

# Farmacotherapeutisch rapport methylaminolevulinaat (Metvix®) bij de indicaties actinische keratose, basaalcelcarcinoom en morbus Bowen

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel methylaminolevulinaat (Metvix®) crème. Voor de indicatie actinische keratose is vergeleken met cryotherapie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde bij basaalcelcarcinoom is vergeleken met chirurgische excisie. En bij m. Bowen is vergeleken met cryotherapie en 5-fluorouracil crème. Hierbij is de commissie tot de volgende conclusies gekomen:

Bij actinische keratose is methylaminolevulinaat in drie direct vergelijkende studies vergeleken met cryotherapie. Lange termijngegevens (meer dan 6 maanden) over het effect van de behandeling met methylaminolevulinaat bij actinische keratose ontbreken. Hierdoor kan niet worden geconcludeerd dat fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat op langere termijn een groter succespercentage heeft dan cryotherapie. Ook is methylaminolevulinaat niet specifiek onderzocht bij actinische keratosen die minder geschikt waren voor behandeling met cryotherapie of 5-fluorouracil crème. Wel is het cosmetische resultaat na fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat in het algemeen beter dan dat na cryotherapie. Dit kan vooral van voordeel zijn bij multiple laesies(.

Bij de behandeling van basaalcelcarcinomen is fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat niet werkzamer dan chirurgische excisie. Voor primaire basaalcelcarcinomen en recidief basaalcelcarcinomen die klinisch goed afgrensbaar zijn en kleiner dan 2 cm, is conventionele chirurgische excisie een gemakkelijk uit te voeren en niet-belastende behandeling vanwege de lage recidiefkans. Chirurgische excisie wordt daarom als standaardtherapie beschouwd voor kleine basaalcelcarcinomen.

In vergelijking met chirurgie heeft fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat het voordeel van een beter cosmetisch resultaat, hierdoor is het vooral geschikt voor behandeling van grote of multiple laesies en laesies op plaatsen die moeilijk te behandelen zijn met conventionele therapie.

Door methodologische beperkingen is bij m. Bowen onvoldoende aangetoond dat fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat een betere werkzaamheid heeft dan 5-fluorouracil crème en cryotherapie. Wel geeft methylaminolevulinaat een beter cosmetisch resultaat ten opzichte van 5-fluorouracil crème en cryotherapie.

In het algemeen zijn de bijwerkingen van de verschillende behandelingen gerelateerd aan het werkingsmechanisme. Fotodynamische therapie heeft het voordeel van een beter cosmetisch resultaat ten opzichte van chirurgie. Met chirurgische excisie, cryotherapie en 5-fluoro-uracil (sinds 1962 internationaal in de handel) bestaat ruime ervaring. De ervaring met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat is voldoende (>3 jaar).

Binnen de gestelde indicatie is methylaminolevulinaat breed toepasbaar.

Voor fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat, cryotherapie en chirurgie moet de patiënt naar het ziekenhuis komen. Een behandeling met 5-fluoro-uracil crème kan thuis worden uitgevoerd, daar tegenover staat een langere behandelduur.

### ***Eindconclusies therapeutische waarde***

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Methylaminolevulinaat (Metvix®)
<b>Samenstelling</b>	Crème 16%, bevat 160mg/g methylaminolevulinaat als hydrochloride
<b>Geregistreerde indicaties<sup>1</sup></b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde <u>actinische keratose</u> in het gezicht en op de hoofdhuid, waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn.</li> <li>2. <u>Superficieel en/of nodulair basaalcelcarcinoom</u>, alleen wanneer andere beschikbare behandelingen niet geschikt zijn, door de mogelijk aan de behandeling gerelateerde morbiditeit en slechte cosmetische resultaten, zoals bij laesies in het middengezicht of oren, laesies op door de zon ernstig beschadigde huid of grote of terugkerende laesies.</li> <li>3. <u>Plaveiselcelcarcinoom <i>in situ</i> (m. Bowen)</u>, als operatieve verwijdering minder geschikt is.</li> </ol>
<b>Dosering</b>	<p>Het oppervlak van de laesie voorbereiden door schilfers en korstjes te verwijderen en het oppervlak ruw te maken. Met een spatel een laag methylaminolevulinaat (circa 1 mm) op de laesie en op 5 tot 10 mm van de omliggende huid aanbrengen. Daarna het behandelde gebied gedurende drie uur met afsluitend verband bedekken.</p> <p>Het verband verwijderen, reinigen met fysiologisch zout en direct bestralen met rood licht (570-670 nm) met een totale lichtdosis van 75J/cm<sup>2</sup>.</p> <p>Voor basaalcelcarcinomen en m. Bowen bestaat de behandeling uit twee sessies een week na elkaar. Voor actinische keratosen volstaat een fotodynamische behandelingssessie.</p> <p>Na drie maanden moeten de laesiereacties worden beoordeeld. Onvolledige reacties mogen opnieuw worden behandeld.</p>
<b>Werkingsmechanisme</b>	Methylaminolevulinaat verhoogt na lokaal aanbrengen het aantal intracellulaire porfyrynes in de behandelde huidlaesies. Deze porfyrynes zijn fotoactieve verbindingen die door lichtactivatie de blootgestelde doelcellen beschadigen.
<b>Bijzonderheden</b>	Methylaminolevulinaat is de methylester van aminolevulinezuur. Aminolevulinezuur is in Nederland en Europa niet geregistreerd als geneesmiddel. In de Verenigde Staten en Canada is aminolevulinezuur als Levulan kerastick wel geregistreerd.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebieden

##### 1. Actinische keratose

Actinische keratose (ook wel keratosis solaris of keratosis actinica senilis) zijn kleine omschreven hyperkeratotische epidermale laesies op de aan zonlicht of UV-straling blootgestelde delen van de huid.<sup>7</sup> De laesies zijn meestal lichtbruin gepigmenteerd en voelen ruw aan. Actinische keratosen komen vooral bij mensen met een lichte huidskleur en op herhaaldelijk aan zonlicht blootgestelde locaties, zoals in het gezicht, op de handruggen en de onderarmen. Bij een zeer donkere of zwarte huid zullen keratosen niet optreden. Actinische keratosen komen frequent voor, maar incidentiecijfers zijn moeilijk te verkrijgen en veelal gebaseerd op cohortonderzoek. Een conservatieve schatting van de incidentie van actinische keratosen in Nederland bedraagt circa 112.500 per jaar.<sup>26</sup>

Op zich is actinische keratose onschadelijk, maar het kan na jaren (10-20 jaar) overgaan in een plaveiselcelcarcinoom dat zich meestal niet agressief gedraagt (m.u.v. locaties op de lip en boven op het hoofd). De kans op overgang naar plaveiselcelcarcinoom is niet precies bekend. Deze ligt waarschijnlijk tussen de 0,25 en 1% per jaar. Bij een patiënt met meer dan tien actinische keratosen bedraagt het risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom 10-15%. Omgekeerd ontstaat vermoedelijk 50-60% van de plaveiselcelcarcinomen uit actinische keratosen.

Behandelingsmogelijkheden voor actinische keratose zijn cryotherapie, chirurgische excisie, curettage en/of elektrocoagulatie, fotodynamische therapie en 5-fluorouracil crème. Diclofenac gel en tretinoïne crème worden in de praktijk ook wel toegepast, maar zijn niet geregistreerd voor de behandeling van actinische keratosen. Deze middelen worden hier daarom buiten beschouwing gelaten. Minder vaak worden ook chemische peeling, dermabrasie en lasertherapie (m.n. silk-touch CO2 laser) gebruikt. De werkzaamheid van deze behandelingen is slechts onderzocht een beperkt aantal studies van geringe kwaliteit, zodat er nog geen uitspraak gedaan kan worden over de effectiviteit van deze therapieën.<sup>5</sup> Recent is ook imiquimod crème geregistreerd voor de behandeling van klinische typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose op het gezicht en de hoofdhuid bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte en het aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topicale behandelingsmogelijkheden, inclusief fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat, gecontra-indiceerd of minder geschikt zijn. De ervaring met imiquimod is nog beperkt en imiquimod heeft nog geen omschreven plaats in de behandelrichtlijnen. Naast een curatieve behandeling hoort ook het advies aan de patiënt om overmatige blootstelling aan UV-straling te vermijden.

Er kan een onderscheid gemaakt worden in laesiespecifieke behandeling (bijvoorbeeld cryotherapie) en veldbehandeling, waarin een heel huidgebied (bijvoorbeeld voorhoofd of wang), dat door UV straling beschadigd is, wordt behandeld. Bij veldbehandeling worden niet alleen de zichtbare laesies behandeld maar ook de subklinische dysplastische cellen in het behandelgebied.

