88 10
Auteurs	P.K. Cheung C. Klop
Afdeling	Sector zorg
ICD-10 code Zorgactiviteit	Droge huid ten gevolge van dermatose



# Inhoud

## Colofon—1

## Samenvatting—5

## Afkortingenlijst—7

<b>1</b>	<b>Inleiding—9</b>
1.1	Aanleiding—9
1.1.1	Proces vooraf—9
1.1.2	Verkenning van het probleem—10
1.1.3	Startbijeenkomst—11
1.2	Achtergrond: ureum bij een droge huid—12
1.2.1	Dermatologische preparaten met ureum—12
1.2.2	Onderliggende huidaanandoeningen—12
1.2.3	Pathofysiologie en symptomen van een droge huid —13
1.2.4	Ziekteelast—13
1.2.5	Prevalentie—14
1.2.6	Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling—14
1.3	Pakketvraag—14
1.4	Vraagstelling literatuuronderzoek—15
1.4.1	Patiëntenpopulatie—15
1.4.2	Interventie—15
1.4.3	Behandeling waarmee wordt vergeleken—15
1.4.4	Relevante uitkomstmaten—15
1.4.5	Relevante follow-up duur—16
1.4.6	Vereiste methodologische studiekenmerken—16
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies—17</b>
2.1	Zoektermen—17
2.2	Databases & websites—17
2.3	Selectiecriteria—17
<b>3</b>	<b>Resultaten—19</b>
3.1	Resultaten literatuursearch—19
3.2	Kenmerken van de geselecteerde studies—20
3.3	Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies—21
3.4	Gunstige effecten—21
3.4.1	Droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent—22
3.4.2	Droge huid ten gevolge van verhoorningsstoornissen—23
3.5	Ongunstige effecten—23
<b>4</b>	<b>Bespreking—25</b>
4.1	Gunstige effecten op een droge huid door onstekingsdermatosen—25
4.2	Gunstige effecten op een droge huid door verhoorningsstoornissen—26
4.3	Ongunstige effecten—27
<b>5</b>	<b>Inhoudelijke consultatie—29</b>
5.1	Concept standpunt—29
5.2	Geconsulteerde partijen—29
5.3	Samenvatting reacties—29
5.4	Bespreking in Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) commissie geneesmiddelen—30

<b>6</b>	<b>Conclusie van het Zorginstituut over gunstige en ongunstige effecten—31</b>
<b>7</b>	<b>Literatuurlijst (zie onderaan)—33</b>
	<b>Bijlage 1: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden—35</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies—37</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies op basis van full-text—43</b>
	<b>Bijlage 4: Risk of Bias van individuele studies—45</b>
	<b>Bijlage 5: GRADE tabel dermatosen met ontstekingscomponent—47</b>
	<b>Bijlage 6: GRADE tabel verhoorningsstoornissen—51</b>
<b>8</b>	<b>Literatuurlijst—53</b>



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van dermatologische preparaten met ureum (waaronder apotheekbereidingen) bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose. Bij de beoordeling van de gunstige effecten is onderscheid gemaakt tussen een droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent of door een verhoorningsstoornis.

De onderhoudsbehandeling met dermatologische preparaten met ureum (5-10% ureum toegevoegd aan een basis) is vergeleken met dermatologische preparaten zonder ureum (de corresponderende basis zonder ureum). Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

### **Gunstige effecten**

#### Droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent

##### *Klinische verschijnselen*

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) in een gering effect op klinische verschijnselen na behandeling met een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum toegevoegd aan een basis ten opzichte van de corresponderende basis zonder ureum.

##### *Klinische symptomen*

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat toevoeging van ureum een gering gunstig effect heeft op klinische symptomen.

##### *Tijd tot relaps*

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat, bij patiënten met constitutioneel eczeem, de tijd tot relaps met 7 dagen wordt uitgesteld door toevoeging van ureum aan de basis.

##### *Kwaliteit van leven*

Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat toevoeging van ureum geen effect heeft op de kwaliteit van leven, indien gedurende 6 maanden geen relaps is opgetreden.

#### Droge huid ten gevolge van verhoorningsstoornissen

##### *Klinische verschijnselen*

Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) in een gering effect op klinische verschijnselen na behandeling met een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum toegevoegd aan een basis in de vergelijking met de corresponderende basis zonder ureum.

##### *Klinische symptomen*

Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat ureum de klinische symptomen in geringe mate vermindert.

### **Ongunstige effecten**

Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat de ongunstige effecten van een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum (2 tot 3 keer per dag aangebracht)

ten opzichte van een dermatologisch basispreparaat zonder ureum gering en acceptabel zijn.

### **Conclusie**

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat de gevonden schattingen van de effecten die worden bereikt door toevoeging van 5-10% ureum aan indifferente dermatologische basispreparaten, bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose waaraan een ontstekingscomponent of een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt, onzeker en gering van grootte zijn. Het is daarom niet aangetoond dat dermatologische preparaten met 5-10% ureum effectiever zijn dan de standaard behandeling met indifferente dermatologische basispreparaten zonder ureum. Er is geen sprake van rationele farmacotherapie.

## Afkortingenlijst

Afkorting	Omschrijving
AD	atopische dermatitis
CE	constitutioneel eczeem
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension
EASI	Eczema Area and Severity Index
GBD	Global Burden of Disease
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HOME	Harmonizing Outcome Measures for Eczema
IGA	Investigator's Global Assessment
IV	Ichthyosis vulgaris
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
MCID	Minimal Clinical Important Difference
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
RCT	Randomised Controlled Trial
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SRRC	Scaling, Roughness, Redness and Cracks
UAD	uitsluitend via apotheek of drogist
UR	uitsluitend op recept



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Apotheekbereidingen zijn niet-geregistreerde geneesmiddelen en zijn om die reden niet opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Apotheekbereidingen kunnen ten laste komen van de basisverzekering, mits er sprake is van rationele farmacotherapie. Dit is vastgelegd in artikel 2.8, eerste lid onder b1 van het Besluit zorgverzekering (Bzv).<sup>A B</sup> Dit betekent dat het primair aan zorgverzekeraars is om, conform de wettelijke bepalingen, te bepalen of deze concrete geneesmiddelen worden vergoed.

In bijzondere gevallen kan de zorgverzekeraar Zorginstituut Nederland om advies vragen. Een landelijke beoordeling van de rationaliteit van de apothekbereidingen kan bijdragen aan het bevorderen van de uniformiteit in honorering van de aanspraak van de verzekerden. Zorginstituut Nederland heeft bij deze beoordeling slechts een adviserende functie. De zorgverzekeraar neemt de uiteindelijke beslissing over individuele gevallen.

### 1.1.1 *Proces vooraf*

Naast apothekbereidingen die ad-hoc op individuele basis worden bereid (de zogenaamde magistrale recepturen) zijn er sinds enige jaren ook doorgeleverde bereidingen op de markt. Doorgeleverde apothekbereidingen zijn niet-geregistreerde geneesmiddelen die in één apotheek worden gemaakt en worden doorgeleverd aan een andere apotheek waar dit geneesmiddel aan de patiënt ter hand wordt gesteld. Deze vorm van collegiale levering tussen apotheken wordt sinds 2007 onder bepaalde omstandigheden door de Inspectie toegestaan.<sup>1</sup>

Het aantal verstrekkingen van doorgeleverde bereidingen, die ten laste van het basispakket zijn gebracht, is door de jaren heen sterk gegroeid. In 2010 was er sprake van 1,4 miljoen verstrekkingen van doorgeleverde bereidingen ten laste van het basispakket; in 2014 waren dit er 4,8 miljoen (bron: GIPdatabank). Zorgverzekeraars hebben getoetst of de bestaande doorgeleverde bereidingen inderdaad rationeel zijn en vergoed moeten worden. In maart 2015 zijn zij gekomen tot de lijst van circa 300–400 bereidingen die niet meer of niet meer automatisch voor vergoeding in aanmerking komen. Hieronder vallen ook de indifferente dermatologische preparaten met ureum.

Omdat een groot aantal producten ineens niet meer wordt vergoed, en de uitvoering tussen verzekeraars ook nog eens onderling kan verschillen, ontstond veel

<sup>A</sup> De wettelijke grondslag van de aanspraak van apothekbereidingen is gestoeld op het Besluit zorgverzekering (artikel 2.8, eerste lid onder b1) en luidt als volgt: Farmaceutische zorg omvat terhandstelling van of advies en begeleiding zoals apothekers die plegen te bieden ten behoeve van medicatiebeoordeling en verantwoord gebruik van [...], mits het rationele farmacotherapie betreft, geneesmiddelen als bedoeld in artikel 40, derde lid, onder a, van de Geneesmiddelenwet [...].

<sup>B</sup> Het begrip 'rationele farmacotherapie' is in de wet- en regelgeving niet nader geëxpliciteerd. In het Farmacotherapeutisch Kompas heeft het Zorginstituut dit begrip omschreven als: 'De behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering'.

maatschappelijke onrust. Verzekerden en voorschrijvers hebben onvoldoende tijd gehad om zich te kunnen aanpassen aan de nieuwe situatie; de beroepsgroepen hebben ook geen gelegenheid gehad om aanvullende informatie aan te dragen voor het bijstellen van de visie van zorgverzekeraars. Het ministerie van VWS heeft de betrokken partijen derhalve gevraagd om in gesprek te gaan om duidelijkheid te creëren. Hierop is de werkgroep 'Vergoeding doorgeleverde bereidingen' gevormd. Aan dit overleg nemen vertegenwoordigers van onder andere artsen, apothekers, patiënten en zorgverzekeraars deel. Zorginstituut Nederland fungeert hierbij als technisch voorzitter.

De lijst met doorgeleverde bereidingen is doorgenomen. In veel gevallen kwamen de zorgverzekeraars en andere belanghebbende partijen tot een eensluidend oordeel over de vergoeding. Echter, over dermatologische preparaten met ureum als toevoeging aan een indifferente basis werd niet tot een eensluidend oordeel gekomen (zie appendix 1 voor de discussienota van de NVDV). Is er bij deze ureumpreparaten sprake van rationele farmacotherapie waardoor sprake is van vergoeding vanuit de zorgverzekering? Deze vraag is vervolgens voorgelegd aan het Zorginstituut Nederland met het doel een standpunt in te nemen waardoor een eenduidige uitleg wordt bevorderd.

### 1.1.2

#### *Verkenning van het probleem*

##### Verschillende dermatologische preparaten met ureum

Van dermatologische preparaten met ureum maar zonder andere actieve werkzame stoffen zijn meerdere producten beschikbaar op de markt. De samenstelling (hulpstoffen) en de vergoedingsstatus van deze producten zijn verschillend.

1. Er is een veelheid aan producten die vrij verkrijgbaar zijn. Een voorbeeld van deze warenwetproducten (of drogisterijproducten) zijn producten uit de reeks van Eucerine Urea™.<sup>2</sup> Deze zelfzorgproducten worden niet vergoed vanuit de zorgverzekering.
2. Er zijn twee producten die geregistreerd zijn als geneesmiddel:
  - a Calmurid® (RVG 06423; uitsluitend op recept; UR). Geregistreerde indicatie: 'Aangewezen bij ichthyosis'. Sinds 1972 op de markt. Opgenomen in het GVS en volledig vergoed.
  - b Calmurid OTC® (RVG 20297; uitsluitend via apotheek of drogist; UAD). Geregistreerde indicatie: 'Aangewezen bij huidaandoeningen die gepaard gaan met een droge hyperkeratotische huid' (sinds 1996). Dit product is niet op de markt gebracht door de fabrikant en een aanvraag tot opname in het GVS is niet gedaan.
3. Verder zijn er ook diverse apotheekbereidingen beschikbaar (bijvoorbeeld 10% vaselineureumcrème FNA in de vorm van een doorgeleverde bereiding). Deze producten waren de aanleiding van de huidige beoordeling. Voor de opsomming van deze FNA producten zie appendix 1 (notitie van de NVDV).

##### Geneesmiddel of warenwetproduct?

De vraag of een (doorgeleverde) apotheekbereiding met ureum gezien moet worden als een geneesmiddel of als een warenwetproduct is voorgelegd aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) (zie appendix 2a). Ingeval dat de apotheekbereiding als een warenwetproduct moet worden beschouwd, dan is een pakketbeoordeling niet meer aan de orde omdat deze producten geen onderdeel uitmaken van het verzekerde pakket. Het CBG heeft hierover geen uitsluitsel gegeven (zie appendix 2b).

Het antwoord van het CBG kan als volgt worden samengevat:

- Het CBG heeft geen zicht op de samenstelling van de warenwetproducten en kan daarom niet aangeven of er klinisch relevante verschillen in samenstelling bestaan tussen de verschillen producten.
- Doorgeleverde bereidingen worden in de apotheek gemaakt en zijn daarmee geen

- geregistreerde geneesmiddelen.
- Warenwetproducten zijn niet onderzocht op effectiviteit. Bij warenwetproducten is niet aangetoond dat het middel bij ichthyosis (een vastgestelde ziekte c.q. indicatie) werkt. Deze dermatologische producten zijn niet zonder meer uitwisselbaar.
  - De geregistreerde indicatie van Calmurid® crème is 'aangewezen bij ichthyosis' en Calmurid OTC® crème is aangewezen bij een huidaandoening die gepaard gaat met een droge hyperkeratotische huid. De samenstelling van deze twee geregistreerde producten is volgens het CBG exact hetzelfde, maar de afleverstatus is niet gelijk (UR respectievelijk UAD). Deze wordt via de regeling [Regeling geneesmiddelenwet] vastgesteld waarin onder meer de toepassing/stellen van de diagnose doorslaggevend is. Het initiatief voor het voorstellen van de afleverstatus ligt bij de fabrikant, het CBG toetst of die afleverstatus mogelijk is.

### 1.1.3

#### *Startbijeenkomst*

Op 17 december 2015 heeft het Zorginstituut een startbijeenkomst georganiseerd met vertegenwoordigers van de betrokken partijen (medisch specialist, patiënt, zorgverzekeraar en apotheker). Doel van deze bijeenkomst was onder andere om de vraagstelling en de uitgangspunten (PICOT; patiënt-interventie-vergelijking-uitkomstmaten-tijdshorizon) van de pakketbeoordeling te bespreken. Als appendix 3 is het verslag van deze bijeenkomst opgenomen. Na een schriftelijke ronde die hierop volgde, is de PICOT vastgesteld (zie appendix 4).

## 1.2 Achtergrond: ureum bij een droge huid

### 1.2.1 Dermatologische preparaten met ureum

Ureum verhoogt de waterbindende capaciteit van het stratum corneum en daardoor de hydratatie van de huid. Het werkt keratolytisch en jeukstillend.

Calmurid® crème en Calmurid OTC® crème hebben dezelfde samenstelling, namelijk 10% ureum in een hydrofiële basis, maar de geregistreerde toepassingen zijn verschillend. Calmurid® crème (uitsluitend op recept) is aangewezen bij ichthyosis en Calmurid OTC® crème (in principe zonder recept verkrijgbaar bij apotheek of drogist, is echter niet op de markt) is aangewezen bij huidaandoeningen die gepaard gaan met een droge hyperkeratotische huid.<sup>3 4</sup> De toepassing is bepalend voor de afleverstatus.

Volgens 'Dermatica op recept' (een publicatie van de KNMP) wordt ureum onder andere toegepast bij droge huid, eczeem, ichthyosis, psoriasis en het verweken van hyperkeratotische nagels. Voor de meeste toepassingen (zoals bij droge huid, eczeem, psoriasis) kunnen preparaten met 5-10% ureum worden ingezet.

Preparaten met hoge concentraties ureum zijn vooral bestemd voor kalknagels (20-40%) of zwarte haartong (40% ureum).<sup>5</sup>

Dermatologische apotheekbereidingen met ureum (<20%) worden in de praktijk met name toegepast bij een droge huid ten gevolge van een dermatose. De NVDV (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie) heeft een vijftal ziektebeelden van dermatose genoemd die gebaat zouden zijn bij een behandeling met ureum. Het gaat hierbij om patiënten met een (zeer) droge huid ten gevolge van constitutioneel eczeem<sup>c</sup>, psoriasis, ichthyosis (alle vormen), keratosis pilaris en palmoplantaire keratosen.

### 1.2.2 Onderliggende huidaandoeningen

De genoemde vijf indicaties kunnen globaal worden ingedeeld in dermatosen met een ontstekingscomponent en dermatosen met een stoornis in (aanmaak van) hoorncellen.

#### Inflammatoire dermatosen:

**Eczeem** is een met jeuk gepaard gaande, niet besmettelijke, ontstekingsreactie van de huid, die veroorzaakt wordt door een of meer exogene of endogene factoren. Er worden verschillende typen eczeem onderscheiden op grond van hun morfologische kenmerken of pathogenese. **Constitutioneel eczeem** (atopisch eczeem) is een chronisch recidiverende en veel voorkomende aandoening. De aandoening begint in circa 80% van de gevallen voor het vijfde levensjaar, maar er is ook een late vorm die na het tiende jaar begint en een volwassen vorm die zeldzaam is. De diagnose constitutioneel eczeem berust op een combinatie van klinische (aanwezigheid van erytheem, oedeem of papels, korsten, excoriatie, lichenificatie en droogheid) en immunologische criteria. Jeuk is een essentieel kenmerk.<sup>6</sup>

**Psoriasis** kenmerkt zich door schilfering, verdikking en roodheid van de huid. Ook jeuk staat bij een aantal patiënten op de voorgrond. De diagnose wordt gesteld op het klinisch beeld, er zijn geen specifieke diagnostische testen. De ernst van de

<sup>c</sup> De naamgeving voor het ziektebeeld constitutioneel eczeem (CE) is internationaal in beweging en dit heeft nog niet tot algemene consensus geleid. Volgens de NVDV richtlijn kent het ziektebeeld CE een aantal synoniemen, te weten atopisch eczeem en atopische dermatitis. In deze beoordeling worden deze termen daarom als synoniemen beschouwd.



huidlaesies kan variëren van enkele scherp omschreven plaques (plaquepsoriasis) tot een uitgebreide schilfering over het hele lichaam (erythrodermie op basis van psoriasis). Bij 75 tot 80% van de patiënten is de aandoening licht tot matig van ernst. De aandoening heeft een wisselend beloop dat wordt gekarakteriseerd door perioden van spontane verbetering of achteruitgang.<sup>6</sup>

#### Verhoorningsstoornissen<sup>7</sup>:

**Ichthyosis** is een erfelijke verhoorningsstoornis waarbij gaandeweg het gehele huidoppervlak wordt aangedaan. De aandoening uit zich door een toenemende verdikking van de hoornlaag in de vorm van plakken of schubben. Dit belemmert de huid in de uitoefening van zijn normale functie: de huid verliest vocht, droogt uit en er ontstaan kloofjes en spleten, zodat dikke schilfers te zien zijn die uiteindelijk loslaten. Vandaar dat ichthyosis ook wel visschubziekte wordt genoemd naar het Griekse woord ichthys, dat vis betekent.