##### 2. Basaalcelcarcinoom

Niet-melanotische huidkanker is de meest voorkomende maligniteit bij de mens.<sup>2</sup> De incidentie van niet-melanotische huidkanker neemt wereldwijd toe als gevolg van een toenemende leeftijd van de bevolking en toenemende blootstelling aan zonlicht. Van alle niet-melanotische huidkanker is circa 80% basaalcelcarcinoom, 16% plaveiselcelcarcinoom en 4% plaveiselcelcarcinoom in situ (morbus Bowen). In Nederland is niet-melanotische huidkanker niet opgenomen in de landelijke kankerregistratie, waardoor exacte cijfers ontbreken. Het aantal nieuwe basaalcelcarcinomen in Nederland wordt op basis van een enquête onder dermatologen geschat op bijna 30.000 per jaar.<sup>3</sup> Basaalcelcarcinoom groeit in het algemeen langzaam en metastaseert zelden. Indien een basaalcelcarcinoom echter onbehandeld blijft kan de tumor zich lokaal uitspreiden naar het bot of andere weefsels onder de huid. Infiltratie in en destructie van aangrenzende weefsels leiden tot grote defecten en een hoge morbiditeit.<sup>4</sup> Basaalcelcarcinomen kunnen solitair of multipel voorkomen, soms zijn er wel meer dan 50 aanwezig. Histologisch zijn er twee typen te onderscheiden: een solide en een sprietige groeiwijze. Klinisch kunnen basaalcelcarcinomen worden onderscheiden in drie typen: nodulair (79%), superficieel (15%) en morfeaform (6%). Het nodulaire basaalcelcarcinoom heeft een solide groeiwijze met een duidelijke begrenzing naar gezond weefsel. Het nodulaire basaalcelcarcinoom is meestal 0,5 tot 2 cm groot en komt vooral voor op aan zonlicht blootgestelde delen van de huid. Superficieel basaalcelcarcinoom groeit oppervlakkig en breidt zich eerst zijdelings uit met centrale littekenvorming. De meest

voorkomende locatie is de romp. Onbehandeld kunnen superficiële basaalcelcarcinomen 10 tot 20 cm groot worden. Het morfea-type basaalcelcarcinoom lijkt uiterlijk op littekenweefsel en kan diep in de huid verzonken liggen. Het heeft evenals het superficiële type een sprietige groeiwijze. Behandelingsmogelijkheden voor basaalcelcarcinoom zijn chirurgische excisie, cryotherapie, curettage, radiotherapie, fotodynamische therapie, interferon-alfa, 5-fluorouracil crème en imiquimod crème. Langdurige controle (5 jaar) is altijd noodzakelijk.

### 3. M. Bowen

M. Bowen is een intra-epidermaal (in situ) plaveiselcelcarcinoom.<sup>8</sup> Het presenteert zich als een of meer scherp begrensde erythematosquameuze plekken tot enkele centimeters in grootte, die kunnen lijken op eczeem of psoriasis. Ze worden nog al eens in grotere aantallen op de onderbenen aangetroffen. Het in situ plaveiselcelcarcinoom kan persisteren of zich ontwikkelen tot een invasief plaveiselcelcarcinoom. M. Bowen kan veroorzaakt worden door UV-straling, immunosuppressieve geneesmiddelen zoals ciclosporine en azathioprine, HPV-infectie, arseenvergiftiging of ioniserende straling. De behandelingsmogelijkheden zijn excisie, cryotherapie, 5-fluorouracil crème of fotodynamische therapie.<sup>24</sup>

## **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

### 1. Actinische keratose

De keus voor behandeling van actinische keratosen hangt af van de plaats, grootte en het aantal van de laesies. Solitaire laesies worden het meest frequent behandeld met cryotherapie (vloeibare stikstof), bij multiple laesies is 5-fluorouracil crème gebruikelijk.<sup>5,7,8</sup> Er zijn geen studies verricht met chirurgische excisie bij actinische keratose. Chirurgische excisie ter verkrijging van een biopt heeft bij actinische keratose vooral een plaats wanneer er onzekerheid is over de diagnose.

### 2. Basaalcelcarcinoom

Voor primaire basaalcelcarcinomen en recidief basaalcelcarcinomen die klinisch goed afgrensbaar zijn en kleiner dan 2 cm, is conventionele chirurgische excisie een gemakkelijk uit te voeren en niet-belastende behandeling vanwege de lage recidiefkans. Chirurgische excisie wordt daarom als standaardtherapie beschouwd voor kleine basaalcelcarcinomen, dit is conform de aanbevelingen in de CBO-richtlijn 'Behandeling van patiënten met een basaalcelcarcinoom'.<sup>6</sup>

### 3. M. Bowen

De keus voor behandeling van m. Bowen hangt af van de plaats, grootte en aantal van de laesies en het gewenste resultaat van de behandeling, namelijk genezing (complete histologische respons), ziekte controle (goed cosmetisch resultaat, mogelijk minder agressieve benadering) of waakzaam afwachten. In het algemeen geldt chirurgische excisie als standaardtherapie bij m. Bowen.<sup>24</sup> Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat is geregistreerd voor m. Bowen, wanneer operatieve verwijdering minder geschikt is. Alternatieven voor chirurgische excisie zijn cryotherapie en 5-fluorouracil crème. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde zal methylaminolevulinaat dan hiermee vergeleken moeten worden.

## **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in *peer reviewed* tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd naar RCT's met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 4 januari 2008.

Voor de indicatie basaalcelcarcinoom zijn daarbij volgende zoektermen gebruikt: "basal cell carcinoma" in combinatie met "aminolevulinate", "aminolevulinate [Substance Name]" of "metvix". Dit leverde vier publicaties op, waarvan twee in het dossier.<sup>9-12, 25</sup> In het dossier zijn bij deze indicatie ook twee niet vergelijkende studies opgenomen.<sup>27,28</sup> Volledigheidshalve worden beide studies kort besproken, omdat deze publicaties de lange termijn respons en de behandeling van basaalcelcarcinomen met mogelijk ongunstig resultaat bij gebruikelijke therapie beschrijven. Voor de indicatie actinische keratose zijn de volgende zoektermen gebruikt: "methyl 5-aminolevulinate [Substance Name] AND actinic keratoses"; "metvix AND actinic keratoses" en "aminolevulinate AND actinic keratoses". Na uitsluiting van dosisvindende studies, studies met uitsluitend 5-aminolevulinezuur, een economische studie en een studie naar het mogelijke effect

op preventie van nieuwe huidafwijkingen bij niertransplantatie patiënten, resulteerde dit in acht publicaties, waarvan er zes in het dossier zijn opgenomen.<sup>14-21</sup>

Voor de indicatie morbus Bowen zijn volgende zoektermen gebruikt: "aminolevulinate AND squamous cell carcinoma in situ" en "aminolevulinate AND Bowen's disease".

Dit leverde twee publicaties op, waarvan een in het dossier.<sup>11,21</sup>

Naar veiligheidsgegevens werd gezocht met de zoektermen: "methyl aminolevulinate AND safety".

Dit leverde drie publicaties op, waarvan twee in het dossier.<sup>12,16,23</sup> Het dossier bevat verder verscheidene abstracts, deze zijn niet meegenomen in de beoordeling.

## 4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van methylaminolevulinaat is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### 4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

#### Criteria

Het effect van de behandeling wordt weergegeven als de mate van respons van de laesie. Bij een complete respons is klinisch de laesie geheel verdwenen (soms is dit ook histologisch bevestigd), bij een partiële respons is er sprake van een afname van de laesieomvang met minimaal 25%. Bij een reductie minder dan 25% of juist een toename van de omvang van de laesie is er sprake van een non-responder. In vrijwel alle studies is de respons beoordeeld drie maanden na het einde van de behandeling en veelal ook na 6 en/of 12 maanden.

Het cosmetische resultaat werd in het algemeen beoordeeld door de onderzoeker en de patiënt op een 4-puntsschaal (1=excellent, 2=goed, 3= matig en 4=slecht).

#### Toepassingsgebied 1

##### Actinische keratose

**Szeimies** ea vergeleken de werkzaamheid van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat met cryotherapie in een open, gerandomiseerde multicentrum studie bij 202 patiënten met actinische keratose.<sup>20</sup> Patiënten dienden maximaal 10 actinische keratosen te hebben die geschikt waren voor behandeling met cryotherapie en zij mochten in de voorgaande vier weken niet behandeld zijn. De diagnose was gebaseerd op klinische beoordeling en zo nodig histologie. Patiënten met gepigmenteerde laesies, regelmatige UV-behandeling of porfyrie werden uitgesloten.

De dikte van elke laesie werd geclassificeerd in graad 1, 2 of 3 volgens de indeling van Olsen (1=dun; 2=matig dik en 3=erg dik). Voorafgaande aan de behandeling werden de laesies vrijgemaakt van korsten en debris. Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat werd eenmaal gegeven bij laesies op het hoofd of in het gezicht, overige laesies werden na een week nogmaals behandeld. Cryotherapie werd gegeven in een sessie, waarbij de laesie tweemaal werd bevroren met behulp van een vloeibare stikstof spray. 95% van de patiënten (193) met 699 laesies voltooide de studie. De laesies bevonden zich op het hoofd of in het gezicht (92%) en ze waren meestal (93%) dun of matig dik. Na 3 maanden werd de laesie respons bepaald (complete of incomplete respons). Bij patiënten die een complete respons hadden in =75% van de laesies (fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat n=54; cryotherapie n=68), werd na drie maanden tevens het cosmetische resultaat beoordeeld.

Er was geen statistisch significant verschil in laesie respons tussen fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat en cryotherapie (69%, [95% CI 64-74] versus 75% [95% CI 70-80]). De cosmetische resultaten van de fotodynamische therapie werden door onderzoekers en patiënten als beter beoordeeld dan die van de cryotherapie (p=0,035; onderzoekers: 95% CI=4,8-26,0; patiënten: 95%=CI 0,7-14,6). De beste resultaten werden voor beide behandelingen gevonden bij dunne laesies in het gezicht (80 en 82% complete respons).

**Freeman** ea vergeleken in een prospectieve, gerandomiseerde studie de werkzaamheid van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat met placebo en cryotherapie bij 204 patiënten met actinische keratose.<sup>18</sup> Patiënten met niet-gepigmenteerde, dunne of matig dikke actinische keratosen (grootste diameter ten minste 5 mm) op het hoofd of in het gezicht werden geïncludeerd. Dikke keratosen waren uitgesloten van de studie. Voor de *per protocol analyse* werden in totaal 18 patiënten (11 in methylaminolevulinaat groep, 3 bij cryotherapie en 4 bij placebo) uitgesloten, 11 vanwege protocol overtredingen en 7 vanwege ontbreken van de controleafspraak voor het vaststellen van de respons. De complete laesie respons met

fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat was statistisch significant beter dan cryotherapie ( $p < 0,001$ ) en fotodynamische therapie met placebo ( $p < 0,001$ ). Het cosmetische resultaat werd beoordeeld bij patiënten die een 100% complete laesie respons hadden. De onderzoekers beoordeelden het cosmetische resultaat na methylaminolevulinaat in 83% als excellent, versus 51% na cryotherapie ( $p < 0,001$ ). Bij de beoordeling door de patiënten was dit 76 versus 56% ( $p = 0,013$ ).

**Pariser** ea. onderzochten in een multicentrum, gerandomiseerde, dubbelblinde studie de werkzaamheid, het cosmetische resultaat en de patiënt tevredenheid van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat en placebo.<sup>19</sup> Patiënten met 4 tot 10 niet eerder behandelde niet gepigmenteerde, dunne of matig dikke actinische keratosen op het hoofd of in het gezicht (met een minimale diameter van 3 mm), werden geïncludeerd. De belangrijkste exclusiecriteria waren immunosuppressieve therapie, porfyrie, gepigmenteerde actinische keratose, zwangerschap, regelmatige UV-therapie, lokale behandeling met corticosteroiden in de voorgaande twee weken of het gebruik van lokale of systemische retinoiden of chemotherapie in de voorgaande vier weken. Drie patiënten in de methylaminolevulinaat groep verlieten voortijdig de studie, 2 vanwege bijwerkingen na de eerste behandeling en 1 was *lost to follow up*. In de *per protocol analyse* was het percentage complete laesierespons hoger in de methylaminolevulinaat groep dan in de placebogroep (89 versus 38%,  $p = 0,001$ ). Het cosmetische resultaat werd beoordeeld in de methylaminolevulinaat groep. Een excellent resultaat werd naar oordeel van de onderzoekers en de patiënten behaald bij respectievelijk 91 en 69%.

**Morton** ea. verrichtten een multicentrum, gerandomiseerde, intra-patiënt studie bij 119 patiënten met 1501 actinische keratosen.<sup>15</sup> Behandeling met cryotherapie en fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat vond plaats op dezelfde dag. Patiënten kregen 1 behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat, de behandeling met cryotherapie bestond uit tweemaal bevriezen en ontdooien. Laesies met een onvolledige respons werden na 12 weken opnieuw behandeld. Na 12 weken resulteerde de behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat in een statistisch significant groter percentage complete respons dan cryotherapie (86,9 versus 76,2%,  $p < 0,001$ ). Na 24 weken hadden beide behandelingen een hoog percentage complete laesie respons (89,1 versus 86,1;  $p = 0,20$ ; 95% CI -1,62 tot 7,67).

**Perret** ea. vergeleken in een open, gerandomiseerde intra-patiënt studie de werkzaamheid van 5% fluoro-uracil crème met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat bij actinische keratose en m. Bowen bij 8 patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan.<sup>21</sup> Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van multiple actinische keratosen en/of m. Bowen. Om geïncludeerd te kunnen worden, dienden de patiënten twee klinisch en histologisch vergelijkbare huidgebieden te hebben met epidermale displasie. Met een biopt werd de diagnose histologisch bevestigd voor aanvang van de studie. Bij de 9 gepaarde behandelgebieden was er in vijf gevallen sprake van m. Bowen en bij vier van actinische keratose. Elke patiënt werd gerandomiseerd naar een behandeling met 5-fluoro-uracil crème tweemaal per dag gedurende drie weken op het ene huidgebied en een behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat op het andere huidgebied. Een behandelgebied kon ofwel een enkele laesie ofwel multiple laesies bevatten. Alle behandelgebieden werden beoordeeld 1, 3 en 6 maanden na beëindiging van de behandeling. De resultaten werden beoordeeld als complete respons, partiële respons (ten minste 30% reductie van het laesie oppervlak) of non-responder.

**Tarstedt** ea. vergeleken in een gerandomiseerde, open, prospectieve studie twee behandelregimes met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat. Van 211 patiënten met actinische keratose werden 105 gerandomiseerd naar een eenmalige behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat, de overige 106 werden tweemaal behandeld met een week tussentijd. 37 laesies met een incomplete respons na 3 maanden na eenmalige behandeling werden opnieuw behandeld. Alle patiënten werden drie maanden gevolgd na de laatste behandeling. In totaal konden 400 laesies geëvalueerd worden, hiervan waren 198 initieel eenmaal behandeld en de overige 202 tweemaal. Het percentage complete respons voor dunne laesies na eenmalige fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat was 93% (95% CI=87-97%). Dit was in overeenstemming met het percentage na tweemaal fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat, namelijk 89% (95% CI=82-96%). Eenmalige behandeling van dikkere laesies gaf een lager percentage complete respons dan tweemaal behandelen (70%, 95% CI=60-78%; versus 84%, 95% CI=77-91%), maar na herbehandeling steeg dit percentage (88%; 95% CI=82-94%).

**Dragieva** ea. vergeleken in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde intra-patiënt studie de resultaten van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat en placebo bij 17 orgaantransplantatie patiënten met dunne of matig dikke actinische keratosen.<sup>17</sup> De meeste patiënten hadden multiple laesies en in totaal werden 129 laesies behandeld. Bij elke patiënt werd geblindeerd een huidgebied behandeld met methylaminolevulinaat en een ander gebied met

placebo. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten waarbij alle laesies in het behandelde gebied een complete respons hadden na 16 weken (complete patiënt respons). Van de methylaminolevulinaat behandelde huidgebieden was er een complete respons bij 13 /17 patiënten (76%), 3/17 hadden een partiële respons en 1 had geen respons, evenals alle 17 gebieden die behandeld waren met placebo.

Tabel 1. Vergelijkende studies met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat bij actinische keratosen

Studie	Interventie‡	N patiënt	N laesie	% complete laesie respons		% =goed cosmetisch resultaat na 3 mnd‡	
				3 mnd	6 mnd	ondz.	pat.
Szeimies	MAL-PDT (1-2x) cryotherapie	102	totaal	68,7 (252/367)	-	96,3*	98,2*
		100	732	75,3 (250/332)	-	80,9	91,1
Freeman	MAL-PDT cryotherapie placebo PDT	88	totaal	91 (267/295)**	-	83**	76*
		89	855	68 (278/407)	-	51	56
		23		30 (18/61)	-	n.b.	n.b.
Morton	MAL-PDT (1x) cryotherapie	119(intra-patiënt)	totaal 1501	86,9** 76,2	89,1 86,1	99,0 95,3	n.b. n.b.
Perrett	MAL-PDT 5-FU crème	4 (intra-patiënt)	4 4	100 (4/4) 25 (1/4)	100 (4/4) 25 (1/4)	n.b. n.b.	n.b. n.b.
Tarstedt	MAL-PDT (1x) MAL-PDT (2x)	105 106	198 202	81 (161/198) 87 (175/202)	- -	>75% >75%	n.b. n.b.
Pariser	MAL-PDT placebo PDT	42	260	89**	-	97	91
		38	242	38	-	n.b.	n.b.
Dragieva	MAL-PDT placebo PDT	17 (intra-patiënt)	62	13/17 patiënten	-	n.b.	n.b.
			67	0/17 patiënten	-	n.b.	n.b.