Ichthyosis komt voor in ongeveer twintig verschillende varianten, waarbij het soms moeilijk is de verschillende vormen klinisch van elkaar te onderscheiden. Van de twintig vormen van ichthyosis komen de volgende vier het meeste voor:

- ichthyosis vulgaris (autosomaal dominant; komt voor bij ongeveer 1 op de 400 (0,25%) van de bevolking)
- Geslachtsgebonden recessieve ichthyosis (X-gebonden recessief; komt alleen voor bij mannen; ongeveer 1 op 2.000 tot 1 op 6.000)
- Lamellaire ichthyosis (autosomaal recessief; 1 op 100.000 tot 1 op 250.000 mensen)
- Epidermolytische hyperkeratose (congenitale bulleuze ichthyosiforme erythrodermie van het type Brocq; 1 op 100.000 tot 1 op 250.000 mensen)

**Keratosi pilaris** is een veel voorkomende onschuldige huidaandoening veroorzaakt door een verstoorde uitrijping van hoorncellen van de haarzakjes. Keratosi pilaris ontstaat meestal al op de kinderleeftijd en kan zowel bij jongens als bij meisjes optreden.

**Palmoplantaire hyperkeratose** is een heterogene groep van huidaandoeningen die gekenmerkt wordt door abnormale verdikking van de handpalmen en voetzolen. De palmoplantaire hyperkeratosen kunnen op grond van histologie worden ingedeeld in epidermolytisch en non-epidermolytisch.

#### 1.2.3 *Pathofysiologie en symptomen van een droge huid<sup>8</sup>*

Zowel de inflammatoire dermatosen (constitutieel eczeem, psoriasis) als de verhoorningsstoornissen (ichthyosis, keratosi pilaris, palmoplantaire keratosen) hebben het kenmerk van een droge schilferende huid.

Met een (zeer) droge huid, ook wel xerosis genoemd, wordt een huid bedoeld die te weinig vocht bevat. Bij een droge huid zien we een lichte schilfering al dan niet gepaard gaand met een beperkt erytheem. De huid voelt bij aanraking ruw en droog aan en deze droogheid kan aanleiding geven tot jeuk, krabneigingen en soms huidkloofjes.

Xerosis kan ontstaan door verstoring van de fysiologische hoornvorming, chemische verandering van de intercellulaire substantie en/of vermindering en veranderde kwaliteit van de sebumproductie.

#### 1.2.4 *Ziekte last*

De ziekte last door een (zeer) droge huid is niet als zodanig bekend. Wel kan deze worden afgeleid uit de ziekte last die is vastgesteld voor huidaandoeningen die gepaard gaan met een (zeer) droge huid. In de WHO tabel met global burden of disease (GBD) waarden uit het jaar 2010 wordt de 'disability weight' van huidaandoeningen niet vermeld. In de bijlage van de GBD uit 2004 wordt dit wel vermeld.<sup>9</sup> De 'disability weight' van huidaandoeningen (eczeem of andere huidaandoeningen) is 0,056 en is daarmee laag te noemen.<sup>10 11</sup>

Huidaandoeningen komen echter zeer vaak voor. Dit hangt samen met de bevinding dat huidaandoeningen op mondiaal niveau de vierde belangrijkste oorzaak zijn van niet-fatale maatschappelijke ziektelast. Wanneer wordt uitgesplitst naar typen huidaandoeningen binnen West-Europa, is eczeem geassocieerd met de hoogste maatschappelijke ziektelast (138-171 disability-adjusted life-years (DALY's) lost per 100,000). Psoriasis en overige huidaandoeningen zijn geassocieerd met een maatschappelijke ziektelast van ongeveer 20 en 70 DALY's lost per 100,000.<sup>12</sup>

#### 1.2.5 *Prevalentie*

Het is onduidelijk hoeveel mensen er in Nederland zijn met een droge huid door de vijf genoemde dermatosen én hiervoor een behandeling met dermatologische preparaten met ureum krijgen.

Er zijn echter gegevens over de verstrekking van Calmurid® en andere dermatologische preparaten met ureum (ATC code: D02AE01) die ten laste komen van de zorgverzekering. Volgens de GIP-databank zijn er in 2014 in totaal 85.291 mensen die een ureumpreparaat gebruikten. Het totale kostenbeslag bedroeg bijna 3 miljoen euro: 1,68 miljoen euro voor Calmurid® en 1,26 miljoen voor de overige preparaten (i.e. apotheekbereidingen).<sup>13</sup>

#### 1.2.6 *Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling*

De behandeling van een droge huid werd beschreven in de NHG richtlijn xerosis.<sup>8</sup> Deze richtlijn wordt echter niet meer getoond op de website van het NHG, hiervoor verwijst men naar de NHG-Standaard Eczeem.<sup>14</sup> Verder heeft de NVDV een richtlijn uitgebracht over de behandeling van constitutioneel eczeem (herziening 2012-2014).<sup>15</sup> Er is geen specifieke richtlijn voor de behandeling van ichthyosis bekend in Nederland.

Voor de onderhoudsbehandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose raden de Nederlandse behandelrichtlijnen het toepassen van indifferente dermatologische preparaten aan (zie bijlage 1).<sup>8 14 15 16</sup> Er kon geen uitspraak worden gedaan over de voordelen van bepaalde samenstellingen van de crèmes of zalven. De voorkeur van de patiënt speelt een belangrijke rol bij de keuze voor het indifferente middel. Het advies is om de gekozen (vet)crème of zalf minstens 2 maal per dag te gebruiken, desgewenst vaker.

### 1.3 **Pakketvraag**

Moeten dermatologische preparaten met ureum vergoed worden ten laste van de basisverzekering?

M.a.w.: is bij deze bereidingen sprake van rationele farmacotherapie?

Het begrip 'rationele farmacotherapie' is niet nader omschreven in de wet- en regelgeving. Het Zorginstituut heeft dit begrip als volgt geoperationaliseerd: 'De behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering'.

Zoals reeds vermeld onder paragraaf 1.2.6. adviseren Nederlandse behandelrichtlijnen het smeren van indifferente dermatologische basispreparaten als onderhoudsbehandeling bij een droge huid ten gevolge van een dermatose. Indifferente bases vormen hiermee de standaardbehandeling. De vraag over rationaliteit van dermatologische preparaten met ureum is daarom tevens een vraag over de zin (oftewel de rationale) van het toevoegen van ureum aan de indifferente bases.

Bij de beantwoording van de vraag of er in het geval van dermatologische

preparaten met ureum sprake is van rationele farmacotherapie, moet derhalve eerst worden aangetoond dat de toevoeging van ureum aan de standaardbehandeling met een indifferent dermatologisch basispreparaat effectiever is.

De vraag wat het meest economisch is voor de zorgverzekering wordt, bij een positieve uitkomst van deze beoordeling, in een separaat traject behandeld.

#### **1.4 Vraagstelling literatuuronderzoek**

Wat is de effectiviteit en veiligheid van dermatologische preparaten met ureum als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een droge huid ten gevolge van een dermatose waaraan een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt (*i.e.* ichthyosis, keratosis pilaris of palmoplantaire keratose), of waarbij sprake is van een ontsteking van de huid (*i.e.* constitutioneel eczeem of psoriasis)?

##### *1.4.1 Patiëntenpopulatie*

Patiënten met een droge huid ten gevolge van een dermatose waaraan een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt (*i.e.* ichthyosis, keratosis pilaris of palmoplantaire keratose), of waarbij sprake is van een ontsteking van de huid (*i.e.* constitutioneel eczeem of psoriasis). Bij de selectie van literatuur is tevens gekeken of er geen sprake was van een exacerbatie van de onderliggende (inflammatoire) dermatose.

##### *1.4.2 Interventie*

Een onderhoudsbehandeling met een ureumbevattend dermatologisch preparaat dat aan de volgende criteria voldoet:

- ureum verwerkt in een (vette) indifferente basis
- een sterkte van 5-10% ureum (volgens de NVDV is 5% bestemd voor kinderen en 10% voor volwassenen)
- zonder toevoeging van andere werkzame stoffen (zoals corticosteroïden, maar ook geen geur-, en kleurstoffen).

##### *1.4.3 Behandeling waarmee wordt vergeleken*

De overeenkomstige indifferente basis zonder ureum.

##### *1.4.4 Relevante uitkomstmaten*

Volgens de behandelrichtlijn van de NVDV doet de werkgroep vooralsnog geen uitspraak over voorkeur voor een scoresysteem, in afwachting van rapportage van een lopend initiatief (HOME-project <sup>D</sup>). Zodra er op dit gebied een uitspraak wordt gedaan zal de richtlijn op dit punt direct worden herzien.<sup>15</sup> Dat is nu nog niet het geval.

De vraag wat de relevante uitkomstmaten voor de huidige beoordeling moeten zijn, is voorgelegd aan de beroepsgroep. Volgens de NVDV kunnen de uitkomsten in domeinen worden ingedeeld, en per domein kunnen verschillende instrumenten worden toegepast. De domeinen kunnen zijn:

1. klinische verschijnselen (zoals roodheid, schilfering, lichenificatie). Deze kunnen gerapporteerd worden door de arts of onderzoeker. Daarnaast kan de lokalisatie en de hoeveelheid lichaamsoppervlak die is aangedaan een rol spelen
2. symptomen (jeuk, pijn, slapeloosheid, etc.). De symptomen worden gerapporteerd door de patiënt
3. impact op kwaliteit van leven (altijd patiënt gerapporteerde uitkomsten; PRO)
4. bijwerkingen

<sup>D</sup> HOME (Harmonizing Outcome Measures for Eczema; zie ook [www.homeforeczema.org](http://www.homeforeczema.org))

Op basis van deze input zijn de cruciale uitkomstmaten als volgt omschreven:

- verlichting van symptomen zoals jeuk, pijn, slapeloosheid etc. zoals ervaren door patiënt (PRO) <sup>E</sup>
- verbetering van klinische verschijnselen zoals roodheid, schilfering, lichenificatie zoals gemeten/gerapporteerd door behandelaar <sup>F G 17</sup>
- verbetering of behouden van kwaliteit van leven gemeten aan de hand van een gevalideerd meetinstrument <sup>H</sup>
- bijwerkingen of andere ongunstige effecten

#### 1.4.5 *Relevante follow-up duur*

Op zich kunnen eventuele effecten op de klinische verschijnselen en symptomen (zoals verminderen van roodheid of jeuk) binnen enkele dagen optreden na behandeling van de droge huid. Maar het belangrijkste doel van de onderhoudsbehandeling van deze chronische aandoeningen is het bereiken van een persisterend effect en de huid zolang mogelijk in een goede conditie houden. Daarom achten wij een follow-up duur van minimaal 6 maanden gewenst.

#### 1.4.6 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Via een passend bewijs vragenlijst is beoordeeld welke methodologische studiekekenmerken vereist en mogelijk zijn voor deze beoordeling.<sup>18</sup>

Het gaat om chronische huidaandoeningen die frequent voorkomen, sommige symptomen (zoals jeuk en trekkerigheid van de huid) zijn subjectief, en de keuze van de te behandelen plek kan de uitkomst beïnvloeden. Het wensprofiel van de studie is om deze redenen een gerandomiseerde dubbel blinde opzet met een actieve controle arm. Door randomisatie worden onbekende confounders onder controle gebracht, blinding vermindert subjectiviteit van betrokkenen (patiënten, arts/beoordelaar) en een directe vergelijking met de controle is gewenst omdat het verloop van de aandoening grillig kan zijn.

In dit geval is een intra-patiënt vergelijking (linkerkant van het lichaam versus de rechterkant) acceptabel, mits gerandomiseerd en geblindeerd.

<sup>E</sup> Een voorbeeld de patiënt gerapporteerde symptomen score is de POEM.

<sup>F</sup> Voorbeelden van scores voor klinische verschijnselen zijn EASI, SCORAD en PASI. Volgens Schram et al. [17] is een verschil van minstens 6,6 punten bij de EASI te beschouwen als klinisch relevant. Bij de SCORAD is de MCID (minimal clinical important difference) 8,7 punten.

<sup>G</sup> 'Tijd tot relaps' is later toegevoegd als een belangrijke uitkomstmaat. Zie paragraaf 3.4.1. onder het kopje gunstige effecten.

<sup>H</sup> Bijvoorbeeld DLQI of EQ-5D.

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoektermen

Zorginstituut Nederland heeft in april 2016 een literatuur search verricht met de zoektermen: urea, eczema, ichthyosis, keratoderma, palmoplantar, keratosis, psoriasis.

Hierbij is geen beperking aangebracht ten aanzien van taal, jaar van publicatie, leeftijd of geslacht van de onderzochte populatie.

De exacte zoekstrategie in PubMed is hieronder weergegeven:

("Urea"[Mesh:noexp] OR urea[tiab] OR "Urea"[nm])

AND

(Eczema[tiab] OR Ichthyos\*[tiab] OR xeroderma\*[tiab] OR Keratoderm\*[tiab] OR Keratos\*[tiab] OR psoriasis[tiab] OR "Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR "Eczema"[Mesh:noexp] OR "Ichthyosis"[Mesh] OR "Keratoderma, Palmoplantar"[Mesh] OR "Keratosis"[Mesh:noexp] OR "Psoriasis"[Mesh:NoExp])

NOT

(animals[mesh] NOT humans[mesh]).

### 2.2 Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library (zonder tijdslimiet) in april 2016.

### 2.3 Selectiecriteria

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

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

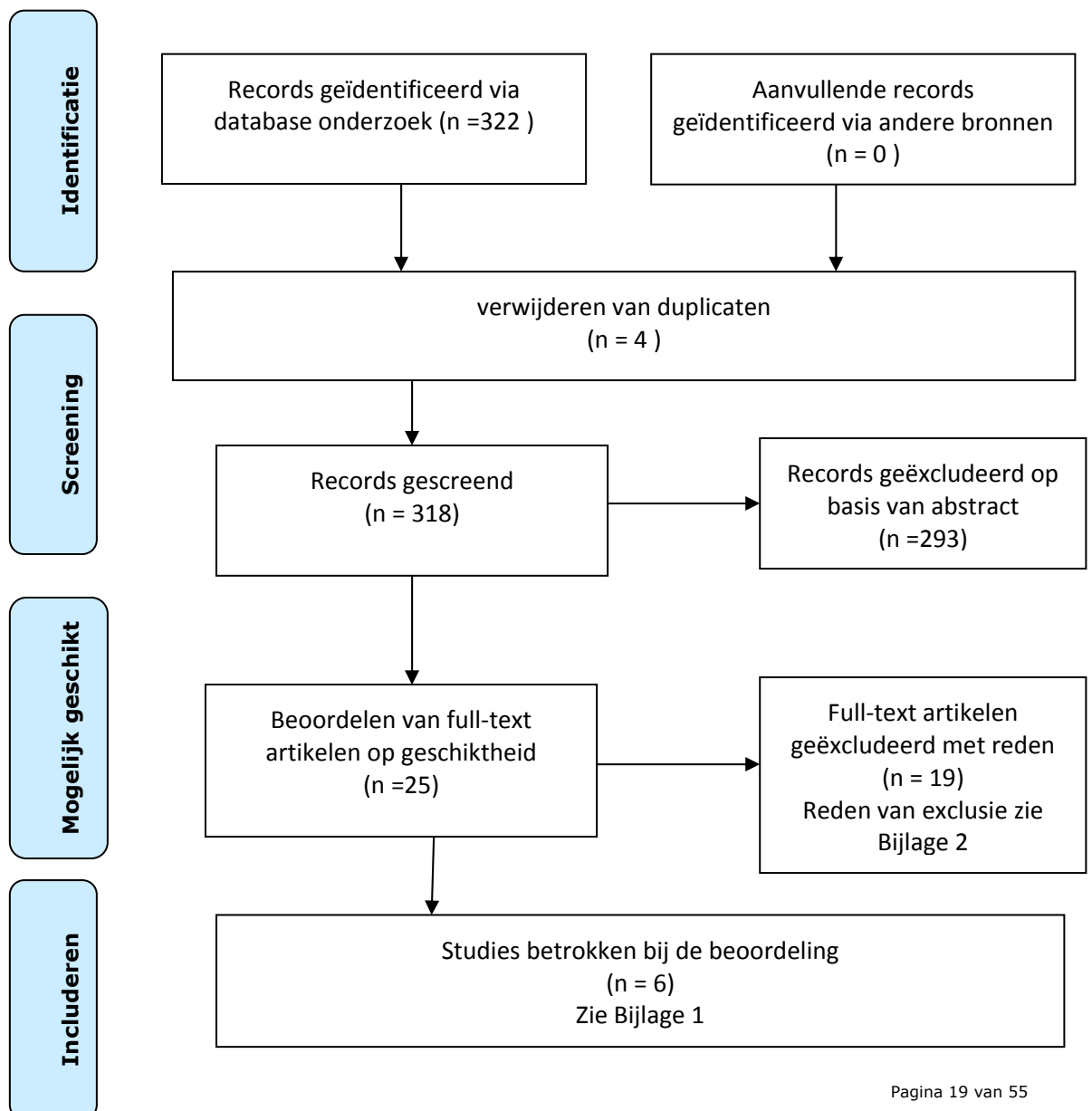
- Gerandomiseerde vergelijkende studies die niet strijdig zijn met de omschreven P, I en C worden geïnccludeerd.
- Studies zonder klinische gegevens over de effectiviteit van de behandeling (O) worden niet meegenomen.
- Als het volledige artikel niet (meer) beschikbaar is via reguliere kanalen, wordt het niet meegenomen.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De search heeft geleid tot 272 hits in PubMed en 50 hits in Cochrane library (in totaal 322). 293 studies konden, na het screenen van de abstracts, worden geëxcludeerd omdat ze niet voldeden aan de PICOT. Exclusiegronden zijn o.a.: interventie bevat ook andere werkzame stoffen, vergelijking met een niet-actieve controle arm (niet smeren, ofwel geen gebruik van een indifferente basis), een andere variant van het preparaat met ureum (andere concentratie ureum, andere pH etc), of een beschouwende publicatie zonder eigen klinische data. Bij systematische reviews is de geschiktheid van de onderliggende studies geëvalueerd. Uiteindelijk zijn 6 RCT's geïnccludeerd voor de beoordeling.



### 3.2 Kenmerken van de geselecteerde studies

In totaal zijn 6 klinische studies met een RCT opzet geselecteerd: 3 bij patiënten met constitutioneel eczeem/atopisch dermatitis (Åkerström<sup>19</sup>, Bohnsack<sup>20</sup>, Wilhelm<sup>21</sup>), 1 bij psoriasis (Hagemann<sup>22</sup>) en 2 bij ichthyosis (Tadini<sup>23</sup>, Pope<sup>24</sup>). Er zijn geen RCT's gevonden waarbij patiënten met keratosis pilaris of met palmoplantaire keratose zijn onderzocht.

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De studies die zijn geëxcludeerd, inclusief de reden van exclusie, zijn vermeld in bijlage 3.

*Åkerström et al.:* In een multicenter gerandomiseerde dubbelblinde, parallel-groep trial zijn volwassen patiënten met **atopisch dermatitis (constitutioneel eczeem)** geïnccludeerd. Voorafgaande aan de randomisatie werden patiënten eerst met een dermatocorticosteroid behandeld om in een stabiele fase te komen (eczeemvrij). Er werd 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met een ureumbevattende crème (Canoderm®; 5% ureum in een hydrofiële basis; n=87) of behandeling met een controle crème zonder ureum (n=85). Patiënten werden vervolgens gevolgd over een periode van maximaal 180 dagen of tot een relaps. Relaps werd gedefinieerd als een zodanige verergering van het eczeem dat een escalatiemiddel nodig was. De patiënt werd geïnstrueerd in dat geval contact te zoeken met de behandelaar. Middels de IGA en SCORAD meetinstrumenten (data niet gerapporteerd) werd de ernst van het eczeem vervolgens bepaald door de arts, en indien de ziekte was verergerd werd het aangemerkt als relaps. De kwaliteit van leven (EQ-5D, een 5 item vragenlijst naast een VAS scorelijst) werd gemeten bij randomisatie, indien een relaps optrad of aan het einde van de follow-up (patiënten zonder relaps).