‡ MAL-PDT (fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat) en placebo-PDT werden tweemaal gegeven met een week tussentijd, m.u.z. van de studie van Szeimies en Morton, hierin werden laesies (op het hoofd en in het gezicht) eenmaal behandeld; in de studie van Tarstedt werden twee behandelregimes met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat vergeleken, 1x behandelen of 2x behandelen met een week tussentijd.

‡ percentage excellent of goed cosmetisch resultaat beoordeeld door de onderzoeker (ondz.) of de patiënt (pat.), m.u.v. de studies van Freeman en Tarstedt, hier is alleen excellent resultaat vermeld; \* p=0,05; \*\* p=0,001; n.b.= niet bekend.

#### Discussie actinische keratose:

Direct vergelijkende studies bij actinische keratosen met methylaminolevulinaat zijn alleen gemaakt versus de standaardbehandeling met cryotherapie. Er zijn geen studies gepubliceerd naar de werkzaamheid van methylaminolevulinaat bij patiënten met actinische keratosen, waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn. Ook ontbreken direct vergelijkende studies tussen fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat en het recent voor deze indicatie geregistreerde imiquimod.

In drie studies is de werkzaamheid van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat vergeleken met die van cryotherapie.<sup>15,18,20</sup> Na drie maanden werd er in de studie van Szeimies geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide behandelingen. In de andere twee studies (Morton en Freeman) was de complete laesie respons na 3 maanden statistisch significant beter voor fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat dan voor cryotherapie. Echter, in de studie van Morton was na 6 maanden dit verschil niet meer aanwezig. In de studie van Freeman zijn de patiënten na maand 3 niet meer gevolgd, zodat onbekend is, of dit verschil in respons blijvend is. Verder werd in de studie van Freeman fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat tweemaal gegeven met een week tussentijd. Dit wijkt af van de toepassingsfrequentie in de registratietekst, waarin bij actinische keratose slechts een enkele behandeling aanbevolen wordt. Cryotherapie werd verschillend toegepast, ofwel één vries en dooi cyclus ofwel twee vries en dooi cycli, er is geen standaard protocol voor cryotherapie. Doordat gegevens over de respons op lange termijn ontbreken, is het recidiefpercentage niet bekend. Hierdoor kan niet worden geconcludeerd dat fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat op langere termijn een groter succespercentage heeft dan cryotherapie. Het cosmetische resultaat na fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat werd in de studies van Szeimies en Freeman door de onderzoekers en patiënten als beter beoordeeld dan dat van cryotherapie. Opvallend is dat in alle studies met name door de onderzoekers het cosmetische resultaat na fotodynamische therapie als superieur werd beschouwd. Het Zweedse *final assessment report* spreekt in dit verband zelfs over een contrast tussen de beoordeling door de onderzoekers en patiënten.<sup>29</sup>

Conclusie actinische keratose:

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

**Toepassingsgebied 2**Basaalcelcarcinoom

**Rhodes** ea. vergeleken in een gerandomiseerde, prospectieve *non-inferiority* studie de resultaten van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat met excisie bij 101 patiënten met niet eerder behandeld nodulair basaalcelcarcinoom.<sup>9</sup> Laesies in het midden van het gezicht en bij de oren of ogen werden uitgesloten, evenals laesies met een diameter < 6 mm en > 15 mm op het hoofd, > 20 mm in de nek of op de ledematen, of > 30 mm op de romp.

De primaire uitkomst maat was het percentage complete laesierespons na drie maanden, gebaseerd op het klinische oordeel van de onderzoeker. Het cosmetische resultaat werd beoordeeld door de onderzoeker en de patiënt na 3, 12 en 24 maanden op een 4-puntsschaal (1=excellent, 2=goed, 3= matig en 4=slecht). De tumorvrije respons werd vergeleken na 12 maanden en het recidiefpercentage na 12 en 24 maanden.

De meerderheid van de patiënten had één laesie (fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat versus excisie resp. 94 en 88%), de overige patiënten hadden twee laesies. Bij 76% (42/55) werd 1 cyclus fotodynamische therapie gegeven, bestaande uit twee behandelingen met een week tussentijd. Laesies die na 3 maanden een onvolledige respons gaven op fotodynamische therapie, werden opnieuw met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat (2° cyclus) behandeld. De belangrijkste resultaten uit de studie staan weergegeven in tabel 2. Na drie maanden was er in de per protocol analyse geen statistisch significant verschil in respons tussen fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat en excisie (91 versus 98%,  $p=0.25$ , 95% CI= -3,4 tot 13%).

In een vervolgstudie geven **Rhodes** ea. het aantal recidieven weer in beide onderzoeksgroepen tot 5 jaar na de behandeling.<sup>10</sup> Een recidief werd vastgesteld bij 7 van de 49 laesies (14%) met aanvankelijk een complete respons na fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat en 2 van de 52 (4%) laesies behandeld met chirurgische excisie ( $p=0.09$ ). De geschatte blijvende complete laesierespons bedroeg 76% (95% CI=59-87%) en 96% (95% CI=84-99%) respectievelijk. Vijf jaar na de behandeling hadden meer patiënten een goed tot excellent cosmetisch resultaat na fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat dan na chirurgie: 27 van 31 (87%, 95% CI=70-96%) versus 19 van 35 patiënten (54%, 95% CI=37-71%;  $p=0,007$ ).

Tabel 2. Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat bij nodulair basaalcelcarcinoom

Studie	Interventie‡	N patiënt	N laesie	% complete laesie respons na 3 mnd	% =goed cosmetisch resultaat na 1 jr‡		recidief 2 jr
					ondz.	pat.	
Rhodes, 2004 nBCC	MAL-PDT	52	55	91 (48/53)	79(33/42)**	98(41/42)*	5/48
	excisie	49	55	98 (51/52)	38(17/45)	84(36/43)	1/51

‡ MAL-PDT (fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat) werd tweemaal gegeven met een week tussentijd (1 cyclus), ‡ percentage excellent of goed cosmetisch resultaat beoordeeld door de onderzoeker (ondz.) of de patiënt (pat.) na 1 jaar; \*  $p=0,05$ ; \*\*  $p=0,001$ .

Niet-vergelijkende studies bij basaalcelcarcinoom

**Horn** ea. verrichtten een open, niet-gecontroleerde, prospectieve multicentrum studie naar de respons van moeilijk behandelbare basaalcelcarcinomen op fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat.<sup>27</sup> In de studie werden 94 patiënten met 123 nodulaire en/of superficiële basaalcelcarcinomen met risico op complicaties (d.w.z. littekens ten gevolge van extensieve reconstructieve chirurgie, interferentie met normale functie van oogleden of lippen) of slecht cosmetisch resultaat of met een recidief basaalcelcarcinoom na conventionele behandeling geïncludeerd. Hiervan werden door een onafhankelijke beoordelingscommissie retrospectief 9 patiënten met 15 basaalcelcarcinomen uitgesloten, omdat zij niet voldeden aan de criteria voor moeilijk behandelbaar basaalcelcarcinoom. Moeilijk behandelbare basaalcelcarcinomen werden gedefinieerd als gelokaliseerd op neus, oren of nasolabiale of orbitale regio, diameter >30 mm op de romp of in de nek, >20 mm op de extremiteiten of > 15 mm in het gezicht, recidief na twee



conventionele behandelingen binnen 1 jaar. Alle patiënten werden behandeld met 2 cycli fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat in drie maanden, waarbij elke cyclus bestond uit 2 behandelingen fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat met een week tussentijd. De respons werd drie maanden na de laatste behandeling klinisch vastgesteld, met een histologische bevestiging van alle laesies in remissie. Ook het cosmetische resultaat werd beoordeeld. De patiënten werden 2 jaar gevolgd.

De primaire uitkomstmaat was het percentage complete laesierespons na 3 maanden. Secundaire uitkomsten waren het cosmetische resultaat en de veiligheidsgegevens. Ook werd het recidiefpercentage na 2 jaar bepaald.

Een complete laesie respons na 3 maanden werd klinisch gevonden in 92% (45/49) van de superficiële, 87% (45/52) nodulaire en 57% (4/7) van de gemengde basaalcelcarcinomen. Histologisch was er sprake van een complete respons bij respectievelijk 85, 75 en 43%. Na 24 maanden bedroeg het totale recidiefpercentage 18% (12 van 66).

**Soler ea.** verrichtte een retrospectieve, niet-vergelijkende studie naar de klinische respons op langere termijn van basaalcelcarcinoom na een behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat.<sup>28</sup> Van 350 behandelde basaalcelcarcinomen hadden er initieel na 3-6 maanden 310 (van 59 patiënten) een complete respons (89%). Van de 310 laesies was 42% superficieel basaalcelcarcinoom, 26% dun en 28% dik nodulair basaalcelcarcinoom (>2mm). In 31% betrof het een recidief van een eerdere behandeling (excisie, 5-fluoro-uracil, imiquimod, radiotherapie, cryotherapie of fotodynamische therapie met aminolevulinezuur). De 310 laesies met een complete respons werden gemiddeld 35 maanden gevolgd (spreiding 24-48 maanden). Bij 33 laesies (11%) trad een recidief op. Het lange termijn genezingspercentage, inclusief de initiële non-responders en de opgetreden recidieven, bedroeg na gemiddeld 35 maanden 79% (277 van 350 laesies).

**Vinciullo ea.** verrichtten een open, niet-gecontroleerde, prospectieve multicentrum studie naar de respons van moeilijk behandelbare basaalcelcarcinomen op fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat.<sup>23</sup> Moeilijk behandelbare nodulaire en superficiële basaalcelcarcinomen waren gedefinieerd als midden in het gezicht (H-zone), grote laesies of bij patiënten met een vergroot risico op chirurgische complicaties. Het resultaat van de behandeling werd beoordeeld 3, 12 en 24 maanden na de laatste fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat blootstelling. Primaire uitkomstmaten waren histologisch bevestigde complete laesierespons na 3 maanden en recidieven na 12 en 24 maanden. Secundaire uitkomsten waren het cosmetische resultaat en de tevredenheid van de patiënt met de behandeling. Na drie maanden was er in de per protocol analyse een complete respons bij 89%. Binnen 12 maanden trad tien maal een recidief op, zodat het percentage niet geslaagde behandeling na 1 jaar 18% bedroeg en na 2 jaar 24% (36 van 148). Het cosmetische resultaat werd door de onderzoekers als excellent of goed beoordeeld bij 79% en 84% van de patiënten na respectievelijk 1 en 2 jaar.

**Surrenti ea.** verrichtten een open, niet-gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en het cosmetische resultaat van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat bij 69 patiënten met 94 superficieel en 24 nodulair basaalcelcarcinoom.<sup>12</sup> Geïnccludeerd werden patiënten met ten minste een van de volgende inclusiecriteria: aanwezigheid van een contra-indicatie voor chirurgische excisie door bloedingsstoornis of cardiovasculair risico, multiple of recidiverende basaalcelcarcinomen of fobie voor naalden/chirurgie. Van 42/118 basaalcelcarcinomen werd voor de behandeling een biops genomen, waarin de diagnose basaalcelcarcinoom histologisch werd bevestigd. De laesies waren tussen 0,5 en 9,3 cm in diameter (mediaan 1,5). Patiënten met morfeaform basaalcelcarcinoom, xeroderma pigmentosum of porfyrie werden uitgesloten. De behandeling bestond uit tweemaal fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat met een week tussentijd. Laesies met klinisch een partiële respons na een maand werden eenmaal per maand herbehandeld met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat, tot een maximum van acht keer. De klinische respons werd beoordeeld na 1, 3, 6 en 12 maanden. De werkzaamheid werd beoordeeld als complete respons (basaalcelcarcinoom klinisch volledig verdwenen), partiële respons (=40% reductie) en geen respons (<40% reductie). Een biops werd genomen van alle complete respons locaties vier weken na de laatste behandeling. Onderzoekers en patiënten beoordeelden het cosmetische resultaat op een 4-puntsschaal na 3, 6 en 12 maanden. De meeste laesies waren gelokaliseerd op de romp (58%) of in het gezicht (47%), bij 25 basaalcelcarcinomen betrof het een recidief. Een patiënt met nodulair basaalcelcarcinoom staakte voortijdig de behandeling. Een maand na de tweede fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat behandeling was er een complete respons bij 96 van de 118 basaalcelcarcinomen. Een recidief werd waargenomen bij twee van de 84 superficiële basaalcelcarcinomen na 6 en 12 maanden na de behandeling.

Tabel 3. Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat bij nodulaire en superficiële basaalcelcarcinomen

Studie	N patiënt	N laesie	% complete laesie respons na 3 mnd		% =goed cosmetisch resultaat na 1 jr¥		% recidief na 2 jr
			klinisch	histologisch	ondz.	pat.	
Horn	85	108	87 (94/108)	77 (81/105)	85 (51/60)	93 (54/58)	18 (12/66)
Soler	59	350	89 (310/350)	n.b.	n.b.	n.b.	11‡
Vinciullo	95	148	n.b.	89 (131/148)	79	n.b.	15(19/131)
Surrenti	69	94 sBCC 24 nBCC	89 (84/94)† 52 (12/23)	89 (84/94)† 52 (12/23)	n.b.	n.b.	n.b.

MAL-PDT (fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat) werd tweemaal gegeven met een week tussentijd (1 cyclus), ¥ percentage excellent of goed cosmetisch resultaat beoordeeld door de onderzoeker (ondz.) of de patiënt (pat.) na 1 jaar; ‡ recidiefpercentage na gemiddeld 35 maanden; †respons beoordeeld na 1 maand; n.b.= niet bekend.

#### Discussie basaalcelcarcinoom:

In de *non-inferiority* studie van Rhodes wordt fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat vergeleken met chirurgische excisie. Er was geen verschil in laesierespons na 3 maanden, wel was het cosmetische resultaat na 1 jaar beter in de fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat groep. Opvallend is het grote verschil in waardering van het cosmetische resultaat na chirurgie tussen onderzoekers en patiënten. De onderzoekers geven hier geen verklaring voor. In de studie werden patiënten met moeilijk behandelbare nodulaire basaalcelcarcinomen uitgesloten. Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat is juist geregistreerd voor dergelijke basaalcelcarcinomen, namelijk wanneer andere behandelingen niet geschikt zijn door de mogelijk aan de behandeling gerelateerde morbiditeit en slechte cosmetische resultaten. Het onderzoek geeft daarom geen antwoord op de vraag of fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde heeft in deze situaties.

Horn en Vinciullo onderzochten in niet vergelijkende studies het effect van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat bij moeilijk behandelbare basaalcelcarcinomen. Zij vonden een complete respons na 3 maanden in 77-89% van de basaalcelcarcinomen, met een goed tot excellent resultaat na 1 jaar bij 79-85% van de laesies.

De werkzaamheid van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat is hoofdzakelijk onderzocht bij nodulaire en superficiële basaalcelcarcinomen. De werkzaamheid bij morfeaforme basaalcelcarcinomen is nog onvoldoende aangetoond. Voor dit type basaalcelcarcinomen is methylaminolevulinaat dan ook niet geregistreerd.

In het Cochrane review van Bath-Hextall zijn interventies bij basaalcelcarcinomen vergeleken.<sup>25</sup> De auteurs concluderen dat chirurgie het meest effectief is bij basaalcelcarcinomen en Mohs' microchirurgie het meest effectief bij hoog risico basaalcelcarcinomen in het gezicht.

Fotodynamische therapie geeft een beter cosmetisch resultaat dan chirurgie. Fotodynamische therapie is vooral geschikt op de korte termijn, wanneer patiënten het risico van littekenvorming willen vermijden. Het risico van falen van de behandeling is groter met fotodynamische therapie dan met chirurgie, radiotherapie en cryotherapie. In de Cochrane review wordt geen onderscheid gemaakt tussen fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat en aminolevulinezuur.

#### Conclusie basaalcelcarcinoom:

Bij de behandeling van basaalcelcarcinomen is fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat niet werkzamer dan chirurgische excisie. Voor primaire basaalcelcarcinomen en recidief basaalcelcarcinomen die klinisch goed afgrensbaar zijn en kleiner dan 2 cm, is conventionele chirurgische excisie een gemakkelijk uit te voeren en niet-belastende behandeling vanwege de lage recidiefkans. Chirurgische excisie wordt daarom als standaardtherapie beschouwd voor kleine basaalcelcarcinomen. In vergelijking met chirurgie heeft fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat het voordeel van een beter cosmetisch resultaat, hierdoor is het vooral geschikt voor behandeling van grote of multiple laesies en laesies op plaatsen die moeilijk te behandelen zijn met conventionele therapie.