*Bohnsack et al.:* Het betreft een intra-patiënt dubbelblinde gerandomiseerde studie. Volwassen patiënten (n=41) met **atopisch eczeem** zonder recente exacerbatie werden behandeld met een ureum lotion (10% ureum in een w/o emulsie; Laceran®) op de linker- of rechter arm. De andere arm werd behandeld met een ureumvrije w/o emulsie. Na een dubbelblinde follow-up periode van 4 weken (voor de beoordeling van de klinische symptomen door de arts), werden de patiënten nogmaals 5 maanden gevolgd (extensie fase; open-label) voor het evalueren van de lange termijn verdraagzaamheid van Laceran®.

*Wilhelm et al.:* In een dubbelblinde intra-patiënt gerandomiseerde trial zijn 80 patiënten met subchronische niet-acute **atopisch dermatitis** onderzocht. Gedurende 4 weken werd de voorzijde van beide onderarmen 2 maal daags behandeld met 10% ureum (w/o emulsie = Laceran®) of met het corresponderende vehiculum zonder ureum.

De ernst van de aandoening (klinische status) werd geëvalueerd aan de hand van een totaalscore van roodheid, droogheid en induratie/papels. Verder zijn ook de (subjectieve) symptomen (jeuk en spanningsgevoel van de huid), zoals door de patiënt gerapporteerd, geëvalueerd.

*Hagemann et al.:* In deze kortdurende intra-patiënt dubbelblinde gerandomiseerde studie (2 weken) met 10 **psoriasis** patiënten is het effect van een 10% ureum zalf (3 maal daags) vergeleken met de zalfbasis zonder ureum. De ernst van de ziekte werd bij aanvang en na 2 weken door de arts beoordeeld op schilfers, erytheem en induratie (verharding). Ieder item betrof een score van 0 - 5; waarbij 0=geen tekenen, 5=zeer ernstig.



*Tadini et al.:* Dit betreft een intra-patiënt enkelblinde gerandomiseerde trial bij 30 patiënten (8-65 jaar) met milde of matige **ichthyosis vulgaris** (IV). De linker versus de rechterkant van het lichaam (meestal arm of been) werd 2 maal daags behandeld met een 10% ureum lotion (Ureadin Rx10®) of met een vochtinbrengende crème met glycerol en paraffine maar zonder ureum (Dexeryl®). De onderzoeker was niet op de hoogte welke plek met welke van de 2 lotions werd behandeld. Na een behandeling van 4 weken werd de SRRC score (een schaal die de mate van schilfers, ruwheid, roodheid en barsten van de huid combineert) geëvalueerd. Hoe hoger de schaal, des te ernstiger de ziekte (maximale score is 20).

*Pope et al.:* In deze inter-patiënt gerandomiseerde studie zijn patiënten met **ichthyosis vulgaris** (IV) of met **X-gebonden ichthyosis** ingedeeld in 4 gelijke groepen. Iedere groep bevatte 23 patiënten en zij werden 2 maal daags behandeld met één van de volgende dermatica: 10% ureum in een hydrofiele basis (Calmurid®), een vette crème, een zalf met 2% salicylzuur of een hydrofiele crème (Boots E45). Bij deze beoordeling zijn alleen de behandelarmen met de ureum crème (in een hydrofiele basis; Calmurid®) en de hydrofiele basis (Boots E45) betrokken.

Voor de start van de studie werd de patiënt door een team van 3 artsen onderzocht. Na een behandeling van 2 weken werd de respons beoordeeld door hetzelfde team van artsen. Tevens werd gevraagd naar de mening van patiënt over de respons op de behandeling. De respons werd gegradeerd als verslechterd, geen verschil, lichte verbetering of duidelijke verbetering.

### 3.3 **Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies**

Om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen is gebruik gemaakt van de GRADE methode ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)). Na het formuleren van de cruciale uitkomstmaten voor deze beoordeling volgens GRADE is de interne kwaliteit (risk of bias) van de geselecteerde studies beoordeeld. Hiervoor is gebruik gemaakt van het Cochrane beoordelingsinstrument voor RCT's. De 'risk of bias'-tabel geeft de resultaten van de interne kwaliteitsbeoordeling visueel weer (zie bijlage 4).

Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald, en zijn naast 'risk of bias' nog een aantal andere factoren van belang: inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie/onnauwkeurigheid en overige factoren (zoals publicatie bias). Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met één of twee niveaus per factor worden verlaagd tot middelmatige, lage of zeer lage kwaliteit.

### 3.4 **Gunstige effecten**

De resultaten uit de geselecteerde studies en de kwaliteit van het bewijs staan per uitkomstmaat weergegeven in de GRADE tabellen in bijlage 5 en bijlage 6.

Vanwege de verschillen in meetinstrumenten en follow-up duur tussen de studies was het niet mogelijk om de resultaten, indien er voor een uitkomstmaat meerdere studies beschikbaar waren, samen te voegen. Daarom zijn de bevindingen per studie narratief beschreven.

Naar aanleiding van de gevonden resultaten uit de literatuursearch is besloten om 'tijd tot relaps' als een belangrijke uitkomstmaat toe te voegen aan de PICOT van droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent. Verbeteren van klinische verschijnselen zoals beoordeeld door de arts is al gedefinieerd als een cruciale uitkomstmaat. Als het verbeteren van de klinische verschijnselen ertoe leidt dat een relaps wordt voorkomen of uitgesteld, dan is dit

een indirecte uitkomstmaat die voor de patiënt relevant is. De voorkeur gaat nog steeds uit naar de feitelijke meting van de klinische verschijnselen, maar als deze niet beschikbaar is, kan 'tijd tot relaps' als een secundaire uitkomstmaat als acceptabel worden beschouwd.

### 3.4.1 Droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent

#### *Klinische verschijnselen (gerapporteerd door arts)*

Het effect van ureum op klinische verschijnselen is onderzocht in 3 studies (Hagemann, Bohnsack en Wilhelm).<sup>22 20 21</sup> Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat ureum een gering gunstig effect heeft op de klinische verschijnselen. Deze kortdurende studies (2-4 weken) lieten allen een geringe, maar statistisch significante, afname in de klinische verschijnselen zien, gemeten via verschillende methoden. Een groot nadeel is dat hiervoor geen MCID (*minimal clinical important difference*) bekend is. Tevens is er door de lage kwaliteit van het bewijs beperkt vertrouwen in de schatting van het effect, en is derhalve niet duidelijk of hier sprake is van een klinisch relevant verschil. De MCID zoals bekend bij de SCORAD is voor deze analyse niet bruikbaar.<sup>F</sup>

#### *Symptomen (gerapporteerd door patiënt)*

Het effect van ureum op klinische symptomen zoals gerapporteerd door de patiënt is onderzocht in 1 studie (Wilhelm).<sup>21</sup> Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat ureum een gering gunstig effect heeft op deze uitkomstmaat. 61% van de patiënten meldde na 4 weken dat de huidtoestand was verbeterd aan de ureum kant, en een verbetering trad op bij 48% van de patiënten aan de contralaterale kant met de controlezalf ( $p < 0,001$ ). Daarentegen zijn er geen verschillen aangetoond in subjectieve symptomen zoals jeuk en trekkerigheid van de huid.

#### *Kwaliteit van leven*

Het effect van ureum op de kwaliteit van leven is onderzocht in 1 studie (Åkerström).<sup>19</sup> Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat de kwaliteit van leven, bij degenen die na 6 maanden nog geen relaps heeft meegemaakt ( $n=23$ ), niet significant verschilde tussen de onderzoeksgroepen. In de interventiegroep ( $n=16$ ) was de EQ-5D score (gemiddeld  $\pm$  SD)  $0,951 \pm 0,093$ ; in de controle groep ( $n=7$ ) was dit  $0,935 \pm 0,136$  (n.s.). Tijdens relaps was de kwaliteit van leven  $0,881 \pm 0,154$  in de interventiegroep versus  $0,851 \pm 0,152$  in de controle groep. Tussen deze 2 onderzoekarmen bestaat geen statistisch significant verschil. Anders gezegd: relaps heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven, maar er is geen verschil in kwaliteit van leven tussen een behandeling met ureum in vergelijking met een indifferente basis indien een relaps optreedt of na een behandeling van 6 maanden indien geen relaps opgetreden is.

#### *Tijd tot relaps*

Het effect van ureum op het verlengen van de tijd tot relaps is onderzocht in 1 studie (Åkerström).<sup>19</sup> Relaps werd bepaald op basis van de SCORAD. De precieze scores van de SCORAD konden echter niet achterhaald worden. Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat toevoeging van ureum aan de indifferente basis de tijd tot een relaps met 7 dagen (mediaan) verlengd. De mediane tijd tot relaps bedroeg 22 dagen in de groep met ureum en 15 dagen in de controle groep met de indifferente basis (HR: 0,63; 95% BI: 0,446-0,901;  $p=0,01$ ). In de eerste maand heeft al meer dan de helft van de patiënten een relaps meegemaakt. Aan het einde van de follow-up van 180 dagen hadden 16 patiënten in de interventiegroep en 7 in de controle groep nog geen relaps gehad. Volgens de

Kaplan-Meier schatting was na 180 dagen 26,4% (95% betrouwbaarheidsinterval niet gerapporteerd) van de interventiegroep eczeemvrij, in de controle groep was dit 9,9% (95% betrouwbaarheidsinterval niet gerapporteerd).

### 3.4.2 Droge huid ten gevolge van verhoorningsstoornissen

#### *Klinische verschijnselen(gerapporteerd door arts)*

Het effect van ureum op de klinische verschijnselen is onderzocht in 2 studies (Tadini en Pope).<sup>23 24</sup> Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat ureum de klinische verschijnselen bij een droge huid door verhoorningsstoornissen vermindert. Het verschil in SRRC score was in 1 studie significant verlaagd met 2,3 punten indien ureum werd toegepast in vergelijking met de indifferente basis zonder ureum.<sup>23</sup> Bij een schaal van 0–16 is dit een verbetering van 14% (95% BI: 8-21%) op de parameters schilfers, ruwheid, roodheid en barsten in de huid. De tweede studie had onvoldoende power om een effect te kunnen aantonen.<sup>24</sup> In de interventiearm werd 82% (18/22) door de arts beoordeeld als verbeterd na de behandeling, in de controlearm was dat 89% (17/19).

#### *Symptomen (gerapporteerd door patiënt)*

Het effect van ureum op de symptomen is onderzocht in 2 studies.<sup>23 24</sup> Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat ureum de klinische symptomen vermindert. Over een periode van 4 weken was er een gemiddeld significant verschil in VAS-score van 1,6 (schaal 0–10) ten gunste van ureum. De tweede studie had onvoldoende power om een effect aan te kunnen tonen. In deze studie gaven meer patiënten in de controlegroep een verbetering aan (84%) in vergelijking met de ureum groep (77%).

#### *Kwaliteit van leven*

Het effect van ureum op de kwaliteit van leven bij verhoorningsstoornissen is niet onderzocht.

### 3.5 Ongunstige effecten

In de GRADE tabellen (bijlagen 5 en 6) zijn de ongunstige effecten van behandeling met ureumbevattende dermatologische preparaten in vergelijking met de betreffende basispreparaten zonder ureum bij patiënten met een dermatose ten gevolge van een ontstekingscomponent dan wel ten gevolge van een verhoorningsstoornis (i.e. ichthyosis) apart weergegeven. In beide gevallen is er matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) in het effect van ureum op ongunstige effecten. Omdat het niet te verwachten is dat het type dermatose de aard en de frequentie van eventuele bijwerkingen van ureum zal beïnvloeden, worden alle gerapporteerde ongunstige effecten integraal besproken.

In de studie van Åkerström *et al.* (patiënten met atopische eczeem) is het aantal patiënten dat tenminste een bijwerking heeft ervaren vergelijkbaar tussen beide onderzoekarmen, namelijk 55% en 52%. Het aantal gebeurtenissen is iets hoger in de ureum groep (102) in vergelijking met de controle groep (90). De meeste bijwerkingen zijn mild tot matig van aard en werden door de onderzoekers beoordeeld als niet gerelateerd aan de studiemedicaties. In de groep met ureum testcrème zijn 6 bijwerkingen (3 gevallen van jeuk, 1 oogafscheiding, 1 erytheem en 1 brandend gevoel) beoordeeld als mogelijk gerelateerd aan het gebruik van de ureumcrème. In de controle groep waren dat 5 gevallen van ongunstige effecten (1 geval van eczeem, 1 rosacea, 1 erytheem, 1 pijn, en 1 folliculitis). Er is slechts 1 geval van een ernstige bijwerking gerapporteerd, namelijk prostaat infectie. Deze

werd beoordeeld als niet gerelateerd aan de studiemedicatie, in dit geval ging het om de referentiec crème.

In de studie van *Bohnsack et al.* startte na de eerste fase (N=41; 4 weken; beoordeling klinische symptomen) een tweede open-label fase voor de evaluatie van de langere termijn verdraagzaamheid van de onderzochte ureum lotion (week 4 tot 5 maanden; n=37). Op week 9 werd er door 2 patiënten een melding gemaakt, op week 13 en week 17 elk door 1 patiënt (dit betrof jeuk of erytheem).

Wilhelm et al. (N=80; 4 weken): een licht brandend gevoel is gerapporteerd 4 keer na een behandeling met ureum en 5 keer na de controle behandeling met de corresponderende vehiculum.

*Tadini et al.* (N=30; 4 weken follow-up): in deze studie met ichthyosis vulgaris (IV) patiënten zijn bijwerkingen niet geëvalueerd. Wel zijn er 3 patiënten voortijdig gestopt met de studie in verband met bijwerkingen: 2 patiënten uit de groep met 10% ureum lotion en 1 uit controle groep. De bijwerkingen zijn echter niet nader gespecificeerd. Verder werden beide producten goed verdragen: de globale tolerantie tussen beide producten verschilde niet significant (score van 8,1 bij ureum en 8,4 bij de controle).

*Hagemann et al.* (N=10; 2 weken): in het artikel is vermeld dat ongunstige effecten in deze korte studie niet zijn waargenomen.

Pope (n=92; 2 weken): ongunstige effecten waren geen uitkomstmaat van de studie en daarom niet gerapporteerd.

Tot slot bevatten de registratieteksten van Calmurid® en van Calmurid OTC® informatie over ongunstige effecten.<sup>3 4</sup> De betreffende SPC's melden als bijwerking: irritatie, branderig gevoel en rash op de behandelde zones (frequentie: zeer zelden).

## 4 Bespreking

### 4.1 **Gunstige effecten op een droge huid door onstekingsdermatosen**

Bij deze beoordeling zijn de gunstige effecten van dermatologische preparaten met ureum bij patiënten met constitutioneel eczeem/atopisch dermatitis beoordeeld op basis van 3 RCT's (Bohnsack [20], Wilhelm [21] en Åkerström [19]) en bij patiënten met psoriasis op basis van 1 RCT (Hagemann [22]).

Voor de dermatologische FNA preparaten zoals genoemd door de NVDV (zie appendix 1) zijn geen RCT onderzoeksdata beschikbaar. Dit is een belangrijke beperking omdat de huidige beoordeling juist bedoeld is om een uitspraak te kunnen doen over deze preparaten.

De studie van Åkerström is een dubbelblinde RCT en heeft qua opzet een geringe kans op bias. Deze studie voldoet aan de wens van een follow-up duur van tenminste 6 maanden. Een belangrijk nadeel van deze studie is dat de klinische verschijnselen zelf (SCORAD) niet zijn gerapporteerd, maar een afgeleide uitkomstmaat hiervan (tijd tot relaps). Een ander nadeel van deze studie is de rol van de sponsor: vier van 11 auteurs, inclusief de eerste auteur, zijn in dienst van de fabrikant die dit onderzoek heeft gefinancierd. Het is onduidelijk in hoeverre dit tot vertekening van de resultaten heeft geleid of had kunnen leiden. Publicatiebias kan hierbij niet worden uitgesloten. Aan de andere kant zijn de data over relaps zowel getoetst in de *full analysis set* als in de *per protocol set* en deze analyses laten vergelijkbare resultaten zien. Deze consistentie vergroot de betrouwbaarheid van de gevonden resultaten over de tijd tot relaps.

3 RCT's tonen data over de klinische verschijnselen zoals beoordeeld door de arts (Bohnsack, Wilhelm en Hagemann) na 2 of 3 maal daags aanbrengen van een ureumbevattend dermatologisch preparaat in vergelijking met een preparaat zonder ureum. Deze studies hebben een korte follow-up duur van 2 tot 4 weken en het aantal patiënten is klein te noemen. Ook de gemeten uitkomstmaten tussen de studies zijn verschillend. Deze kunnen niet zonder meer met elkaar worden vergeleken.

De resultaten laten zien dat de klinische verschijnselen en symptomen op zich al verminderen door het gebruiken van een indifferente basis. Het toevoegen van ureum aan de basis leidde tot een statistisch significante, maar een geringe tot zeer geringe verbetering. In de studie met de meeste patiënten (Wilhelm; n=80) was de afname in score -1,9 versus -1,3 op een schaal van 12. Het absolute verschil tussen beide behandelingen (0,6 punten) komt overeen met een effect van 5% op de score van roodheid, trekkerigheid en induratie en subjectieve symptomen. Bij de evaluatie door de patiënt gaven iets meer mensen aan dat hun huidtoestand was verbeterd dan na gebruik van de corresponderende zalf zonder ureum (61% bij ureum en 48% bij de controle crème). Echter, er werd geen verschil gevonden op de subjectieve symptomen zoals jeuk en trekkerigheid tussen de basiszalf met versus zonder ureum.

De gunstige effecten van ureum op de klinische verschijnselen van constitutioneel eczeem kunnen ondersteund worden door data over tijd tot relaps. De onderhoudsbehandeling met 5% ureumcrème (in een hydrofiële basis, 2 maal daags aangebracht) leidde ertoe dat de patiënt iets langer eczeemvrij bleef. De mediane tijd tot relaps betrof 22 dagen bij het gebruiken van de ureum crème in plaats van 15 dagen bij de referentiec crème. Met andere woorden: bij gebruik van de ureum crème trad de relaps 7 dagen later op in vergelijking met de corresponderende

crème (HR 0,63; 95%: 0,45-0,90). Er was echter geen verschil in de kwaliteit van leven (EQ-5D) tussen beide onderzoekarmen bij patiënten die tot het einde van de studie geen relaps kregen (16/87 in de interventiegroep en 7/85 in de controle groep). De meeste mensen hebben al in de eerste maand een relaps meegemaakt, in dat geval is de kwaliteit van leven verlaagd zowel in de onderzoekarm als in de controle arm.

De studie met 10 psoriasis patiënten [Hagemann et al.] wijst op een gunstig effect na 2 weken behandelen met een 10% ureumzalf (minder schilfers en minder induratie) in vergelijking tot de behandeling met de zalfbasis. Voor erytheem kon geen verschil worden gevonden. Het bewijs is echter van lage kwaliteit.