### **Toepassingsgebied 3**

#### M. Bowen

Perret ea. vergeleken in een open, gerandomiseerde intra-patiënt studie de werkzaamheid van 5% fluoro-uracil crème met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat bij actinische keratose en m. Bowen bij 8 patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan.<sup>21</sup> Alle

patiënten hadden een voorgeschiedenis van multiple actinische keratosen en/of m. Bowen. Bij de 9 gepaarde behandelgebieden was er in vijf gevallen sprake van m. Bowen. In tabel 4 staat de laesierespons na 3 maanden weergegeven. Deze respons was na 6 maanden gelijk. Na 6 maanden beoordeelden de onderzoeker en de patiënt het cosmetische resultaat als excellent, goed, matig of slecht. Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat ging gepaard met intense pijn tijdens de belichting, maar deze pijn verdween binnen 12 uur. Behandeling met 5- fluoro-uracil crème ging gepaard met minder heftige pijn, maar dit hield drie weken aan. Aan het eind van de studie werd aan de patiënten gevraagd aan welke behandeling zij de voorkeur gaven. Alle patiënten gaven de voorkeur aan fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat.

In de studie van **Morton** ea. werden fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat, fotodynamische therapie met placebo, cryotherapie en 5- fluoro-uracil crème vergeleken bij 225 patiënten met histologisch bevestigd m. Bowen, zonder bewijs van progressie.<sup>13</sup> Patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met fotodynamische therapie of een door de onderzoeker bepaalde conventionele behandeling (5- fluoro-uracil of cryotherapie). 5- Fluoro-uracil crème werd gedurende vier weken gebruikt, de eerste week eenmaal per dag en daarna tweemaal per dag. Cryotherapie werd in één vries en dooi cyclus toegepast. De resultaten staan weergegeven in tabel 6.

Tabel 4. Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat bij m. Bowen

Studie	Interventie <sup>‡</sup>	N patiënt	N laesie	% complete laesie respons na 3 mnd	% goed cosmetisch resultaat †			% complete respons na 1 jaar
					3mnd	6mnd	1 jr	
Perrett	MAL-PDT 5-FU crème	4 (intra-patiënt)	5 regio's	80 (4/5 regio's)	-	100	-	n.b.
			5 regio's	0 (0/5 regio's)	-	60	-	n.b.
Morton	MAL-PDT	96	124	93 (103/111)	94	-	97	80(*)
	placebo PDT	17	24	21 (4/19)	n.b.	-	n.b.	n.b.
	cryotherapie	82	91	86 (73/85)	66	-	62	67
	5-FU crème	30	36	83 (24/29)	76	-	94	69

<sup>‡</sup>MAL-PDT (fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat) werd tweemaal gegeven met een week tussentijd (1 cyclus); †percentage excellent of goed cosmetisch resultaat na 3, 6 of 12 maanden; n.b.= niet bekend. \* p<0.05 fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat t.o.v. cryotherapie, niet significant fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat t.o.v. 5-FU.

#### Discussie m. Bowen:

In de studies van Perrett en Morton is fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat vergeleken met 5-fluorouracil en cryotherapie. Deze behandelingsopties komen in aanmerking wanneer chirurgie minder geschikt is. Bij de inclusie van patiënten is in beide studies echter geen rekening gehouden met het criterium van minder geschikt zijn van chirurgische verwijdering. Mogelijk was bij deze patiënten chirurgische excisie eveneens een optie. Dit vormt een beperking bij de interpretatie van de resultaten van beide beschikbare studies. In de studie van Perrett werden 8 patiënten met een orgaantransplantatie geïnccludeerd. Bij deze patiënten komt epidermale dysplasie veel vaker voor dan in de algemene populatie. Van de 8 patiënten hadden er 4 m. Bowen in 5 behandelgebieden. De respons op de behandeling werd beoordeeld voor het hele behandelde gebied en niet voor de afzonderlijke laesies. De omvang van de behandelgebieden was gemiddeld 1268mm<sup>2</sup> in de 5-fluorouracil groep en 910mm<sup>2</sup> in de methylaminolevulinaat groep. Na 6 maanden waren de oppervlakten respectievelijk 272mm<sup>2</sup> en 2 mm<sup>2</sup>. Dit komt overeen met een relatieve reductie van 99% voor methylaminolevulinaat en 79% voor 5-fluorouracil. Bij de analyse van de resultaten maken Perrett ea. geen onderscheid tussen actinische keratose en m. Bowen. Verder vond bij een incomplete respons na drie maanden in de studie van Perrett, in tegenstelling tot de studie van Morton, geen herbehandeling plaats. In de studie van Morton vond herbehandeling (bij incomplete respons) na 3 maanden plaats bij 16% (fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat), 50% (placebo), 29% (cryotherapie) en 28% (5-fluorouracil crème) van de laesies. De studie van Morton heeft een aantal beperkingen. De beoordeling van de respons vond uitsluitend klinisch plaats, zonder histologische bevestiging. Een belangrijke methodologische beperking wordt veroorzaakt door de selectie van de vergelijkende behandeling door de onderzoeker. Verder ontbreekt gedeeltelijk de blinding.<sup>30</sup> Na één jaar was het percentage complete respons statistisch significant verschillend ten opzichte van cryotherapie, maar niet ten opzichte van 5-fluoro-uracil crème. Er werd een beter cosmetisch resultaat gevonden voor methylaminolevulinaat ten opzichte van 5-fluoro-uracil crème en cryotherapie.

#### Conclusie m. Bowen:

Door methodologische beperkingen is bij m. Bowen onvoldoende aangetoond dat fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat een betere werkzaamheid heeft dan 5-fluoro-uracil crème en

cryotherapie. Wel geeft methylaminolevulinaat een beter cosmetisch resultaat ten opzichte van 5-fluoro-uracil crème en cryotherapie.

#### 4.b. Bijwerkingen

##### Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat

De registratietekst van methylaminolevulinaat vermeldt dat bij ongeveer 60% van de patiënten bijwerkingen optreden op de plaats van behandeling.<sup>1</sup> Meest frequent treden op: lokale pijn en een brandend gevoel vooral tijdens en na de belichting (verdwijnt binnen enkele uren) en fototoxische reacties (erytheem en korstvorming, in algemeen mild tot matig ernstig en binnen twee weken verdwijnend). Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn: hoofdpijn, paresthesie, heet gevoel, lokale afscheiding, jeuk, huidinfecties, -oedeem, -zweren, of -bloeding, blaarvorming, vervelling en een warme of gezwollen huid. Bijwerkingen die soms (0,1 -1%) optreden zijn: gezwollen of pijnlijk oog, wondbloeding, misselijkheid, urticaria, 'rash', huidirritatie, hypo- of hyperpigmentatie, miliaria, fotosensitiviteitsreacties, vermoeidheid. Eczeem is gemeld.

In de studie van Vinciullo meldden 79% (81/102) van de patiënten bijwerkingen bij behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat.<sup>23</sup> Deze betroffen vooral lokale reacties, zoals een brandend of prikkend gevoel van de huid, pijn en erytheem. De gemiddelde duur van pijn, brandend of prikkend gevoel bedroeg 1,4 ( $\pm 8,7$  SD) dagen, erytheem hield gemiddeld 20,2 ( $\pm 28,1$  SD) dagen aan. Bij minder dan 6% waren de lokale bijwerkingen ernstig van aard, bij een patiënt was hospitalisatie en behandeling met morfine nodig, vanwege ernstige pijn en een hevig brandend gevoel. Systemische reacties als misselijkheid, warmte, oog- of nekpijn, traden op bij 6 van de 102 patiënten.

##### Chirurgische excisie

Excisie en curettage hebben als risico het optreden van littekenvorming en infectie, verder is anesthesie noodzakelijk voor de ingreep.

##### Cryotherapie

Cryotherapie kan veel pijn veroorzaken.<sup>8</sup> Vooral bij toepassing op het voorhoofd of temporaal kan een heftige migraineaanval uitgelokt worden. Periorbitaal kan excessief oedeem ontstaan. Vaak is er tijdelijke hypesthesie. Permanent gevoelsverlies aan lip of vingertop kan zeer hinderlijk zijn. Atrofie en pigmentveranderingen komen relatief vaak voor, hypertrofische littekens zijn zeldzaam.

##### Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat versus cryotherapie

De bijwerkingen van cryotherapie en fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat staan vermeld in tabel 5a en 5b, voor zover ze zijn gerapporteerd in direct vergelijkend onderzoek. Morton ea. gaven geen percentages voor bijwerkingen, maar vermeldden dat na de eerste behandeling er geen verschil was in pijn tussen fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat en cryotherapie, na de tweede behandeling was er met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat minder pijn (ernst en frequentie ten opzichte van cryotherapie).<sup>15</sup>

Tabel 5a Bijwerkingen van cryotherapie en fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat

Studie	Interventie	N	Ten minste 1 bijwerking (%)	Hypopigmentatie (%)	Hyperpigmentatie, littekens, huiddefect (%)	Voortijdig staken behandeling wegens bijwerking (N)
Freeman <sup>18</sup>	MAL-PDT	88	73	5	<6	1 (brandend gevoel)
	cryotherapie	89	35	29	<6	0

MAL= methylaminolevulinaat, PDT= fotodynamische therapie.

Tabel 5b. Bijwerkingen van cryotherapie en fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat

Studie	Interventie	N	Ten minste 1 bijwerking (%)	Brandend gevoel (%)	Pijn (%)	Korstvorming (%)	Voortijdig staken behandeling wegens bijwerking (N)
Szeimies <sup>20</sup>	MAL-PDT	102	43	32	10	5	1 (brandend gevoel)
	cryotherapie	100	26	9	13	6	2 (pijn)
Morton <sup>15</sup>	MAL-PDT	119	62,2	n.b.	n.b.	n.b.	1 (brandend gevoel)
	cryotherapie	119	72,3				

MAL= methylaminolevulinaat, PDT= fotodynamische therapie, n.b.=niet bekend.

##### 5-Fluorouracil crème

Bijwerkingen van 5-fluorouracil crème zijn erytheem en pijn, ulceratie kan optreden. Huidnecrose is gemeld.

Conclusie:

In het algemeen zijn de bijwerkingen van de verschillende behandelingen gerelateerd aan het werkingsmechanisme. Fotodynamische therapie heeft het voordeel van een beter cosmetisch resultaat ten opzichte van chirurgie.

**4.c. Kwaliteit van leven**

Er zijn geen studies verricht naar de kwaliteit van leven bij behandeling met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat.

**4.d. Ervaring**

Met chirurgische excisie, cryotherapie en 5-fluorouracil (sinds 1962 internationaal in de handel) bestaat ruime ervaring. De ervaring met fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat is voldoende (> 3 jaar).

**4.e. Toepasbaarheid**

Fotodynamische therapie is gecontra-indiceerd bij porfyrie. Vanwege het ontbreken van gegevens over de veiligheid tijdens zwangerschap en lactatie dient methylaminolevulinaat niet toegepast te worden bij zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven.

Conventionele chirurgische excisie is een gemakkelijk uit te voeren en niet-belastende behandeling bij laesies die kleiner dan 2 cm. Mohs' microchirurgie wordt vooral toegepast bij hoog risico basaalcelcarcinomen in het gezicht. Bij multiple laesies en laesies in de H-zone is chirurgie minder geschikt. Chirurgie is (relatief) gecontra-indiceerd bij patiënten met bloedingsstoornissen of met een cardiovasculair risico.

Cryotherapie is in het algemeen beperkt tot behandeling van patiënten met solitaire of kleine aantallen laesies.

Met 5-fluoro-uracil crème mag maximaal 500 cm<sup>2</sup> (ca. 23 x 23 cm) huid gelijktijdig worden behandeld. 5-Fluorouracil mag niet worden toegepast tijdens zwangerschap en lactatie.

Conclusie:

Binnen de gestelde indicatie is methylaminolevulinaat breed toepasbaar.

**4.f. Gebruiksgemak**

Voor een behandeling met fotodynamische therapie is het noodzakelijk dat de patiënten meerdere malen naar het ziekenhuis komt. Bij patiënten met basaalcelcarcinoom of m. Bowen wordt tevens een regelmatige controle na de behandeling noodzakelijk geacht.

Cryotherapie en chirurgische excisie vereisen een eenmalige komst van de patiënt naar het ziekenhuis.

Een behandeling met 5-fluoro-uracil crème kan door de patiënt (of verzorger) thuis worden uitgevoerd. Een nadeel is dat het gedurende drie weken dagelijks moet worden aangebracht. Het optreden van bijwerkingen tijdens de behandeling kan een nadeel zijn bij de therapietrouw.

Conclusie:

Voor fotodynamische therapie, cryotherapie en chirurgie moet de patiënt naar het ziekenhuis komen. Een behandeling met 5-fluoro-uracil crème kan thuis worden uitgevoerd, daar tegenover staat een langere behandelduur.

**5. Overige overwegingen**

**5.a. Kosten**

In tabel 6 staan de geneesmiddelkosten voor 5-fluoro-uracil en methylaminolevulinaat vermeld.

Tabel 6. Apotheekinkooprijzen (ex Btw.)

Geneesmiddel	Verpakking	Prijs (€)
5-FU crème (Efudix®) 50mg/g	20 gram	23,10
Methylaminolevulinaat crème (Metvix®) 160mg/g	2 gram	297,75

### **5.b. Bijzonderheden**

In de richtlijn voor fotodynamische therapie worden zowel studies met methylaminolevulinaat als met aminolevulinezuur besproken.<sup>22</sup> In drie kleine studies zijn methylaminolevulinaat en aminolevulinezuur direct vergeleken.<sup>11,14,31</sup> **Kuijpers** ea. vergeleken in een pilot studie de werkzaamheid van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat met aminolevulinezuur bij in totaal 39 patiënten met 43 nodulair basaalcelcarcinoom.<sup>11</sup> **Moloney** ea. vergeleken de werkzaamheid van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat met aminolevulinezuur in een gerandomiseerde, dubbelblinde, intra-patiënt studie bij 16 patiënten met extensieve actinische keratosen op het hoofd.<sup>14</sup> **Wiegell** rapporteerde over de bijwerkingen van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat en aminolevulinezuur bij gezonde vrijwilligers.<sup>31</sup>

Hoewel aminolevulinezuur in Nederland niet als geneesmiddel is geregistreerd, wordt het soms wel toegepast als fotosensibiliserend middel bij fotodynamische therapie. Omdat hier geen handelspreparaat met aminolevulinezuur beschikbaar is, wordt het in de apotheek bereid uit de grondstof. Een gestandaardiseerd voorschrift (FNA) is echter niet voor handen. Daarom is in dit rapport aminolevulinezuur verder buiten beschouwing gelaten.

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van methylaminolevulinaat**

### **6.a. Claim van de fabrikant**

De fabrikant claimt dat methylaminolevulinaat effectief en doelmatig is, doordat het een beter cosmetisch resultaat geeft dan de standaardbehandeling of een hiermee vergelijkbare laesierespons, zonder dat complicaties als littekenvorming en pigmentverandering optreden. Verder voorkomt het de noodzaak van herhaalde behandelingen gedurende een langere periode.

### **Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

In deze farmacotherapeutische beoordeling spreekt de commissie zich niet uit over de doelmatigheid. Een grotere werkzaamheid van methylaminolevulinaat is niet aangetoond, wel is in de meerderheid van de studies een beter cosmetisch resultaat bereikt met methylaminolevulinaat dan met chirurgische excisie of cryotherapie. Ook bij fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat kunnen meerdere behandelingen nodig zijn en dienen patiënten met basaalcelcarcinoom of m. Bowen langdurig (5 jaar) gevolgd te worden.

## **7. CFH-advies**

### **7.a. Achtergrond**

### **7.b. CFH Advies**

Fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat dient gereserveerd te worden voor de behandeling van grote of multiple superficiële en nodulaire basaalcelcarcinomen en voor basaalcelcarcinomen op plaatsen die moeilijk te behandelen zijn met conventionele therapie, zoals het gezicht en de oren.