In alle studies zijn geen kinderen onderzocht. Dit terwijl eczeem vaak voorkomt bij kinderen. Het is onduidelijk of data die bij volwassenen zijn gevonden ook van toepassing zijn op kinderen. Dit is een reële beperking van de bevindingen.

#### 4.2

##### **Gunstige effecten op een droge huid door verhoorningsstoornissen**

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit beschikbaar, afkomstig van RCT's uitgevoerd bij patiënten met ichthyosis vulgaris of met X-gebonden ichthyosis.

In de studie van Tadini et al. zijn 30 patiënten met ichthyosis vulgaris onderzocht. Na 4 weken behandelen met ureum lotion zijn de klinische verschijnselen en de gemiddelde symptomenscore 14% meer afgenomen in vergelijking met de controle lotion zonder ureum.

Deze gunstige effecten van ureum kunnen echter niet worden bevestigd in de andere RCT. In de studie van Pope et al. zijn 4 dermatologische preparaten onderzocht waarvan 2 voor deze beoordeling relevant. De studie heeft onvoldoende power voor post-hoc analyses met de helft van de patiënten. Verder zijn de getoonde resultaten ook niet volledig en direct bruikbaar. De respons op de behandeling werd gecodeerd in 4 categorieën (verslechterd, geen verandering, kleine verbetering of duidelijk verbeterd). In het artikel werden de resultaten echter niet als 4, maar als 3 categorieën weergegeven. Door het ontbreken van de onderliggende data is dit onderscheid achteraf niet meer te maken. Als alternatieve benadering hebben we de data van de groep met geringe verbetering en de groep met duidelijke verbetering samengevoegd zodat er netto 2 categorieën van behandelrespons overblijven: niet verbeterd (samenvoeging van verslechterd of geen verschil) versus wel verbeterd (lichte verbetering of duidelijke verbetering). Hieruit is berekend dat 82% een verbeterde respons heeft na een behandeling van 2 weken met Calmurid®, bij de controle crème is dat 89% (RR 0,9; 95% BI: 0,7-1,2). De gunstige effecten zoals door de auteurs beschreven ('Calmurid® was statistisch significant beter in het beheersen van ichthyosis dan de andere 3 preparaten') kan echter niet bevestigd worden door onze analyse.

Verder kan het feit dat Calmurid® een registratie heeft gekregen als aanvullend bewijs worden gebruikt. Calmurid® is sinds 1972 in Nederland geregistreerd als een UR-geneesmiddel bij ichthyosis. Bij de registratie is beoordeeld op werkzaamheid en veiligheid. Het beoordelingsrapport (PAR) met klinische data is echter niet meer beschikbaar. De conclusie van de registratieautoriteit bij het toekennen van een registratie is dat er sprake is van een positieve balans tussen de werkzaamheid en veiligheid voor Calmurid® als dit wordt toegepast bij ichthyosis. Een onderbouwing van de werkzaamheid of effectiviteit op basis van wetenschappelijke onderzoeksdata is echter niet beschikbaar.

Voor het effect van ureum als toevoeging aan een indifferente basis bij keratosis pilaris en palmoplantaire keratose zijn geen RCT-data beschikbaar.

### 4.3 **Ongunstige effecten**

De bijwerkingen van ureum in dermatologische preparaten in de gepubliceerde onderzoeken zijn over het algemeen mild tot matig van aard. Bijwerkingen die gebonden zijn aan de studiemedicaties worden niet vaak gezien. De lage meldingsfrequentie kan een gevolg zijn van de korte follow-up en de kleine groep patiënten. Een ander belangrijk nadeel is het ontbreken van gegevens over bijwerkingen bij kinderen, omdat deze groep bijna niet voorkomt in de onderzochte patiëntenpopulatie. Dit gebrek aan gegevens kan worden opgevangen door gegevens uit de beschikbare registratiedocumenten. In de SPC's van Calmurid® en Calmurid OTC® zijn irritatie, branderig gevoel en rash op de behandelde zones gemeld als bijwerking met een zeer lage frequentie (zeer zelden voorkomend).<sup>3 4</sup> Een belangrijk voordeel van deze informatie uit de SPC is dat het gedurende lange tijd (sinds 1972) bij alle gebruikers van Calmurid® is gegevens zijn verzameld via de *Periodic Safety Update Report (PSUR)*. Gezien de lange ervaring met dit middel geeft dit een goed beeld van eventuele bijwerkingen. De ongunstige effecten van dermatologische preparaten met 5-10% (2 tot 3 keer per dag aangebracht) zijn gering en acceptabel.





## 5 Inhoudelijke consultatie

Het concept farmacotherapeutisch rapport 'dermatologische preparaten met ureum' is voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan belanghebbende partijen. De resultaten van deze consultatie staan hieronder samengevat.

### 5.1 Concept standpunt

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat de werkzaamheid en effectiviteit van dermatologische preparaten met ureum bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose niet is gebleken uit wetenschappelijke literatuur.

### 5.2 Geconsulteerde partijen

- Galderma Benelux BV (registratiehouder van Calmurid®)
- Huidpatiënten Nederland (HPN)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG),
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV),
- Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN),

### 5.3 Samenvatting reacties

*Beroepsvereniging (NVDV) en patiëntenorganisaties (HPN/VMCE):*

De NVDV en HPN/VMCE kunnen zich niet vinden in de conclusie van het concept rapport. Het toepassen van de GRADE-methode leidt tot een te stringente beoordeling van het bewijs en er worden te hoge eisen gesteld aan het bewijsniveau. Door de lage kwaliteit van het bewijs moet juist waarde worden toegekend aan de in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen. Verzocht wordt om deze inzichten en ervaringen mee te laten wegen bij de definitieve conclusie. Tevens wordt een suggestie gedaan om de eindconclusie anders te formuleren en wordt door de NVDV literatuur aangedragen die door ZIN niet bij de beoordeling is betrokken maar die volgens de NVDV wel bij de beoordeling betrokken zou moeten worden.

*KNMP:*

De KNMP beveelt aan om ook de kennis en ruime ervaring uit de praktijk mee te nemen voordat een definitieve conclusie wordt getrokken.

*Galderma Benelux:*

Galderma (registratiehouder van Calmurid®) kan zelf geen wetenschappelijke literatuur/data aanleveren waaruit de meerwaarde van dermatologische preparaten met ureum/Calmurid® blijkt. Meerwaarde blijkt volgens Galderma Benelux op basis van de ervaring en de uitspraak van de NVDV tijdens de startbijeenkomst 'dermatologische bereidingen met ureum'.

*NHG:*

Het NHG doet geen inhoudelijke uitspraak over het rapport met als argument dat het NHG ureum niet (meer) adviseert in zijn richtlijnen.

*Zorgverzekeraars Nederland:*

Zorgverzekeraars zijn het eens met de concept conclusie. Verder geven zij aan in overleg te zijn met dermatologen over combinatiepreparaten met ureum, welke buiten de huidige beoordeling vallen.

#### **5.4 Bespreking in Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) commissie geneesmiddelen**

Beide referenten zijn het eens met het Zorginstituut dat de door de NVDV aangedragen additionele literatuur geen invloed heeft op het standpunt, en dat deze literatuur in het rapport buiten beschouwing is gelaten.

Een referent geeft aan dat de formulering van het standpunt nog duidelijker moet worden toegespitst op de onzekerheid over het gevonden geringe *additionele* effect van ureum als toevoeging aan een indifferente basis. Dit aangezien de indifferente basis an sich effectief en dus rationeel is [tevens vergoed vanuit de basisverzekering], waardoor een indifferente basis met ureum automatisch ook effectief en dus rationeel zou zijn. Belangrijk is om duidelijk te zijn dat het hier gaat over de rationaliteit van *toevoeging* van ureum: apotheekbereidingen met 5-10% ureum worden niet als rationeel beschouwd door de onzekerheid over het gevonden geringe *additionele* effect van ureum. De referent adviseert om dit nog helderder te verwoorden in het rapport en in de antwoordbrieven.

Beide referenten achten een gerandomiseerde klinische studie haalbaar. Een referent vraagt zich echter af of dit nog gaat bijdragen aan een eventuele verandering van het standpunt, aangezien het gevonden additionele effect van 5-10% ureum in de huidige studies zo gering is of zelfs niet aanwezig is. Een WAR-lid geeft aan het eens te zijn met de uitleg van ZIN omtrent het niet betrekken van in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen, maar kan zich voorstellen dat het lastig is om een klinische studie uit te voeren. De referenten zijn verder akkoord met de antwoordbrieven, al wordt een suggestie gedaan om het addendum van de brief aan de NVDV weg te laten (verslag van de startbijeenkomst 'dermatologische preparaten met ureum'). Het Zorginstituut is van mening dat dit addendum inzage geeft in het verloop van deze beoordeling en het overleg met de NVDV omtrent het uitvoeren van een klinische studie.

De overige WAR leden die hebben gereageerd geven aan het eens te zijn met het standpunt.

#### Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat uit de wetenschappelijke literatuur is gebleken dat onzekerheid bestaat over de gevonden geringe additionele therapeutische effectiviteit van 5 – 10% ureum als toevoeging aan indifferente dermatologische preparaten bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose. De onzekerheid is het gevolg van een lage methodologische kwaliteit van de studies. Derhalve hebben apotheekbereidingen met een toevoeging van 5 – 10% ureum aan een indifferente basis geen bewezen toegevoegde waarde ten opzichte van een indifferente basis. Daarmee is de toevoeging van ureum geen rationele farmacotherapie.

## 6 Conclusie van het Zorginstituut over gunstige en ongunstige effecten

Er zijn geen RCT's beschikbaar waarin de effectiviteit van FNA preparaten met 5% - 10% ureum is onderzocht.

Het toepassen van andere dermatologische preparaten met ureum bij patiënten met een droge huid ten gevolge van een dermatose is geëvalueerd op basis van 6 gerandomiseerde vergelijkende studies. Er zijn 4 RCT's geselecteerd voor dermatosen waaraan een ontsteking van de huid ten grondslag ligt (3 studies voor constitutioneel eczeem en 1 studie voor psoriasis) en er zijn 2 RCT's geïncludeerd m.b.t. een dermatose ten gevolge van een verhoorningsstoornis (beide studies zijn uitgevoerd met ichthyosis patiënten; voor keratosis pilaris of palmoplantaire keratose zijn geen geschikte studies gevonden voor deze beoordeling).

### *Droge huid ten gevolge van onstekingsdermatosen*

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat de klinische verschijnselen in geringe mate verbeteren na behandeling met een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum toegevoegd aan een basis in vergelijking met de corresponderende basis zonder ureum. Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat toevoeging van ureum een gering gunstig heeft op klinische symptomen. Het vertrouwen in de schatting van het effect van 5-10% ureum op de klinische verschijnselen en symptomen is beperkt.

Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat toevoeging van ureum geen effect heeft op de kwaliteit van leven, bij degenen die na 6 maanden nog geen relaps heeft meegemaakt.

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat bij patiënten met constitutioneel eczeem, de tijd tot relaps met 7 dagen wordt uitgesteld door het toevoegen van ureum aan de basis (mediaan van 22 dagen versus 15 dagen). Omdat de kwaliteit van leven tijdens een relaps lager is, gaat een langere eczeemvrije periode gepaard met een betere kwaliteit van leven. Het vertrouwen in het effect op uitstel van een relaps is echter beperkt, waardoor de klinische relevantie van deze uitkomst onduidelijk is.

Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat de ongunstige effecten van een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum (2 tot 3 keer per dag aangebracht) ten opzichte van een dermatologisch basispreparaat zonder ureum gering en acceptabel zijn.

### **Conclusie 1**

Uit de wetenschappelijke literatuur is gebleken dat de gevonden schattingen van de effecten die worden bereikt door toevoeging van 5-10% ureum aan indifferente dermatologische basispreparaten, bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose waaraan een ontstekingscomponent ten grondslag ligt, onzeker en gering van grootte zijn. De ongunstige effecten van deze preparaten zijn in het algemeen mild en niet significant verschillend tussen de behandelgroepen.

*Droge huid ten gevolge van verhoorningsstoornissen*

Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat de klinische verschijnselen in geringe mate verbeteren na behandeling met een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum toegevoegd aan een basis in vergelijking met de corresponderende basis zonder ureum.

Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat ureum de klinische symptomen in geringe mate vermindert.

Er is matig vertrouwen (bewijs van redelijke kwaliteit) dat de ongunstige effecten van een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum (2 tot 3 keer per dag aangebracht) ten opzichte van een dermatologisch basispreparaat zonder ureum gering en acceptabel zijn.

**Conclusie 2**

Uit de wetenschappelijke literatuur is gebleken dat de gevonden schattingen van de effecten die worden bereikt door toevoeging van 5-10% ureum aan indifferente dermatologische basispreparaten, bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een verhoorningsstoornis, zeer onzeker en gering van grootte zijn. De ongunstige effecten van deze preparaten zijn in het algemeen mild en niet significant verschillend tussen de behandelgroepen.

## 7 Literatuurlijst (zie onderaan)



## Bijlage 1: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie</b>	<b>Titel</b>
NVDV	Behandelrichtlijn Constitutioneel eczeem [15]
NHG	NHG standaard eczeem [14] NHG standaard psoriasis [16]
KNMP	Dermatica op recept [5] Informatorium Medicamentorum
CBG	SPC van Calmurid® [3] en SPC van Calmurid OTC®[4]. Een PAR (public assesement report) voor de registratie van deze middelen is niet beschikbaar.
Zorginstituut Nederland	Farmacotherapeutisch Kompas [6]





## Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
Åkerström, 2015 [19]  Aanvulling Noorse SPC voor Canoderm [25]	Multicenter, (Finland, Noorwegen, Zweden) tweefasisch RCT  1 <sup>e</sup> : open-label stabilisatie fase (wordt hier niet verder besproken); 2 <sup>e</sup> : onderhouds-fase (dubbelblind, gerandomiseerd, parallel groep). ITT analyse	Volwassenen (≥18 jaar) met <b>atopisch dermatitis</b> .  Diagnose volgens UK working party's criteria 1994; zichtbare eczeem plekken die in totaal een oppervlak heeft groter dan 1 handpalm.  Exclusie: eczeem uitsluitend op de handen.	<u>Fase 2</u> Interventiegroep (n=87): Canoderm® 2dd (test crème; olie in water emulsie met 5% ureum).  Controlegroep (n=85): Miniderm® zonder glycerol 2dd (referentie crème zonder ureum)	I: Leeftijd 28 (18-82) jaar; 61% vrouw; historie met eczeem 24 (0-62) jaar; aantal recidieven in de afgelopen 12 maanden 4 (1-96); ernst van de eczeem 6 (3-9).  C: Leeftijd 30 (18-66) jaar; 61% vrouw; historie met eczeem 26 (0-64) jaar; aantal recidieven in de afgelopen 12 maanden 5 (0-20); ernst van de eczeem 6 (3-9).  Note: mediaan (min-max). Ernst volgens Rajka & Langeland- score sommatie.	6 maanden	1 <sup>e</sup> : Mediane tijd tot relaps  2 <sup>e</sup> : Eczeemvrije proportie (%) (Kaplan-Meier) op dag 180  2 <sup>e</sup> : kwaliteit van leven (EQ-5D 5-item; gemiddeld±SD) op dag 180  -bijwerkingen	I: 22 dagen C: 15 dagen Verschil: 7 dagen. HR: 0,63 (95%BI: 0,446-0,901); p=0,011  I: 26,4% C: 9,9%  I:0,951±0,093 C:0,935±0,136  Kvl bij relaps: I:0,881±0,154 C:0,851±0,152	4 auteurs (inclusief de eerste auteur) is in loondienst van de financierende fabrikant.  <u>Uitval:</u> I: n=3 (lost to fup) C: n=4 (waarvan 1 door bijwerkingen) Schending van protocol n=1 en n=2. Note: er is zowel een ITT analyse als een PP analyse uitgevoerd. Dit leidt tot vergelijkbare uitkomsten. Daarom geen reden tot downgraden.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
Bohnsack, 1997 [20] Duitstalig	RCT dubbel-blind, intra-patient (linker vs rechter arm) onderzoek  Na de 1 <sup>e</sup> fase van 4 weken is er nog een open-label extensie fase van 5 maanden om de verdraagbaarheid van ureum te evalueren.	<b>Atopisch eczeem</b> zonder recente exacerbatie. Hanifin & Rajka schaal <sup>I</sup> : ≥2 major en ≥3 minor criteria.	I: Laceran® (10% ureum w/o emulsie)  C: ureum-vrije w/o emulsie	N=41; 31 vrouwen Gemiddeld 31±11 jaar.	4 weken  (5 mo)	Klinische symptomen zoals beoordeeld door arts. 0=gladde huidoppervlak 1= droge doffe huid 2= geringe schilfering 3=duidelijk zichtbare schilfering.	Data op t=4 weken zijn niet als getal gerapporteerd, wel in een figuur.  Op dag 8 zijn de symptomen scores tov baseline verlaagd I: van 91 (baseline) naar 63 (dag 8) C: van 88 (baseline) naar 70 (dag 8) p=0,05  Open label fase (vanaf week 4 tot 5 maanden; n=37): op week 9 zijn er 2 patiënten die een AE melden, op week 13 en week week 17 elk 1 patient. AE= jeuk of erytheem.	Totale uitval 4/41: 1 <sup>e</sup> fase n=3 2 <sup>e</sup> fase n=1.

<sup>I</sup> Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm. Venerol. 92:44-47

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
Hagemann, 1996 [22]	RCT, dubbel-blind, links vs rechts intra-patient study.	Volwassenen met een plaque vorm van <b>psoriasis</b> .  ≥ 4 weken voor start van de studie worden de dermatica die de patiënten gebruikten gestaakt.	I: Basodexan S® zalf (10 % ureum) 3dd  C1: vehiculum zonder ureum C2: niet behandelen (geen juiste vergelijking voor deze beoordeling)	N=10 ≥18 jaar  3 corresponderende plekken op de ledematen (≥5 cm in diameter; linkerkant vs rechterkant) worden uitgezocht.	2 weken	Ziekte activiteit: Schilfers, erytheem en induratie (verharding) worden gemeten adhv een score van 0 (geen tekenen) tot 5 (zeer ernstig). Klinische beoordeling door arts.	Ureum vs basis: Schilfering - 60% Induratie -32% Beide P<0,025  Erytheem: ns.  Bijwerkingen: niet gemeld	
Pope, 1972 [24]	RCT met 4 gelijke groepen, geen links rechts vergelijking, elke patient wordt behandeld met 1 creme.	Poliklinische patiënten met <b>ichthyosis vulgaris</b> of X-gebonden ichthyosis.  Ernst van de ziekte wordt bepaald door de aangetaste vlakken per ledemaat (max 8 per arm of been). 7-8 ernstig, 5-6 matig, ≥4 mild.  ≥1 week voor start van de studie worden	I: Calmurid® 2dd (10% ureum hydrofiel creme) (n=23)  C (2dd): - vette creme (n=23) - 2% salicylzuur zalf (n=23) - Boots E45® hydrofiel creme (n=23)  de vette creme (geen hydrofiel basis) en de salicylzuur creme (actieve werkzame stof) vormen geen juiste vergelijking. Deze 2 armen worden bij deze beoordeling daarom	28 mannen en 13 vrouwen met IC en 47 mannen met X-gebonden ichthyosis.  Verdeling van ernst (mild; matig; ernstig; zeer ernstig) I: 0; 1; 8; 13 (n=22) C: 0; 3; 9; 7 (n=19) Data van uitval niet getoond.	2 weken	Respons op behandeling (verslechterd, geen verandering, lichte verbetering, grote verbetering): gerapporteerd door de patient zelf, alsook door een groep van 3 artsen.	Beoordeeld door artsen als verbeterd: I: 18/22 (82%) C:17/19 (89%) RR: 0,9 (95% BI: 0,7-1,2)  Beoordeling door patient als verbeterd: I: 17/22 (77%) C:16/19 (84%) RR: 0,9 (95% BI: 0,7-1,2)  bijwerkingen is geen uitkomstmaat. → Niet gemeld.	Totaal uitval 8/92. Zij worden geexcludeerd voor de statistische analyse.  Uitval per groep: I(ureum):1/23 C (E45): 4/23

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
		de dermatica die de patiënten gebruikten gestaakt.	buiten beschouwing gelaten.					
Tadini, 2011 [23]	Singel-blind intra-patient (links vs rechts) RCT in 2 centra in Italië.  Superioriteitstest. ITT met LOCF	Patiënten 0-65 jaar met milde of matige <b>ichthyosis vulgaris</b> (IV), dwz SRRC* score >6 en ≥30% van de huidoppervlak is aangedaan. 5 dagen voor start van de studie worden de dermatica die de patiënten gebruikten gestaakt.  *SRRC: <i>Scaling, Roughness, Redness and Cracks.</i>	I: Ureadin Rx 10® 2dd (lotion met 10% ureum)  C: Dexeryl® 2dd (vochtinbrengende creme met glycerol en paraffine)	N=30 (13 vrouwen); Gemiddeld 25 jaar (range 8-65; sd 19); diagnose van IV bevestigd. Gemid SRRC (sd) bij baseline: 9,5 (1,9)	4 weken	1° SRRC: een 5-punten schaal (0=geen symptoom tot 4: extreem ernstig) die schilfers, ruwheid roodheid en barsten van de huid evalueert (door arts). Maximale score is 20 (ernstige ziekte).  2°: globale werkzaamheid (GW) en globale tolerantie (GT): VAS score door patient (0=slecht tot 10=voortreffelijk).	Afname van SRRC score (gemid (sd)) na 4 weken tot: I: 3,3 (1,8) C: 5,7 (2,5)  Abs. verschil I vs C: -2,3 (95% BI: van -3,4 tot -1,3). P<0,001  <u>GW</u> I: 8,9 C: 7,3 (p=0,0001) <u>GT</u> I: 8,1 (range 10-3) C: 8,4 (range 10-3) Verschil niet significant.  Bijwerkingen: 2 in ureum en 1 in controle groep (drop-outs).	Uitval: 3/30 (10%) tgv bijwerking.  Patient is niet geblinderd.  Glycerol kan ook een positief effect hebben, in dat geval wordt het effect van ureum onder-gewaardeerd.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
Wilhelm, 1998 [21] Duitstalig	RCT, dubbel-blind, contralateraal (links vs rechts) studie	<b>Atopische dermatitis</b> (in subacute fase, lichte tot matige ernst, met droge huid)  Ernst: gedef vlg's UK working party's Diagnostic criteria for AD	I: Laceran® (10% ureum zalf; w/o emulsie) 2dd op de voorzijde van de onderarm  C:corresponderende vehiculum (zonder ureum) 2dd op voorzijde van de onderarm.	N=80 18-55 jaar 73% vrouw  65% heeft ≥1 acute exacerbatie in het afgelopen jaar; 72,5% heeft matige tot ernstige jeuk 97,5% extreem droge huid.	4 weken	Klinische status van atopische dermatitis obv roodheid, trekkerigheid, induratie/papels; en subjectieve symptomen. PS dit is een secundaire uitkomstmaat van de studie. Primaire maat was de watergehalte in corneum.  2 <sup>e</sup> : rapportage door patient  3 <sup>e</sup> : Bijwerkingen	Score op baseline → t=4 weken I: 4,05 → 2,15 C: 4,11 → 2,78 Verschil: I: min 1,9 C: min 1,3 P<0,001 (ANCOVA)  Subjectieve symptomen van de huid: geen verschil (I: 31,% vs C: 32,5%). Pt oordeel over werkzaamheid: 61% (I) verbetering van huidtoestand, tov 48% (in C); p<0,001 Wilcoxon test.  licht brandend gevoel is gerapporteerd door 4 (ureum) en 5 (controle) patiënten.	Randomisatie vlg GCP richtlijn,  geen allocation concealment genoemd, kan blinding teniet doen en hierdoor selectiebias.  3/80 uitval: 2 door een acute exacerbatie van eczeem en 1 bleek niet te voldoen aan de inclusiecriteria.



## Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies op basis van full-text

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Reden van exclusie
Norrlid, 2015 [26]	Kosteneffectiviteitsstudie. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Lindh 2015 [27] <sup>J</sup>	Systemisch Review. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Luger 2014 [28]	Systemisch Review. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Pan 2013 [29]	Systemisch Review. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Hernández-Martin 2013 [30]	Systemisch Review. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Schweiger 2012 [31]	Voldoet niet aan de omschrijving van interventie.
Sadick 2010 [32]	Voldoet niet aan de omschrijving van interventie.
Lóden 2010 [33]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling (niet smeren)
Bissonette 2010 [34]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling (5% vs 10% ureum)
Wirén 2009 [35]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling (niet smeren)
Naldi 2007 [36]	Systemisch Review. Geen objectieveerbare klinische data over ureum aanwezig.
Lóden 2003 [37]	Review artikel zonder nieuwe klinische data (bevat geen RCT data)
Gånemo 1999 [38]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling
Küster, 1998 [39]	In het artikel is aangegeven dat de meest aangedane ledemaat wordt behandeld met de interventie crème Laceran®. Hieruit blijkt dat het toch niet om een gerandomiseerde studie gaat.
Ferrando 1986 [40]	Full text artikel niet beschikbaar
Fredriksson 1975 [41]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling (ureum crème pH 6 vs pH3)
Pigatto, 1996 [42]	Geen objectieveerbare klinische data aanwezig.
Vilaplana 1994 [43]	Voldoet niet aan de omschrijving van uitkomstmaten (alleen TEWL)
Shiratori 1977 [44]	Full text artikel niet beschikbaar

<sup>J</sup> Hoewel het artikel van Lindh 2015 geen nieuwe klinische data bevat, is in het supplement gerapporteerd over het risico op bias van de individuele studies. Deze input is bij de huidige beoordeling betrokken.





## Bijlage 4: Risk of Bias van individuele studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personell (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (clinical outcomes)	Incomplete outcome data (attrition bias) (clinical outcomes)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (adverse events)	Incomplete outcome data (attrition bias) (adverse events)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Åkerström 2015 [19]	-	-	-	-	-	-	-	-	+ <sup>K</sup>
Tadini 2011 [23]	-	-	?	?	-	?	?	-	-
Pope 1972 [24]	-	-	-	?	- <sup>L</sup>	NA	NA	-	-
Hageman 1996 [22]	?	?	?	?	-	?	-/?	-	-
Bohnsack 1997 [20]	-	- <sup>M</sup>	-	?	-	NA	NA	-	-
Wilhelm 1998 [21]	-	- <sup>M</sup>	-	-	-	-	-	-	-

- low risk; + high risk; ? unknown; NA not applicable

<sup>K</sup> Mogelijke funding bias: (eerste) auteur in loondienst van financierende fabrikant.

<sup>L</sup> Er zijn in totaal 8/92 patiënten die uitvallen (slechts 2 van de 4 behandelgroepen zijn relevant voor deze beoordeling): 1 /23 in de ureumgroep en 4/23 in de controle E45 groep.

<sup>M</sup> De uitgangswaarden voor de ernst van de dermatose van links versus rechts is nagenoeg gelijk. Selectie bias lijkt daarom minder relevant. Aangezien het beiden intra-patiënt RCT's betreffen is het zeer onwaarschijnlijk dat ontbreken van *allocation concealment* heeft geleid tot een disbalans in ongemeten prognostische factoren.



## Bijlage 5: GRADE tabel dermatosen met ontstekingscomponent

**Vraagstelling:** Wat is de effectiviteit van een indifferente basis met 5-10% ureum ten opzichte van een indifferente basis zonder ureum bij patiënten met een droge huid ten gevolge van een ontstekingsdermatose (constitutioneel eczeem of psoriasis)?

**Setting:** Eerste lijn

**Literatuur:** Hagemann [22], Bohnsack [20], Wilhelm [21] en Åkerström [19]

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Impact	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
Klinische verschijnselen beoordeeld door arts (follow-up: gemiddeld 2-4 weken; vastgesteld met: puntenschaal (verschillend tussen de studies))									
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>1,2</sup>	ernstig <sup>3</sup>	niet gevonden	-Hagemann et al: intra-patiënt RCT n=10. 10% Basodexan® (I) vs basis zonder ureum (C): Schilfering: RRR: 60%, verharding: RRR 32% (p<0,03). Geen sign. effect op erytheem. -Bohnsack et al.: intra-patiënt RCT; n=41. 10% Laceran (I; W/O emulsie) vs basis zonder ureum (C): Score ernst AD (0-3 per patiënt, hoger is slechter). Vergelijking gemiddelde totaalscore alle patiënten I: 91 naar 63 (31% lager). C: 88 naar 70 punten (20% lager); (p=0,05). Artikel vermeldde sign. verschil na dag 8 (t/m week 4) maar geen sign. toets uitgevoerd nadien. -Wilhelm et al. intra-patiënt RCT. n=80 Laceran (I: W/O emulsie), vehikel zonder ureum (C). Ernst AD op basis van roodheid/trekkerigheid /verharding (score 0-4 per item; hoger is slechter; max 12). I:4,05 naar 2,15 (-1,9). C: 4,11 naar 2,78 (-1,3). P<0,001.	⊕⊕○○  LAAG	CRUCIAAL
Symptomen gerapporteerd door patiënt (follow-up: 4 weken; vastgesteld met: wel of geen verbetering)									

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Impact	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>4</sup>	ernstig <sup>5</sup>	niet gevonden	-Wilhelm et al: intra-patiënt RCT. n=80 Laceran® (I:W/O emulsie) vs basis zonder ureum (C): geen verschil in de symptomen jeuk en trekkerigheid van de huid. Subjectieve symptomen bij alle patiënten I: 31,2% C: 32,5%. Verbetering van huidtoestand: 61% (I), 48% (C) p<0,001.	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
kwaliteit van leven (follow-up: 180±14 dagen; vastgesteld met: EQ-5D 5-items bij patiënten die geen relaps hebben (eczeemvrij))									
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>6</sup>	niet gevonden	-Åkerström et al. Kwaliteit van leven op t=180 dagen: I:0,951±0,093; C:0,935±0,136; n.s.	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Bijwerkingen t.g.v. studiemedicatie (follow-up: 14-180 dagen; vastgesteld met: klinische evaluatie)									
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>7</sup>	niet ernstig	niet gevonden	-Åkerström: inter-patiënt RCT. n=87 5% Canoderm® (I); n=85 vs Miniderm zonder glycerol (C). Bijwerkingen leidend tot staken: I: 5 (6%) C: 3 (3%). Ernstige bijwerkingen: I: 0, C: 1. -Hagemann: intra-patiënt RCT n=10 10% Basodexan® (I) vs basis zonder ureum (C): Bijwerkingen: niet gemeld zijn in beide groepen. -Wilhelm et al. intra-patiënt RCT; n=80. Laceran® (I: W/O emulsie) vs basis zonder ureum (C). I: n=4, C: n=5 (brandend gevoel).	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Tijd tot relaps (follow-up: 180±14 dagen; vastgesteld met: toename van SCORAD)									
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>8</sup>	ernstig <sup>9</sup>	niet gevonden	Mediane tijd tot relaps: 22 dagen (I) en 15 dagen (C). HR 0,63; 95% BI: 0,45-0,90.	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

**HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk Ratio; **RRR:** relatieve risico reductie

1. De studies hebben een korte follow-up van 2-4 weken.
2. De gebruikte uitkomstmaten verschillen tussen de studies. De meetmethoden zijn soms subjectief (verbeterd of niet) en allen niet gevalideerd.
3. Totaal aantal patiënten is laag, betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantie grens.
4. Korte follow-up van 4 weken.
5. Tegengesteld effect op symptomen.
6. Op t=180 dagen zijn er maar 23/172 patiënten vrij van eczeem.
7. Twee van de drie studies hebben een korte follow-up (en 1 studie geeft informatie omtrent bijwerkingen op de langere termijn van 6 maanden).
8. Relaps werd beoordeeld op basis van toename van SCORAD (klinische verschijnselen is een cruciale uitkomstmaat) en de SCORAD is niet gepubliceerd in het artikel.
9. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinisch relevante grens (HR 0,75).



## Bijlage 6: GRADE tabel verhoorningsstoornissen

**Vraagstelling:** Wat is de effectiviteit van een indifferente basis met 5-10% ureum ten opzichte van een indifferente basis zonder ureum bij patiënten met een droge huid ten gevolge van een verhoorningsstoornis (ichthyosis)?

**Setting:** Eerste lijn

**Literatuur:** Tadini [23], Pope [24]

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Impact	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
klinische verschijnselen zoals beoordeeld door arts (follow-up: 2-4 weken; vastgesteld met: SRRC-schaal; verbeterd ja/nee)									
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig <sup>1</sup>	ernstig <sub>2,3,4</sub>	ernstig <sup>5</sup>	niet gevonden	-Tadini et al. intra-patiënt RCT; n=30. Verbetering klinische verschijnselen via SRRC schaal (0-16). Hoger is slechter. Na 4 weken gemiddeld verschil in SRRC -2,3 (95% BI: -3,4 tot -1,3) tussen de behandelgroepen, ten gunste van ureum (2,3 op schaal van 16 = 14% beter, 95% BI: 8 - 21%). -Pope et al.: inter-patiënt trial. Wel verbeterd volgens patiënt: ureum 18/22 (82%), E45 17/19 (89%). RR: 0,9 (95% BI: 0,71 - 1,17). Invloed van uitval op het relatieve risico (1 in ureum groep, 4 in E45 groep). Range proportie ureum: 18/23 - 19/23 Range proportie E45: 17/23 - 21/23. Meest gunstige situatie voor ureum: ureum 19/23 versus E45 17/23: RR 1,12 (95% BI: 0,82 - 1,52). Meest ongunstige situatie voor ureum: ureum 18/23 versus E45 21/23: RR 0,86 (95% BI: 0,67 - 1,10).	⊕○○○  ZEER LAAG	CRUCIAAL
Symptomen gerapporteerd door patiënt (follow-up: 2-4 weken; vastgesteld met: VAS-schaal; verbeterd ja/nee)									

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Impact	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig <sup>6</sup>	ernstig <sup>2,3,4</sup>	ernstig <sup>7,8</sup>	niet gevonden	-Tadini et al. intra-patiënt RCT; n=30. Verbetering klinische symptomen op basis VAS schaal (0-10). Hoger is beter. Na 4 weken gemiddeld verschil in VAS-score 1,6; p=0,0001. (16%). -Pope et al. inter-patiënt RCT. Wel verbeterd volgens patiënt: ureum 17/22 (77%), E45 16/19 (84%). RR: 0,87 (95% BI: 0,66 – 1,15). Invloed van uitval op het relatieve risico (1 in ureum groep, 4 in E45 groep): Range proportie ureum: 17/23 – 18/23. Range proportie E45: 16/23 – 20/23. Meest gunstige situatie voor ureum: ureum 18/23 versus E45 16/23: RR 1,13 (95% BI: 0,80 – 1,59). Meest ongunstige situatie voor ureum: ureum 17/23 versus E45 20/23: RR 0,85 (0,64 – 1,14).	⊕○○○  ZEER LAAG	CRUCIAAL
bijwerkingen (follow-up: 4 weken; vastgesteld met: klinische evaluatie)									
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>9</sup>	niet ernstig	niet gevonden	Uitval door bijwerkingen: 2 patiënten in de interventiegroep en 1 patiënt in de controle groep.	⊕⊕⊕○  REDELIJK	CRUCIAAL

- Resultaten wijzen niet in dezelfde richting. De studie van Tadini geeft verbetering aan en Pope geen verschil. Indien missende data in de studie van Pope worden verwerkt verschilt de richting van het effect.
- Glycerol en paraffine (in controle crème in studie van Tadini) kunnen ook een positief effect hebben. Het gemeten effect van ureum is daarom een onderschatting. Geen reden tot downgraden.
- De gebruikte uitkomstmaten verschillen tussen de 2 studies. De meetmethoden zijn niet gevalideerd en soms subjectief (verbeterd of niet).
- Korte follow-up van 4 weken (Tadini) en 2 weken (Pope).
- Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantie grens.
- Resultaten wijzen niet in dezelfde richting.
- Indeling van de beoordeling op respons komt niet helemaal overeen met de studieopzet. Verslechtering en geen effect worden als 2 verschillende groepen genoemd en zouden apart getoond moeten worden. Dat is achteraf bij elkaar genomen zonder verdere toelichting.
- Het is niet duidelijk wat het verschil is tussen '*improved*' en '*marked improved*' en hiermee de klinische relevantie.
- Korte follow-up en een klein aantal gebeurtenissen (3 events).



## 8 Literatuurlijst

---

- <sup>1</sup> IGZ. Circulaire grootschalig bereiden door apothekers. Geraadpleegd op 4 mei 2016 via <http://www.igz.nl/onderwerpen/curatieve-gezondheidszorg/apotheken/>
- <sup>2</sup> <http://www.eucerin.nl/metapaginas/zoek?q=ureum>
- <sup>3</sup> CBG. SPC Calmurid, eerste verlening van vergunning mei 1972. Beschikbaar via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h06423.pdf>
- <sup>4</sup> CBG. SPC Calmurid OTC, eerste verlening van vergunning april 1996. Beschikbaar via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20297.pdf>
- <sup>5</sup> Dermatica op recept; apotheekbereidingen in de therapie van huidaandoeningen. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Den Haag. 2011: 18.
- <sup>6</sup> <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- <sup>7</sup> <http://www.huidarts.com/>
- <sup>8</sup> NHG. Farmacotherapeutische richtlijn xerosis. Via: [http://download.nhg.org/FTP\\_NHG/standaarden/FTR/Xerosis\\_text.html](http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Xerosis_text.html)
- <sup>9</sup> <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442459211> (pagina 199).
- <sup>10</sup> Mathers, C; Vos, T; Stevenson, C. The burden of disease and injury in Australia. 1999, AIHW Cat No. PHE-17, The Australian Institute of Health and Welfare, Canberra.
- <sup>11</sup> World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. Beschikbaar via: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf)
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> <https://www.gipdatabank.nl/>
- <sup>14</sup> NHG-standaard eczeem. Beschikbaar via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-eczeem>
- <sup>15</sup> NVDV behandelrichtlijn constitutioneel eczeem. Beschikbaar via <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>
- <sup>16</sup> NHG standaard Psoriasis. Beschikbaar via <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/psoriasis#idp2692528>
- <sup>17</sup> Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM fora topic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy 2012; 67: 99-106.
- <sup>18</sup> Zorginstituut Nederland, Diemen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Januari 2015. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>
- <sup>19</sup> Åkerström U, Reitamo S, Langeland T, et al.. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. Acta Derm Venereol. 2015 May;95(5):587-92.
- <sup>20</sup> Bohnsack K, Tausch I, Gassmuller J, et al. Efficacy on the symptom 'dry skin' and long-term dermal tolerance of Laceran Lotion 10% Urea in patients with atopic dermatitis. <ORIGINAL> WIRKSAMKEIT AUF DAS SYMPTOM 'TROCKENE HAUT' UND LANGZEITVERTRÄGLICHKEIT VON 10% UREA BEI PATIENTEN MIT ATOPISCHM EKZEM. Zeitschrift fur Hautkrankheiten 1997; 72: 34-9

- <sup>21</sup> Wilhelm KP and Scholermann A. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. <ORIGINAL> WIRKSAMKEIT UND VERTRAGLICHKEIT EINER TOPISCHEN ZUBEREITUNG MIT 10% UREA (LACERAN (R)) SALBE 10% UREA) BEI NEURODERMITIS. Aktuelle Dermatologie 1998; 24: 26-30.
- <sup>22</sup> Hagemann I, Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. Acta Derm Venereol. 1996 Sep;76(5):353-6.
- <sup>23</sup> Tadini G, Giustini S, Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. Curr Med Res Opin. 2011 Dec;27(12):2279-84.
- <sup>24</sup> Pope FM, Rees JK, Wells RS, Lewis KG. Out-patient treatment of ichthyosis: a double-blind trial of ointments. Br J Dermatol. 1972 Mar;86(3):291-6.
- <sup>25</sup> Statens legemiddelverk. Urea (Canoderm) til behandling av Atopisk Eksem. Refusjonsrapport. Hamar, 2015. Geraadpleegd in april 2016 via <http://tinyurl.com/jsm6bsb>.
- <sup>26</sup> Norrlid H, Hjalte F, Lundqvist A, et al. Cost-effectiveness of Maintenance Treatment with a Barrier-strengthening Moisturizing Cream in Patients with Atopic Dermatitis in Finland, Norway and Sweden. Acta Derm Venereol. 2016 Mar 1;96(2):173-6.
- <sup>27</sup> Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. Am J Clin Dermatol. 2015 Oct;16(5):341-59.
- <sup>28</sup> Luger T, Seite S, Humbert P, et al. Recommendations for adjunctive basic skin care in patients with psoriasis. Eur J Dermatol. 2014 Mar-Apr;24(2):194-200.
- <sup>29</sup> Pan M, Heinecke G, Bernardo S, et al. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. Dermatol Online J. 2013 Nov 15;19(11):20392.
- <sup>30</sup> Hernández-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, et al. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2013 Oct;69(4):544-549.e8.
- <sup>31</sup> Schweiger D, Baufeld C, Drescher P, et al. Efficacy of a new tonic containing urea, lactate, polidocanol, and glycyrrhiza inflata root extract in the treatment of a dry, itchy, and subclinically inflamed scalp. Skin Pharmacol Physiol 2013; 26: 108-18.
- <sup>32</sup> Sadick NS, Coutanceau C, Sibaud V, et al. Efficacy and safety of a new topical keratolytic treatment for localized hyperkeratosis in adults. J Drugs Dermatol. 2010 Dec;9(12):1512-7.
- <sup>33</sup> Lodén M, Wirén K, Smerud K, et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizer prevents relapse of hand-eczema. An open, randomized, prospective, parallel group study. Acta Derm Venereol. 2010 Nov;90(6):602-6
- <sup>34</sup> Bissonnette R, Maari C, Provost N, et al. A double-blind study of tolerance and efficacy of a new urea-containing moisturizer in patients with atopic dermatitis. J Cosmet Dermatol. 2010 Mar;9(1):16-21.
- <sup>35</sup> Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F, et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Nov;23(11):1267-72.
- <sup>36</sup> Naldi L, Rzany B. Psoriasis (chronic plaque). BMJ Clin Evid. 2009 Jan 9;2009.pii: 1706.
- <sup>37</sup> Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. Am J Clin Dermatol. 2003;4(11):771-88.
- <sup>38</sup> Gånemo A, Virtanen M, Vahlquist A. Improved topical treatment of lamellar ichthyosis: a double-blind study of four different cream formulations. Br J Dermatol. 1999 Dec;141(6):1027-32.
- <sup>39</sup> Küster W, Bohnsack K, Rippke F, et al. Efficacy of urea therapy in children with ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. Dermatology. 1998;196(2):217-22.
- <sup>40</sup> Ferrando J. [Clinical trial of a topical preparation containing urea, sunflower oil, evening primrose oil, wheat germ oil and sodium pyruvate, in several hyperkeratotic skin conditions]. Med Cutan Ibero Lat Am. 1986;14(2):133-7. Spanish.

<sup>41</sup> Fredriksson T, Gip L. Urea creams in the treatment of dry skin and hand dermatitis. *Int J Dermatol.* 1975 Jul-Aug;14(6):442-4.

<sup>42</sup> Pigatto PD, Bigardi AS, Cannistraci C, et al. 10% urea cream (Laceran) for atopic dermatitis: A clinical and laboratory evaluation. *Journal of dermatological treatment* 1996; 7: 171-5.

<sup>43</sup> Vilaplana J, Mohr P, Weichenthal M, et al. International multicentric study on efficacy and tolerance of external treatment of chronic eczemas with a 10% urea preparation. *Aktuelle Dermatologie* 1994; 20: 227-32

<sup>44</sup> Shiratori A, Izaki M, Tamada T, et al. A Double-Blind Study on Clinical Efficacy of Urea Ointment. *Rinsho Hyoka* 1977; 5: 103-25.



## **Eerste bespreking WAR CG vergadering van 23 mei 2016**

### **Agendapunt 9**

#### **Ureum in dermatologische preparaten, VA**

FT

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. In de landelijke werkgroep 'Vergoeding van doorgeleverde bereidingen' hebben partijen het Zorginstituut gevraagd te oordelen of doorgeleverde apotheekbereidingen met ureum voor de toepassing op de huid vergoed moeten blijven. Dit verzoek betekent een duiding of hier sprake is van rationele farmacotherapie.

Omdat er enerzijds een geregistreerd geneesmiddel in het GVS is opgenomen (Calmurid®; 10% ureum in een hydrofiele crème) en anderzijds zelfzorgproducten (bijvoorbeeld de reeks producten van Eucerin Urea) in de handel zijn die niet vergoed worden, is de beoordeling complex. Daarom wil het Zorginstituut deze in eerste instantie beperken tot de vragen over de effectiviteit/bijwerkingen. Op basis van deze uitkomsten wordt bekeken hoe de vervolgvraag (meest economisch voor de zorgverzekering) dan beantwoord moet worden. Voor de beoordeling is de GRADE-methodiek gebruikt.

FT

##### Discussie

De eerste referent geeft aan dat een van de essentiële punten van GRADE is dat van tevoren wordt vastgesteld wat een klinisch relevante uitkomstmaat is in samenspraak met de beroepsgroep en patiëntenorganisatie. Tevens kan dan de drempelwaarde voor klinische relevantie worden vastgesteld. Voor de SCORAD is dit gebeurd, maar niet voor de uitkomstmaten die gebruikt zijn in de geselecteerde studies. Dit wordt nu aan de WAR gevraagd. De referent vindt het lastig om vast te stellen of een bepaald verschil klinisch relevant is.

Er zijn vijf factoren die de kwaliteit van het bewijs kunnen beïnvloeden. Het punt van publicatiebias is onvoldoende uitgewerkt als factor die voor downgrading kan zorgen. De referent is van mening dat op basis van tabel 5 (GRADE tabel dermatosen met ontstekingscomponent) twee punten aftrek gegeven moet worden voor indirect bewijs en onnauwkeurigheid. De kwaliteit van het bewijs wordt dan laag in plaats van matig/laag.

De referent deelt het bezwaar van het Zorginstituut niet dat het bewijs onnauwkeurig is omdat het een studie betreft met een klein aantal patiënten. Dit is op zichzelf volgens de referent binnen de GRADE-methodiek geen bezwaar. Wel moet een drempelwaarde worden gedefinieerd. Kruist het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens dan dien je te downgraden.

De referent is van mening dat de GRADE-methodiek niet volledig is toegepast. Bij het voorliggende dossier is alleen de kwaliteit van het bewijs beoordeeld. Er kan alleen aangegeven worden dat er bewijs van lage kwaliteit is dat, bij volwassen patiënten met een droge huid ten gevolge van constitutioneel eczeem of psoriasis, ureum toegevoegd aan een indifferente basis effectiever is dan de basis zonder ureum.

Voor het tweede standpunt stelt de referent voor dat het bewijs zeer laag is en het Zorginstituut zeer weinig vertrouwen heeft in het effect dat wordt gerapporteerd. Omdat er over het werkingsmechanisme weinig beschreven is, vindt de referent dat de vraag over de extrapolatie van de bevindingen binnen de groep niet te beantwoorden is. Omdat van tevoren niet is vastgesteld wat de uitkomst van de studies moet zijn vindt de referent de vraag of de gevonden uitkomsten voldoende valide zijn om een conclusie te trekken moeilijk te beantwoorden. Het verschil dat in een studie wordt aangetoond in tijd tot relaps is een verschil, maar zegt niet veel. Om de effecten beter te kunnen inschatten had de referent liever het aantal eczeemdagen over een periode van een

halfjaar, dat steroïden gebruikt moet worden, onderzocht op basis van onderzoek in twee groepen.

De referent is van mening dat het bewijs van zeer lage kwaliteit is dat het middel effectief is.

De tweede referent is het eens met de opmerkingen van de eerste referent over de toepassingen van de GRADE-methodiek en dat er zeer mager bewijs is om te kunnen beoordelen of het middel klinisch relevant is. Bij een studie is op basis van tijd tot relaps ook de kwaliteit van leven onderzocht. Er is geen verschil in kwaliteit van leven en het uitstel van relaps was zeven dagen. Deze uitkomst is niet statistisch getoetst.

Vraag van de referent is: de duiding gaat over doorgeleverde bereidingen met ureum, In de notitie van de beroepsgroep zijn deze FNA preparaten genoemd. Waarom zijn er geen gegevens over deze preparaten aangeleverd? Het is lastig om een oordeel te geven door de verschillende samenstellingen van middelen die gebruikt worden. In de studies zijn de behandelingen waarmee vergeleken worden ook niet altijd de ureumvrije basis zonder andere toevoegingen. Een andere vraag die aan de beroepsgroep zou kunnen worden voorgelegd is of zij zich kunnen vinden in de twee categorieën patiëntgroepen zoals deze in het rapport zijn gedefinieerd.

De tweede referent geeft aan dat de crèmes die de beroepsgroep voorschrijft, en waar een uitspraak over gevraagd wordt, niet onderzocht zijn in studies in de samenstelling waarin ze worden gebruikt. Het wordt hierdoor lastig om te kunnen beoordelen of de preparaten met ureum (apotheekbereiding) een meerwaarde hebben. Het opzetten van een goede RCT kan helpen om de juiste data te krijgen.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

Het concept advies van de WAR aan het Zorginstituut dat het bewijs van zeer lage kwaliteit is dat het middel effectief is.'.



## **Verslag van de schriftelijke ronde van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 25 juli 2016**

### **Agendapunt**

#### **Dermatologische preparaten met ureum – rationele farmacotherapie**

#### **Schriftelijke reactie ontvangen van WAR leden:**

dhr. dr. M.G.W. Dijkgraaf, methodoloog

dhr. dr. A.A.M. Franken, internist-endocrinoloog

dhr. prof. dr. E. Hoencamp, psychiater

mw. dr. K.P.G.M. Hurkens, internist ouderengeneeskunde/klinisch farmacoloog

mw. Prof. dr. M.A. Joore, gezondheidseconoom

dhr. prof. dr. J.G.W. Kosterink, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog

#### **Namens het Zorginstituut Nederland:**

mw. dr. P.K. Cheung, adviseur geneesmiddelenzorg

dhr. dr. M. van der Graaff, secretaris Wetenschappelijke Adviesraad

mw. dr. C. Klop, adviseur geneesmiddelenzorg

#### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De beroepsvereniging (NVDV), de patiëntenorganisaties (HPN/VMCE) en de beroepsorganisatie voor apothekers (KNMP) zijn het niet eens met het negatieve standpunt omtrent dermatologische preparaten met 5-10% ureum. Zij geven aan dat de in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen moeten meewegen bij de definitieve besluitvorming. Volgens het door ZIN gehanteerde beoordelingskader zou de ervaring in de praktijk eventueel bij kunnen dragen aan een positief standpunt bij een lage kwaliteit van bewijs. Dit op voorwaarde dat een gerandomiseerde klinische studie volstrekt onmogelijk is en dat er een brede consensus is tussen de relevante beroepsgroepen over de effectiviteit van ureum die in een richtlijn of consensusdocument is vastgelegd.

Het NHG geeft aan geen uitspraak te doen aangezien ureum niet (meer) wordt geadviseerd in zijn richtlijnen. Zorgverzekeraars Nederland is het eens met het negatieve standpunt en geeft aan in gesprek te zijn met de dermatologen over combinatiepreparaten met ureum, welke buiten de huidige beoordeling vallen. Galderma (de fabrikant van het handelspreparaat met ureum, Calmurid®) is het niet eens met het negatieve standpunt maar geeft aan geen additionele wetenschappelijke literatuur/data aan te kunnen leveren. De NVDV heeft literatuur aangedragen die door ZIN niet bij de beoordeling is betrokken maar die volgens de NVDV wel bij de beoordeling betrokken zou moeten worden.

#### Discussie

Beide referenten zijn het eens met het Zorginstituut dat de door de NVDV aangedragen additionele literatuur geen invloed heeft op het standpunt, en dat deze literatuur in het rapport buiten beschouwing is gelaten.

Een referent geeft aan dat de formulering van het standpunt nog duidelijker moet worden toegespitst op de onzekerheid over het gevonden geringe *additionele* effect van ureum als toevoeging aan een indifferente basis. Dit aangezien de indifferente basis an sich effectief en dus rationeel is [tevens vergoed vanuit de basisverzekering], waardoor een indifferente basis met ureum automatisch ook effectief en dus rationeel zou zijn. Belangrijk is om duidelijk te zijn dat het hier gaat over de rationaliteit van *toevoeging* van ureum: apotheekbereidingen met 5-10% ureum worden niet als rationeel beschouwd door de onzekerheid over het gevonden geringe *additionele* effect van ureum. De referent adviseert om dit nog helderder te verwoorden in het rapport en in de antwoordbrieven.

Beide referenten achten een gerandomiseerde klinische studie haalbaar. Een referent vraagt zich echter af of dit nog gaat bijdragen aan een eventuele verandering van het standpunt, aangezien het gevonden additionele effect van 5-10% ureum in de huidige studies zo gering is of zelfs niet aanwezig is. Een WAR-lid geeft aan het eens te zijn met de uitleg van ZIN omtrent

het niet betrekken van in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen, maar kan zich voorstellen dat het lastig is om een klinische studie uit te voeren. De referenten zijn verder akkoord met de antwoordbrieven, al wordt een suggestie gedaan om het addendum van de brief aan de NVDV weg te laten (verslag van de startbijeenkomst 'dermatologische preparaten met ureum'). Het Zorginstituut is van mening dat dit addendum inzage geeft in het verloop van deze beoordeling en het overleg met de NVDV omtrent het uitvoeren van een klinische studie.

De overige WAR leden die hebben gereageerd geven aan het eens te zijn met het standpunt.

#### Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat uit de wetenschappelijke literatuur is gebleken dat onzekerheid bestaat over de gevonden geringe additionele therapeutische effectiviteit van 5 – 10% ureum als toevoeging aan indifferente dermatologische preparaten bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose. De onzekerheid is het gevolg van een lage methodologische kwaliteit van de studies. Derhalve hebben apotheekbereidingen met een toevoeging van 5 – 10% ureum aan een indifferente basis geen bewezen toegevoegde waarde ten opzichte van een indifferente basis. Daarmee is de toevoeging van ureum geen rationele farmacotherapie.

## Appendix 1



# Ureum in dermatologische preparaten

Sinds 1 maart 2015 worden preparaten met ureum niet meer vergoed door zorgverzekeraars. In de praktijk levert dit veel problemen op bij patiënten met een hele droge huid. Met het vaststellen van een beperkt aantal preparaten voor specifieke indicaties, zou vergoeding mogelijk zijn. Gezien de indicatie zijn combinatiepreparaten en hogere sterktes (meer dan 10%) buiten beschouwing gelaten.

## Indicatie

Preparaten met ureum worden gebruikt bij de behandeling van een (zeer) droge huid bij ichthyosis (alle vormen), constitutioneel eczeem, keratosis pilaris en palmoplantaire keratosen.

Vooral bij patiënten met een droge huid in het kader van dermatosen zoals ichthyosis of constitutioneel eczeem zijn bijvoorbeeld ureumbevattende middelen onmisbaar bij een adequate behandeling. Dit is niet alleen een ervaring die dermatologen van patiënten vernemen, maar hiervoor bestaat ook wetenschappelijk bewijs [1-3]. Meerdere studies hebben klinisch effect laten zien, ondersteund met metingen van transepidermaal waterdampverlies en huidhydratie [1-3]. Naast de werkzame stof ureum speelt ook de basis een belangrijke rol, welke per huidtype kan verschillen. Immers, het is een klinisch gegeven dat er een verschil in appreciatie bestaat tussen patiënten met een huidaandoening wat betreft de consistentie van de indifferente crème of zalf (zie richtlijn Constitutioneel Eczeem).

## Preparaten met ureum in de handel

Er zijn diverse preparaten met ureum in de handel. In een enkele geval gaat het om een geregistreerd middel, maar in de meeste gevallen gaat het om een warenwetproduct. Enkele preparaten die in de handel zijn, zijn:

- Calmurid crème 100 mg/g (geregistreerd geneesmiddel)
- Eucerin Herstellende Lotion 10% Urea (Warenwetproduct)
- Eucerin Complete Repair verzachtende lotion, 5% ureum (Warenwetproduct)
- Eucerin Complete Repair Herstellende Lotion, 10% ureum (Warenwetproduct)
- BioNike Proxera Keratoff Urea Cream 10% (Warenwetproduct)
- Louis Widmer Remederm Lichaamsmelk 5% ureum, zonder parfum (Warenwetproduct)
- Louis Widmer Carbamide crème 12% (Warenwetproduct)

Met uitzondering van de geregistreerde Calmurid crème, bevatten deze preparaten veel hulpstoffen (zie bijlage 1 voor de samenstelling) die juist bij patiënten met een droge huid tot allergische reacties kunnen leiden. Gestandaardiseerde apotheekbereidingen bevatten slechts een beperkt aantal hulpstoffen.

## Apotheekbereidingen

Naast de in de handel zijnde preparaten met ureum, zijn enkele apotheekbereidingen beschikbaar met ureum.

In het FNA staan gestandaardiseerde apotheekbereidingen vermeld met ureum (zie bijlage 2 voor de samenstelling):

- Ureumcrème 5%; 10% FNA (basis is lanettecrème)
- Ureumvaselinecrème 5%; 10%; (in vaselinlanettecrème)
- Ureumzalf 10% FNA (in cetomacrogolzalf)

## Keuze basis

Voor de werking van een dermaticum kan de keuze van de basis van even groot belang zijn als de keuze van de toegevoegde werkzame stoffen. De keuze van de basis dient afgestemd te zijn op de conditie van de huid. Een droge huid wordt behandeld met een basis die uitdroging tegengaat. Door afdekking verliest de huid minder water via verdamping en raakt daardoor weer gehydrateerd [4].

Voor patiënten met een zeer droge huid is behandeling met een (zeer) vet preparaat het meest effectief. De hierboven genoemde preparaten bevatten een aanzienlijk deel water, waardoor in de praktijk behoefte is aan andere preparaten.

Daarnaast bevatten de preparaten, voornamelijk de warenwetproducten, veel hulpstoffen waarvan enkele geregeld problemen opleveren bij patiënten met een erg droge huid.

In de praktijk is behoefte aan:

- **Crème**  
in dit geval veel vetter dan een lotion.
- **Vaseline crème**  
Voor de zeer droge huid, met name voor grote huidoppervlakken.
- **Vaseline in cetomacrogolcrème**  
Voor kinderen een vette basis zonder propyleenglycol.
- **Zalf**  
Voor de zeer droge huid, met name voor toepassing op handen en voeten. De zalf is erg vet en zal vooral worden gebruikt bij palmoplantaire keratosen.
- **Koelzalf (zonder rozenolie)**  
Wolvetalcoholen kunnen allergische reacties veroorzaken. Wolvetallergie wordt gezien als een toenemend probleem op kinderleeftijd. Deze allergie komt ook vaker voor bij patiënten die zich vaak hiermee insmeren, louter door hogere blootstelling eraan. Koelzalf bevat geen wolvetalcoholen.

### **Concentratie ureum**

De optimale concentratie ureum voor volwassenen is 10%. Een concentratie van 5% wordt veelal toegepast bij kinderen

### **Standaardisatie apothekbereidingen**

Het voorstel is om apothekbereidingen die voldoen aan rationele farmacotherapie, op basis van bovenstaande informatie, als volgt op te nemen in het FNA. Hiermee is direct de samenstelling en ook de indicatie transparant:

- Ureum in cetomacrogolcrème 5% en 10%
- Ureumvaseline(cetomacrogol)crème 5% en 10% FNA
- Ureum 5% en 10% met 20% vaseline in cetomacrogolcrème (bevat geen propyleenglycol)
- Ureum in koelzalf zonder rozenolie 5% en 10%
- Ureumzalf 5% en 10% FNA

### **Ter discussie:**

- **Ureumzalf 20% watervrij FNA (voor dystrofische nagels)**
- **Ureumzalf 40% watervrij FNA (voor dystrofische nagels)**
- **Ureumoplossing 40% FNA (voor zwarte haartong)**

### **Literatuur**

1. Serup J. A Double-blind Comparison of Two Creams Containing Urea as the Active Ingredient. Assessment of Efficacy and Side-effects by Non-invasive Techniques and a Clinical Scoring Scheme. Acta Derm Venereol 1992;177:34-43.
2. Küster W, Bohnsack K, Rippke F, Upmeyer HJ, Groll S, Traupe H. Efficacy of urea therapy in children with ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. Dermatology. 1998;196:217-22.
3. Loden M, Andersson AC, Andersson C, Frodin T, Oman H, Lindberg M. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. Skin Res Technol. 2001;7:209-213.
4. Dermatica op recept; apothekbereidingen in de therapie van huidaandoeningen. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Den Haag. 2011: 18.

## **Bijlage 1: samenstelling ureum-preparaten**

*Calmurid crème 100 mg/g* (geregistreerd geneesmiddel) bestaande uit:

Betaine, melkzuur, natriumchloride, ureum, water

*Eucerin Herstellende Lotion 10% Urea* (Warenwetproduct)

Een lotion met 10 ureum voor intensieve verzorging en verlichting voor een droge, ruwe en trekkerige huid, bestaande uit:

Aqua, Benzyl Alcohol, Caprylic/Capric Triglyceride, Dimethicone, Glycerine, Hydrogenated Castor Oil, Isopropyl Palmitate, Lactic Acid, Magnesium Sulfate, Methoxy PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer, Octyldodecanol, Ozokerite, Paraffinum Liquidum (Petrolatum) en Cera Microcristallina, PEG-2 Hydrogenated Castor Oil, PEG-45 Dodecyl Glycol Copolymer, PEG-7 Hydrogenated Castor Oil, Sodium Lactate, Sorbitan Isostearate, Ureum

*Eucerin Complete Repair verzachtende lotion, 5% ureum* (Warenwetproduct)

Lotion met 5% ureum (Aquaporin technology) voor een droge, ruwe en trekkerige huid, bestaande uit:

Aqua, Glycerine, Ureum, Cetearyl Alcohol, Glyceryl Glucoside, Cyclomethicone, Sodium Lactate, Butyrospermum Parkii Butter, Caprylic/Capric Triglyceride, Methylpropanediol, Octyldodecanol, Dicaprylyl Ether, Tapioca Starch, Glyceryl Stearate SE, Hydrogenated Coco-Glycerides, Carnitine, Ceramide-3, Sodium PCA, Arginine HCL, Serine, Alanine, Histidine, Citrulline, Lysine, Lactic Acid, Sodium Chloride, Dimethiconol, Glycogen, Mannitol, Sucrose, Glutamic Acid, Threonine, Chondrus Crispus, Sodium Cetearyl Sulfate, 1,2-Hexanediol, Phenoxyethanol

*Eucerin Complete Repair Herstellende lotion, 10% ureum* (Warenwetproduct)

Een lotion met 10% ureum (Aquaporin technology) voor intensieve verzorging en verlichting voor een droge, ruwe en trekkerige huid, bestaande uit:

Aqua, Ureum, Glycerine, Isopropyl Stearate, Dicaprylyl Ether, Glyceryl Glucoside, Sodium Lactate, Butyrospermum Parkii Butter, Nylon-12, Polyglyceryl-4 Diisostearate Polyhydroxystearate Sebacate, Carnitine, Cetearyl Alcohol, Ceramide-3, Arginine HCL, Sodium PCA, Histidine, Alanine, Lysine, Serine, Lactic Acid, Sodium Chloride, Mannitol, Sucrose, Glutamic Acid, Threonine, Glycogen, 1,2-Hexanediol, Phenoxyethanol, Potassium Sorbate

*BioNike Proxera Keratoff Urea Cream 10%* (Warenwetproduct) bestaande uit:

aqua (water), urea, paraffinum liquidum (mineral oil), ethylhexyl palmitate, peg-30 dipolyhydroxystearate, gluconolactone, caprylic/capric triglyceride, propylene glycol, pentylene glycol, petrolatum, hydrogenated c12-18 triglycerides, sodium lactate, polyglyceryl-4 isostearate, cyclopentasiloxane, disteardimonium hectorite, ethylhexylglycerin, dimethicone, Ionicera japonica extract (Ionicera japonica (honeysuckle) flower extract, disodium edta

*Louis Widmer Remederm Lichaamsmelk 5% ureum, zonder parfum* (Warenwetproduct) bestaande uit:

Aqua, Urea, Caprylic/Capric Triglyceride, Decyl Oleate, Ethylhexyl Stearate, Glycerin, Butylene Glycol, Cetearyl Isononanoate, Dimethicone, Simmondsia Chinensis (Jjoba) Seed Oil, Panthenol, Polymethyl Methacrylate, Tocopheryl Acetate, Phenoxyethanol, Sodium Lactate, Cetearyl Olivat, Arginine, Potassium Cetyl Phosphate, Propylene Glycol, Triacetin, Sorbitan Olivat, Sorbitol, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Cetyl Alcohol, Citric Acid, Hydroxyethylcellulose, Ethylhexylglycerin, Tocopherol, Xanthan Gum, Collagen Amino Acids, Disodium EDTA, Pantolactone

*Louis Widmer Carbamide crème 12%* (Warenwetproduct)

Een W/O-emulsie met 12% ureum bestaande uit:

Urea, Retinyl Palmitate, Tocopheryl Acetate, Panthenol, Water, Glyceryl isostearte, Decyl Oleate, Mineral Oil, Isopropyl Myrisate, Paraffin, Sorbitol, Propylene Glycol, Butylene Glycol, Petrolatum, Ozokerite, Hydrogenated Castor Oil, Polyglyceryl-3-Oleate, Dibutyl Adipate, Magnesium Sulfate, Citric Acid, Phenoxyethanol, BHT, BHA, Cetyl PEG/PPG-10/1, Dimethicone, PEG-2 Hydrogenated castor oil, Sorbeth-30, Sorbitan isostearate.

## Bijlage 2: Samenstelling FNA-preparaten

### Ureumcrème 5%; 10% FNA

Ureum	5	g	10	g
Acidum sorbicum	143	mg	135	mg
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans B	14,25	g	13,5	g
Decylis oleas (Cetiol V)	19	g	18	g
Sorbitolum liquidum cristallisabile	3,8	g	3,6	g
Aqua purificata	57,81	g	54,77	g

### Ureumvaselinecrème 5%; 10%; (in vaselinelanettecrème)

Ureum	5	g	5	g	10	g	10	g
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans B	14,25	g	-		13,5	g	-	
Cremor vaselini lanette FNA	-		95	g	-		90	g
Paraffinum liquidum	11,88	g	-		11,25	g	-	
Propylenglycolum	9,5	g	-		9	g	-	
Vaselinum album	21,38	g	-		20,25	g	-	
Aqua purificata	38	g	-		36	g	-	

### Ureumzalf 10% FNA

Ureum	10	g	10	g
Basis pro Unguentum cetomacrogolis FNA	-		70	g
Cera cetomacrogolis emulsificans	21	g	-	
Paraffinum liquidum	17,5	g	-	
Vaselinum album	31,5	g	-	
Aqua purificata	20	g	20	g

## Appendix 2a

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen  
T.a.v. mevrouw B. van Elk  
Postbus 8275  
3503 RG UTRECHT

(per post en per mail via [b.v.elk@cbg-meb.nl](mailto:b.v.elk@cbg-meb.nl))

0530.2015140415

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

P.K. Cheung  
T +31 (0)20 797 88 10

Datum 01 december 2015

Betreft Afbakening geregistreerde geneesmiddelen versus  
Warenwetproducten; dermatologische preparaten met ureum

**Onze referentie**  
2015140415

Geachte mevrouw Van Elk,

Op 5 november jl. is er een telefonisch overleg geweest tussen het ZINL en het CBG. Aanleiding van dit gesprek is een pakketvraag die het Zorginstituut Nederland van partijen hebben gekregen over de vergoeding van sommige doorgeleverde apotheekbereidingen.

Het gaat hierbij om apotheekbereidingen waarvan vergelijkbare producten bestaan zowel in de vorm van een geregistreerd geneesmiddel als producten die vrij verkocht worden, de zogenaamde Warenwetproducten. De vraag rijst of er bij de apotheekbereiding in dit geval sprake is van een geneesmiddel of van een Warenwetproduct. In geval van een Warenwetproduct is een vergoeding vanuit farmaceutische zorg niet aan de orde.

De criteria om te beoordelen of een product thuis hoort onder de Geneesmiddelenwet<sup>1</sup> dan wel onder de Warenwet, zijn voor ons niet altijd duidelijk. In de praktijk lijkt dat de keuze van de betrokken firma een belangrijke rol te spelen.

Voorbeelden van producten die zowel geregistreerd zijn als geneesmiddel als beschikbaar zijn als Warenwetproducten zijn:

- Colecalciferol (vitamine D), calcium preparaten, of glucosamine bevattende producten, die (al of niet in combinatie) oraal worden ingenomen. Deze stoffen zijn met name in de vorm van voedingssupplementen vrij verkrijgbaar;
- Zonnebrandcrèmes (na ons pakketadvies d.d. 26 juni 2014 is Contralum

---

<sup>1</sup> Een geneesmiddel is in de Geneesmiddelenwet (art 1, eerste lid onder b) als volgt gedefinieerd: een substantie of een samenstel van substanties die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor : (a) het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens, (b) het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens, of (c) het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen.

- Ultra® door de fabrikant uit de registratie gehaald);
- Indifferente bases van dermatologische preparaten (o.a. ureumcrèmes, maar ook vele andere preparaten);
- Oogdruppels tegen uitdroging;
- Haargroeimiddelen (Minoxidil lotion®, Regain® oplossing/schuim voor cutaan gebruik zijn geregistreerd als geneesmiddelen).

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
01 december 2015

**Onze referentie**  
2015140415

De vraag rijst wat de redenen zijn dat producten met nagenoeg dezelfde samenstelling en in de praktijk ook eenzelfde toepassing kennen, verschillende statussen hebben variëren van UR-geneesmiddelen tot producten die vrij te koop zijn in een winkel. En hoe dien je, in de geest van de Geneesmiddelenwet, te beoordelen of een apotheekbereiding (die per definitie niet-geregistreerd zijn) een geneesmiddel is of een Warenwetproduct?

Wij kunnen ons voorstellen dat deze vragen met een veelheid aan productgroepen wellicht te breed zijn om op korte termijn te kunnen beantwoorden. Daarom willen we vooralsnog focussen op een concrete casus, namelijk die van de ureum-bevattende dermatologische preparaten zonder andere actieve werkzame stoffen.

Volgens onze analyse zijn er op dit moment o.a. de volgende categorieën producten op de markt beschikbaar:

1. Meerdere producten die vrij verkrijgbaar zijn: Eucerine™ bijvoorbeeld. Deze middelen zijn niet geregistreerd als geneesmiddel. Op het etiket staat vaak vermeld 'voor een droge huid'.
2. Twee producten die wel geregistreerd zijn als geneesmiddel:
  - a Calmurid® (RVG 06423), uitsluitend op recept. Aangewezen bij ichtyosis. Sinds 1972.
  - b Calmurid OTC® (RVG 20297), uitsluitend apotheek of drogist. Aangewezen bij huidaandoeningen die gepaard gaan met een droge hyperkeratotische huid. Sinds 1996.
3. Verder zijn er meerdere (doorgeleverde) apotheekbereidingen (bijv. 10% ureum in hydrofiele crème) beschikbaar. Omdat bereidingen per definitie niet-geregistreerde producten zijn, is de toepassing niet altijd bekend. Volgens de beroepsgroep gaat het met name om een toepassing bij constitutioneel eczeem.

Zoals eerder genoemd is de vraag die vooraf gaat aan de pakketvraag, of er bij deze doorgeleverde apotheekbereidingen sprake is van een geneesmiddel of een Warenwetproduct. Daarom willen we een aantal vragen voorleggen het College.

Vragen aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen:

1. Zijn er klinisch relevante verschillen in de samenstelling tussen Calmurid® (UR), Calmurid OTC® (UAD), en de Warenwetproducten met 10% ureum in een hydrofiele basis? En zijn er klinische relevante verschillen tussen deze ureum-bevattende producten in een hydrofiele basis in vergelijking met ureum-bevattende producten in een vette basis?
2. Zijn de doorgeleverde bereidingen met 10% ureum in een hydrofiele basis volgens het CBG een geneesmiddel of een Warenwetproduct? En zijn er vanuit het CBG argumenten tegen een mogelijke redenering dat daar waar er zowel Warenwetproducten zijn als geregistreerde producten op de markt zijn, het Zorginstituut alle mogelijke varianten vergoedingstechnisch als Warenwetproducten kan beschouwen en kan overwegen deze voor eigen rekening en verantwoording te laten komen?

3. Ervan uitgaande dat patiënten met ichthyosis in principe ook behandeld kunnen worden met andere ureum-bevattende producten dan Calmurid® hebben wij de registratiestatus (een geregistreerd geneesmiddel) als ook de afleverstatus (uitsluitend op recept) van dit middel ter discussie gesteld. Is het juist dat het College nog steeds geen aanleiding ziet om de registratiestatus en afleverstatus van Calmurid® en Calmurid OTC® te herzien?

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
01 december 2015

**Onze referentie**  
2015140415

Graag vernemen wij op welke termijn u ons van informatie kunt voorzien. Deze is namelijk van belang voor het proces van het pakketadvies waar we op dit moment mee bezig zijn.

Hoogachtend,



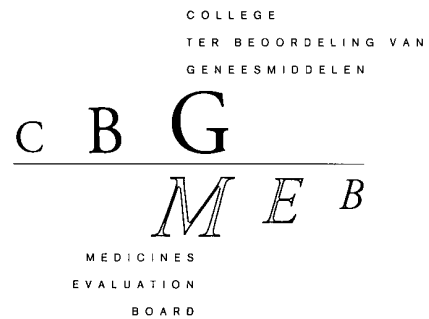
dr. M. van der Graaff  
*Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad*



## Appendix 2b

Graadt van Roggenweg 500  
3531 AH Utrecht  
Tel 088 224 8000  
Fax 088 224 8001  
Postadres  
Postbus 8275  
3503 RG Utrecht  
Internet  
www.cbq-meb.nl

Graadt van Roggenweg 500  
3531 AH Utrecht, The Netherlands  
Tel +31 (0)88 224 8000  
Fax +31 (0)88 224 8001  
Correspondence address  
P.O. Box 8275  
3503 RG Utrecht, The Netherlands  
Internet  
www.cbq-meb.nl



Zorginstituut Nederland (ZiN)  
Sector Zorg  
Dr. M. van der Graaff  
Postbus 320  
1110AH DIEMEN

Uw brief  
1 december 2015

Uw kenmerk  
2015140415

Utrecht,  
16 december 2016

Zaaknummer

Ons kenmerk

Behandeld door  
mw. ir. H. Stevenson

Doorkiesnummer  
8268

Onderwerp  
afbakening geregistreerde geneesmiddelen versus Warenwetproducten;  
dermatologische preparaten met ureum

Geachte heer van der Graaff,

In antwoord op uw brief van 1 december jl. vindt u onderstaand de antwoorden van het CBG op de door u gestelde vragen.

1) Klinisch relevante verschillen in de samenstelling tussen geregistreerde geneesmiddelen en Waren.

Het CBG heeft geen zicht op de samenstelling van de Warenwetproducten. Daarnaast achten we de kans klein dat er klinische onderzoek is uitgevoerd voor die specifieke Warenwet middelen en ook dat er geen klinische data zijn om te beoordelen. In tegenstelling tot met registratie van geneesmiddelen is het geen wettelijke verplichting om klinische onderzoek uit te voeren voor Warenwetproducten.

2) Het CBG gaat alleen over geregistreerde geneesmiddelen op basis van het registratiedossier. Doorgeleverde bereidingen worden in de apotheek gemaakt en zijn dus geen geregistreerde geneesmiddelen. Er ligt geen registratiedossier aan ten grondslag. Ten aanzien van de wettelijk grondslag en toezicht op doorgeleverde producten wordt opgemerkt dat dit onder verantwoordelijkheid valt van de IGZ. Zij zijn wettelijk verantwoordelijk voor de niet-geregistreerde geneesmiddelen.

Het CBG kan geen antwoord geven op de vraag over vergoedingen van geneesmiddelen als er ook Warenwetproducten op de markt zijn. Dit behoort niet tot de competenties van het CBG. Blijft wel het feit dat warenwetproducten niet zijn onderzocht op effectiviteit.

C B G  
M E B

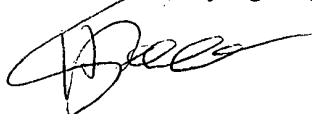
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

3) Ichtyosis is een vastgestelde ziekte c.q. indicatie. Echter bij Warenwetproducten is niet aangetoond dat het middel voor deze indicatie werkt dit. De aanname dat huidproducten zonder meer uitwisselbaar zijn deelt het College niet op voorhand (zie Guideline Locally Applied - Locally Acting Products containing known constituents - van de EMA - 'non of these products can be considered essentially similar').

De criteria voor het vaststellen van de afleverstatus zijn wettelijk vastgelegd in de regeling van de geneesmiddelenwet. Blijkbaar zijn er 2 Calmurid producten op de markt zijn waarvan de afleverstatus verschillend is. Dit kan verklaard worden door verschil in indicatie. Calmurid Creme is aangewezen bij ichtyosis, terwijl Calmurid OTC is aangewezen bij een huidaandoening die gepaard gaat met een droge hyperkeratotische huid. De samenstelling is exact hetzelfde, maar afleverstatus wordt via de regeling vastgesteld waarin onder meer de toepassing/stellen van de diagnose doorslaggevend is. In sommige gevallen kan dit alleen door de arts worden vastgesteld.

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,



Ir. Hantzen Stevenson  
Secretaris College  
Afdeling Beleid, Bestuurlijke en Regulatorische Zaken

## Appendix 3

**Definitief**

# verslag

Startbijeenkomst

**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**

P.K. Cheung  
T +31 (0)20 797 88 10

**Datum**

17 december 2015

---

Omschrijving	Dermatologische preparaten met ureum
Vergaderdatum	17 december 2015, 10:00 uur
Vergaderplaats	vergaderzaal Mars
Aanwezig	Jannes van Everdingen (NVDV), Peter van den Broek (HPN), Francien Das (HPN), Doerine Postma (KNMP), Shiwai Ng (KNMP), Henk Eleveld (Menzis), Stefan Faas (Zilveren Kruis), Maud van der Veen (ZIN), Martin van der Graaff (ZIN), Po Kam Cheung (ZIN, verslag)
Afwezig	Annemie Galiamont (NVDV), Paula Staal (ZIN)

---

**Onze referentie**  
2015158967

Na een welkomstwoord is er een korte voorstelronde. Jannes van Everdingen geeft aan dat hij ook bij ZIN werkt, maar nu uitsluitend spreekt namens de NVDV.

Op 2 september 2015 zijn we al bij elkaar geweest voor een inventariserend bijeenkomst voor het dossier dermatologische preparaten met ureum. Hierbij is o.a. gesproken over de kaders van de regelgeving, beschikbare evidence en de wens/noodzaak van dataverzameling. Toen zijn een aantal dingen afgesproken:

- Partijen delen data (o.a. over kosten) waar zij over beschikken.
- NVDV verkent de mogelijkheden voor het opzetten van een wetenschappelijk onderzoek.
- ZIN bekijkt of dit dossier kandidaat is voor een pakketadvies.
- Zorgverzekeraars overleggen of de vergoeding van deze doorgeleverde bereidingen met 1 jaar verlengd kan worden.

Resultaten van deze acties:

- Het delen van beschikbare informatie over de kosten heeft geleid tot nuttige data (zie de stukken bij agendapunt 2). De voorzitter bedankt een ieder voor hun bijdrage.
- Zorgverzekeraars hebben op het groot overleg van doorgeleverde bereidingen d.d. 3 september jl. gezamenlijk besloten de vergoedingsstatus van de ureum preparaten vooralsnog niet aan te passen. Deze preparaten blijven vergoed in 2016.
- Ureum wordt op de agenda van het Zorginstituut gezet voor een pakketadvies (gecommuniceerd in de vergadering van doorgeleverde bereidingen van 29 oktober).
- NVDV is na de inventarisatie bijeenkomst van 2 september gestart met de verkenning voor het opzetten van een klinisch onderzoek. Door het besluit van het ZIN in oktober om dit onderwerp te agenderen heeft NVDV echter

geen verdere stappen gezet. Er zijn al problemen rond de financiering (3 ton nodig, ZONMW traject kost tijd), daarnaast is de doorlooptijd van een onderzoek minstens 2 jaar. De achterban van de NVDV is beducht dat de resultaten van een nieuw onderzoek dan geen gewicht meer in de schaal zullen leggen. NVDV vreest bovendien dat de uitkomsten van dat onderzoek het besluit van zorgverzekeraars om ureumpreparaten niet te vergoeden, niet zal beïnvloeden, gezien de door Menzis genoemde wettelijke verplichting die verzekeraars zouden hebben om geneesmiddelen niet meer te vergoeden als er vergelijkbare warenwetproducten op de markt zijn. De acties hierop zijn door de NVDV dan ook gestaakt. Hierover heeft de NVDV ZIN via de mail geïnformeerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
15 december 2015

**Onze referentie**  
2015158967

De NVDV geeft aan dat er naar hun mening geen pakketadvies van ZIN nodig is, omdat de werkzaamheid van ureum volgens de NVDV eigenlijk wel vast staat. Wat mogelijk niet vaststaat is of de apotheekbereidingen met ureum een meerwaarde hebben boven de warenwetproducten en boven de Calmurid® crème. De NVDV meent dat dit wel het geval is, maar kan hiervoor geen onderzoeksresultaten aandragen. De NVDV stelt voor dat ZIN pas een pakketadvies voorbereidt, *nadat* de resultaten van het onderzoek (na 2 jaar) bekend zijn. Dit voorstel wordt niet gedeeld door ZIN, de verzekeraars en de KNMP, het ene hoeft het andere namelijk niet uit te sluiten. De vergoeding is vooralsnog met een jaar verlengd. Dat is gedaan om een betere onderbouwing te krijgen voor een nieuwe beoordeling per 2017. We hebben afgesproken dat we daarvoor zoveel mogelijk nieuwe onderzoeksdata verzamelen.

ZIN licht de algemene gang van zaken rondom een advies toe. Een advies door Zorginstituut Nederland heeft het voordeel dat individuele zorgverzekeraars niet afzonderlijk hoeven te beoordelen. Een uitspraak van ZIN over de vraag of er sprake is van rationele farmacotherapie (een duiding) geldt voor het basispakket en is bindend voor alle zorgverzekeraars die de wet uitvoeren. Er zijn dan geen verschillen meer tussen zorgverzekeraars over de wat-vraag. Verder is een beoordeling altijd afhankelijk van de gegevens, die op dat moment beschikbaar zijn. Er kunnen altijd nieuwe publicaties verschijnen, die aanleiding geven tot een andere uitkomst, de wetenschap staat namelijk niet stil. Ook uitstel van het uitbrengen van een standpunt behoort tot de mogelijkheden als er bijvoorbeeld op korte termijn relevante belangrijke onderzoeksgegevens verwacht worden. Als, na het uitbrengen van een bepaald standpunt, nieuwe onderzoeksgegevens beschikbaar komen die tot nieuwe inzichten kunnen leiden, kan dat standpunt ook via een herbeoordeling worden herzien.

De NVDV geeft aan dat op dit moment in Nederland geen klinische trials lopen voor ureum en dat zij inschatten dat er op korte termijn helaas geen nieuwe onderzoeksdata beschikbaar komen.

De voorzitter geeft aan dat dit gegeven juist de noodzaak tot het opzetten van nieuw onderzoek onderbouwt. De zorgverzekeraars en de KNMP beamen dit. Het is, volgens de voorzitter, de taak van de NVDV om hun achterban hierover uitleg te geven en te motiveren tot het genereren van kennis.

Volgens Huidpatiënten Nederland (HPN) spelen meerdere vragen een rol, naast de vraag over de rationaliteit. Is hier sprake van een geneesmiddel, in hoeverre is het zelfzorg, is het werkzaam, enzovoort. Aan het einde is vaak de patiënt de

dupe. Verder heeft de patiënt met een chronische huidaandoening te maken met meer producten dan alleen de ureum preparaten. De HPN pleit voor een bredere discussie. Dat de beoordelingskaders wettelijk gezien vaststaan stelt HPN niet ter discussie, maar ze constateren wel dat de kaders vaak te streng worden toegepast. Op onderdelen zijn er volgens HPN ook andere conclusies mogelijk.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
15 december 2015

**Onze referentie**  
2015158967

Dat de wet altijd te strikt wordt uitgelegd (en dus minder vergoed wordt) is volgens Menzis niet juist. Als voorbeeld is genoemd de emollientia (zoals de vaselinlanettecrème) als onderhoudsbehandeling bij diverse huidaandoeningen. Er zijn geen twijfels over de werkzaamheid van deze emollientia. Ondanks het feit dat hier sprake is van Warenwetproducten vergoeden zorgverzekeraars het wel.

NVDV staat in principe achter GRADE, maar vreest dat dit te rigide/ te streng wordt toegepast. Klinische onderzoeken zijn meestal uitgevoerd met hele specifieke groepen en voor de grote groep is er vaak geen evidence. Op basis van niet-generaliseerbaarheid wordt het vaak 'gedown-graded', met als conclusie dat er sprake is van zwak bewijs. NVDV vindt GRADE met name geschikt voor nieuwe geneesmiddelen en betwijfelt of de GRADE systematiek ook geschikt is voor de casus ureum, met zoveel verschillende toepassingen, doseringen en vehicula.

ZIN geeft aan dat GRADE hierbij juist kan helpen. Deze manier van beoordeling maakt de onderbouwing van de conclusie inzichtelijk. Behalve downgraden kun je, onder bepaalde condities, zwak bewijs beargumenteerd upgraden. Eventuele gunstige effecten krijgen hierdoor een reële kans om zichtbaar te worden.

Volgens Menzis zijn zorgverzekeraars gehouden aan regels en er moet duidelijkheid komen over die regels. Voor vergoeding moet er sprake zijn van rationele farmacotherapie. De casus ureum is om 2 redenen moeilijk: de werkzaamheid is hoogstens bij subgroepen aangetoond en het is maar de vraag of de apotheekbereiding het meest economisch is voor de zorgverzekering omdat er ook gelijkwaardige Warenwetproducten bestaan die buiten de basisverzekering vallen.

De KNMP vindt dat we nu snel aan de gang moeten gaan om te zorgen dat we over 1 jaar duidelijkheid hebben. Hoe moet het traject uitzien, welke vragen moeten beantwoord worden, wat is de planning, etc.

ZIN licht het voorgenomen proces toe. Als er nog nieuwe relevante informatie is, die nog niet bekend is, dan graag z.s.m. doorsturen. Na vaststellen van de PICOT zal ZIN de beschikbare literatuur en gegevens analyseren. Het concept farmacotherapeutische rapport zal aan de partijen worden voorgelegd ter becommentariëring. Na bespreking in de WAR zal het bestuur van ZIN de duiding vaststellen. Mocht er naar aanleiding hiervan nog een vervolgtraject nodig zijn, bijvoorbeeld in geval van aanpassing van de vergoedingsstatus van GVS-middelen, dan zal er nog een pakketadvies worden uitgebracht aan de minister. In dat geval zullen de partijen nogmaals geconsulteerd worden. Verder is ook een toelichting gegeven over de contacten van ZIN met het CBG.<sup>1</sup>

Over de SFK gegevens (kosten van patiënten die ureum gebruiken; vijfde dia van het stuk onder punt 2.2) is inhoudelijk over gediscussieerd. Hierbij is gezegd dat

---

<sup>1</sup> Op de dag van de vergadering is de antwoordbrief van het CBG binnengekomen.

het uitleg bij de tabel duidelijker kan. Er zijn ook andere vragen gesteld: bevatten deze data ook gegevens over magistrale receptuur (MR) zoals een eigen bereiding? Hoe zit het met de kosten van de bereidingen met combinatie van ureum en corticosteroïden? De KNMP zegt toe de SFK data over de MR en combinatie op te vragen. **Actie KNMP.**

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
15 december 2015

**Onze referentie**  
2015158967

Verder heeft de KNMP op 16 december 2 stukken nagezonden. Het gaat om de LNA mededeling plus bijlage over de nieuwe dermatica in het FNA vanaf 2016. Het overzicht bevat de verschillende producten, hun nieuwe naamgeving en ook de therapeutische plaats van deze producten volgens de KNMP. Deze stukken zullen in december/januari aan alle apothekers worden verzonden.

Door tijdgebrek is maar kort over de PICOT gesproken. De NVDV geeft aan schriftelijk te zullen reageren. De centrale vraag kan op verschillende manier worden gesteld. Gaat het om het aantonen van de werkzaamheid van ureum en zo ja bij welke (sub)groep(en), of gaat het om het aantonen van de meerwaarde van de doorgeleverde bereidingen in vergelijking met Calmurid® (dan wel de Warenwetproducten)?

Er zijn verschillende scores voor de evaluatie van de aandoening. Wat is de juiste uitkomstmaat? Is het verminderen van het aantal terugval (episodes) een goede optie? Hoe meet je de droogheid (of liever gezegd de hydrogenatie) van de huid?

Door de beperkte tijd is het niet meer mogelijk om de PICOT verder te bespreken. Partijen worden gevraagd hun input **vóór 15 januari** aan te leveren bij ZIN. **Actie NVDV, KNMP, Menzis/Zilveren Kruis, HPN.**

Partijen geven aan betrokken te willen blijven bij de vaststelling van PICOT door ZIN. ZIN zal een nieuwe bijeenkomst plannen na het ontvangen van de input (eind januari/begin februari). **Actie ZIN.**

De voorzitter dankt iedereen voor zijn inbrengen en sluit de vergadering.



## Appendix 4

## Ureum in dermatologische preparaten

### **Pakketvraag:**

Moeten apotheekbereidingen van dermatologische preparaten met ureum vergoed worden ten laste van de basisverzekering?

M.a.w.: is bij deze bereidingen er sprake van rationele farmacotherapie?

(Besluit zorgverzekering, artikel 2.8, eerste lid onder b1).

### **Effectiviteitsvragen ZIN:**

1) Wat is de werkzaamheid/effectiviteit van dermatologische preparaten met ureum *an sich*?

2) Zijn er verschillen in effectiviteit tussen de verschillende vormen van de dermatologische preparaten met ureum (een onderlinge vergelijking)? Met verschillende vormen wordt bedoeld: producten die geregistreerd zijn als een geneesmiddel (*i.e.* Calmurid® en Calmurid-OTC®), apotheekbereidingen (divers) of drogisterij artikelen (divers).

Opmerking: vraag 2 is niet (of minder) relevant als vraag 1 geen positief uitkomst kent.

-----

### **Uitgewerkte vragen:**

1. Vraag over de effectiviteit van ureum preparaten bij dermatologische aandoeningen.

Wat is de effectiviteit en veiligheid (O) van de onderhoudsbehandeling met dermatologische preparaten met ureum (I), in vergelijking met de overeenkomstige indifferente basis zonder ureum (C), bij patiënten met droge huid ten gevolge van een dermatose waarbij een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt (*i.e.* ichthyosis, keratosis pilaris of palmoplantaire keratose), of waarbij sprake is van ontsteking van de huid (*i.e.* constitutioneel eczeem of psoriasis) (P), na een behandeling van tenminste 6 maanden (T)?

P	Patiënten met droge huid ten gevolge van een dermatose waarbij een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt ( <i>i.e.</i> ichthyosis, keratosis pilaris of palmoplantaire keratose), of waarbij sprake is van ontsteking van de huid ( <i>i.e.</i> constitutioneel eczeem of psoriasis). Hierbij is er geen sprake van exacerbatie van de onderliggende (inflammatoire) dermatose.
I	De onderhoudsbehandeling met een ureumbevattende dermatologische preparaat die aan de volgende criteria voldoet: <ul style="list-style-type: none"><li>- verwerkt in een vette basis</li><li>- in een sterkte van maximaal 10% ureum (5% voor de kinderen en 10% voor volwassenen)</li><li>- zonder toevoeging van andere werkzame stoffen (zoals corticosteroiden, maar ook geen geur-, en kleurstoffen)</li></ul>
C	De overeenkomstige indifferente basis zonder ureum.
O	Cruciale uitkomstmaten: <ul style="list-style-type: none"><li>- verlichting van symptomen zoals jeuk, pijn, slapeloosheid etc zoals ervaren door patiënt (PRO).<sup>1</sup></li><li>- verbetering van klinische verschijnselen zoals roodheid, schilfering, lichenificatie zoals gemeten/gerapporteerd door behandelaar.<sup>2</sup></li><li>- verbetering of behouden van kwaliteit van leven gemeten aan de hand van een gevalideerd meetinstrument.<sup>3</sup></li><li>- Bijwerkingen of andere ongunstige effecten.</li></ul>
T	Ten minste 6 maanden (er is sprake van een chronische aandoening).

<sup>1</sup> Een voorbeeld de patiënt gerapporteerde symptomen score is de POEM.

<sup>2</sup> Bijvoorbeelden van scores voor klinische verschijnselen zijn EASI, SCORAD en PASI.

<sup>3</sup> Bijvoorbeeld DLQI of EQ5D.

2. Vraag over eventuele verschillen tussen de diverse dermatologische producten met ureum.

Wat is de effectiviteit en veiligheid (O) van de dermatologische doorgeleverde bereidingen met ureum (I), in vergelijking met geregistreerde geneesmiddelen met ureum (C1) of drogisterijproducten (C1) bij patiënten met droge huid ten gevolge van een dermatose waarbij een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt (*i.e.* ichtyosis, keratosis pilaris of palmoplantaire keratose), of waarbij sprake is van ontsteking van de huid (*i.e.* constitutioneel eczeem of psoriasis) (P) na een behandeling van tenminste 6 maanden (T)?

P	Patiënten met droge huid ten gevolge van een dermatose waarbij een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt ( <i>i.e.</i> ichtyosis, keratosis pilaris of palmoplantaire keratose), of waarbij sprake is van ontsteking van de huid ( <i>i.e.</i> constitutioneel eczeem of psoriasis). Hierbij is er geen sprake van exacerbatie van de onderliggende (inflammatoire) dermatose.
I	De onderhoudsbehandeling met ureum-bevattende dermatologische preparaten in de vorm van een (doorgeleverde) apotheekbereiding en die aan de volgende criteria voldoen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verwerkt in een vette basis</li> <li>- In een sterkte van maximaal 10% ureum (5% voor de kinderen en 10% voor volwassenen)</li> <li>- zonder toevoeging van andere werkzame stoffen (zoals corticosteroiden, maar ook geen geur-, en kleurstoffen).</li> </ul>
C	1) geregistreerde geneesmiddelen die (in Nederland of het buitenland) een handelsvergunning hebben gekregen van de registratieautoriteit. 2) huidproducten met ureum die in Nederland vrij in de verkoop zijn (drogisterijproducten).
O	Cruciale uitkomstmaten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- verlichting van symptomen zoals jeuk, pijn, slapeloosheid etc zoals ervaren door patiënt (PRO).<sup>1</sup></li> <li>- verbetering van klinische verschijnselen zoals roodheid, schilfering, lichenificatie zoals gemeten/gerapporteerd door behandelaar.<sup>2</sup></li> <li>- verbetering of behouden van kwaliteit van leven gemeten aan de hand van een gevalideerd meetinstrument.<sup>3</sup></li> <li>- Bijwerkingen of andere ongunstige effecten.</li> </ul>
T	Ten minste 6 maanden (er is sprake van een chronische aandoening).