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

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

## **8. Literatuur**

1. SPC Metvix® (methylaminolevulinaat), CBG, Den Haag. <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/h31130.pdf>

2. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002; 146 (suppl 61):1-6.
3. Thissen MRTM, Neumann HAM, Berretty ea. De behandeling van patiënten met basaalcelcarcinomen door dermatologen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142:1563-7.
4. Geisse J, Caro I, Lindholm J ea. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 722-33.
5. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2007; 156(2):222-30.
6. CBO Richtlijn 'Behandeling van patiënten met basaalcelcarcinoom'. NVDV. Van Zuiden, Alphen aan den Rijn, 2003.
7. Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2006; 16(6):599-606.
8. Dermatologie en venereologie. Vloten van WA, Degreef HJ, Stolz E, et al. (red.). Elsevier, Maarssen, derde druk, 2000.
9. Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004; 140(1):17-23.
10. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2007; 143(9):1131-6.
11. Kuijpers DI, Thissen MR, Thissen CA, et al. Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5(7):642-5.
12. Surrenti T, De Angelis L, Di Cesare A et al. Efficacy of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: an open-label trial. *Eur J Dermatol.* 2007; 17(5):412-5.
13. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, Ibbotson S, Khemis A, Wolf P. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol.* 2006; 142(6):729-35.
14. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007; 157(1):87-91
15. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006; 155(5):1029-36.
16. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(5):424-8.
17. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2004; 151(1):196-200.
18. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14(2):99-106.
19. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48(2):227-32.
20. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(2):258-62.
21. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, Harwood CA. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized intrapatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2007; 156(2):320-8.
22. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette et al. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(1):125-43.
23. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2005; 152(4):765-72.
24. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA; Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol.* 2007; 156(1):11-21.
25. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003412. DOI: 10.1002/14651858.CD003412.pub2
26. CFH rapport Aldara (imiquimod crème) bij basaalcelcarcinoom. CVZ, Diemen, 2005.

27. Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. Br J Dermatol. 2003; 149(6):1242-9.
28. Soler AM, Warloe T, Berner A, et al. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. Br J Dermatol. 2001; 145(3):467-71.
29. Final assessment reports, Zweden.
30. Aminolévulinate de méthyle, pour une photothérapie cutanée, sans faire mieux que la cryothérapie. Rev prescrire 2008; 28(291): 8.
31. Wiegell SR, Stender IM, Na R, et al. Pain associated with photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid or 5-aminolevulinic acid methylester on tape-stripped normal skin. Arch Dermatol. 2003; 139(9):1173-7.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 april 2008.*

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



## Kostenprognose van opname van methylaminolevulinaat (Metvix®) als onderdeel van fotodynamische therapie voor actinische keratose, basaalcelcarcinoom en morbus Bowen in de beleidsregel dure geneesmiddelen

### 1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor methylaminolevulinaat (Metvix®) als onderdeel van fotodynamische therapie (afgekort als MAL-PDT) voor de behandeling van patiënten met actinische keratose, basaalcelcarcinoom en morbus Bowen in de periode tussen 2007 en 2009. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kosten criterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waarde bepaling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het eventuele gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

MAL-PDT is geregistreerd voor de drie indicaties:

- dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose (AK) in het gezicht en op de hoofdhuid, waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn;
  - superficieel en/of nodulair basaalcelcarcinoom (BCC), alleen wanneer andere beschikbare behandelingen niet geschikt zijn, door de mogelijk aan de behandeling gerelateerde morbiditeit en slechte cosmetische resultaten, zoals bij laesies in het middengezicht of oren, laesies op door de zon ernstig beschadigde huid of grote of terugkerende laesies;
  - plaveiselcelcarcinoom in situ (m. Bowen), als operatieve verwijdering minder geschikt is.
- Op basis van de beschikbare data claimt de aanvrager dat methylaminolevulinaat effectief en doelmatig voor de drie indicaties is, doordat het een beter cosmetisch resultaat geeft dan de standaardbehandeling of een hiermee vergelijkbare laesierespons, zonder dat complicaties als littekenvorming en pigmentverandering optreden.<sup>1,2</sup> Verder voorkomt het de noodzaak van herhaalde behandelingen gedurende een langere periode.

### 2. Uitgangspunten

#### 2.1 Indicatie

De CFH heeft voor de drie verschillende indicaties de therapeutische waarde vastgesteld:

1. Bij de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid, waarbij behandeling met cryotherapie en 5-fluorouracil crème niet in aanmerking komt en er sprake is van multipole laesies of een groot laesieoppervlakte, heeft methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde.
2. Bij de behandeling van grote of multiple superficiële en nodulaire basaalcelcarcinomen en basaalcelcarcinomen op plaatsen die moeilijk te behandelen zijn met conventionele therapie, bijvoorbeeld bij basaalcelcarcinomen op cosmetisch gevoelige locaties als middengezicht en oren, heeft methylaminolevulinaat een therapeutische meerwaarde.
3. Bij de behandeling van morbus Bowen, waarbij operatieve verwijdering minder geschikt is, heeft methylaminolevulinaat geen therapeutische meerwaarde boven andere behandelingsopties.

Hoewel er enkele studies zijn gepubliceerd over het gebruik van MAL-PDT bij indicaties als acne vulgaris, cutane leishmaniasis en wratten zijn er op dit moment geen gegevens dat MAL-PDT wordt of zal worden ingezet voor deze indicaties.

## 2.2 Aantal patiënten

Het aantal patiënten zal dus alleen bepaald worden voor de indicaties actinische keratose en basaalcelcarcinomen, waarbij onderscheid zal moeten worden gemaakt voor beide indicaties tussen de kleine laesies, waarvoor MAL-PDT geen eerste keuze is en de grote en multiple laesies en laesies op plaatsen waarvoor MAL-PDT wel een eerste keuze is.

1. Op basis van twee Engelse studies<sup>3,4</sup> wordt geschat dat de incidentie van actinische keratosen in Nederland in 2005 circa 112.500 per jaar bedraagt ([http://www.cvz.nl/resources/cfh0522\\_imiquimod-Aldara\\_rpt\\_tcm28-18105.pdf](http://www.cvz.nl/resources/cfh0522_imiquimod-Aldara_rpt_tcm28-18105.pdf)). De aanvrager schat dat de incidentie elk jaar met 5.2% stijgt<sup>5</sup>; dit leidt tot een incidentie van ruim 130.000 in 2008 tot 152.000 in 2011. Slechts een percentage van deze patiënten, die multiple laesies hebben, komen in aanmerking voor behandeling met MAL-PDT. Het gaat hierbij, volgens de Galderma Adviesraad<sup>1</sup>, met name om patiënten met multipele of grote (fieldcancerisation) laesies, bij laesies op moeilijk te behandelen plaatsen en laesies op cosmetisch gevoelige plaatsen. De aanvrager schat dat in 2008 10% van de actinische keratose patiënten zal worden behandeld met MAL-PDT en uiteindelijk, na implementatie van MAL-PDT in de richtlijnen, 20% van deze patiënten. Dat betekent dat in 2008 ongeveer 13.000 patiënten en in 2011 30.000 met actinische keratose kunnen worden behandeld.
2. Het RIVM schat het aantal nieuwe patiënten dat in 2003 een basaalcelcarcinoom krijgt op 18.700 ([http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o1686n17275.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1686n17275.html)). Op basis van de eerder geschatte jaarlijkse toename van het aantal incidentie patiënten (5.2%) betekent dat dit er in 2008 ruim 24.000 nieuwe patiënten en in 2011 ruim 28.000 patiënten met basaalcelcarcinoom zijn. De onderverdeling in superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom is 79% en 15% ([http://www.cvz.nl/resources/cfh0522\\_imiquimod-Aldara\\_rpt\\_tcm28-18105.pdf](http://www.cvz.nl/resources/cfh0522_imiquimod-Aldara_rpt_tcm28-18105.pdf)). Dat betekent dat er in 2008 ruim 19.000 personen zijn met nodulair basaalcelcarcinoom en 3.600 met het superficieel basaalcelcarcinoom. In 2011 bedragen die aantallen ruim 22.000 en 4.200. Met betrekking tot het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling geeft de door de fabrikant ingestelde adviesraad aan dat het percentage patiënten met superficieel basaalcelcarcinoom dat met MAL-PDT kan worden behandeld stijgt van 40% in 2008 naar 60% in 2011. Het gaat hierbij met name om patiënten met multipele laesies of moeilijk te behandelen laesies op het midsgezicht, oren of romp. Daarentegen blijft het percentage patiënten met nodulair basaalcelcarcinoom dat in aanmerking komt voor behandeling met methylaminolevulinaat constant op 5%. Dat betekent dat in 2008 ongeveer 1.450 patiënten met superficieel basaalcelcarcinoom en een kleine 1.000 patiënten met nodulair basaalcelcarcinoom met MAL-PDT kunnen worden behandeld terwijl in 2011 deze aantallen 2.500 en 1.100 patiënten bedragen.

## Dosering en duur van het gebruik

De berekening van het aantal tubes methylaminolevulinaat dat gebruikt zal worden is afhankelijk van een aantal factoren:

- het gemiddelde aantal behandelingen, dat kan bepaald worden op basis van de SmPC;
  - het gemiddelde aantal laesies per persoon, dat kan bepaald worden op basis van de resultaten van de klinische studies;
  - het gemiddelde oppervlak van de laesies, ook dat kan bepaald worden op basis van de resultaten van de klinische studies.
1. De aanvrager geeft aan dat op basis van de SmPC een patiënt met actinische keratose eenmaal moet worden behandeld, Op basis van de klinische studies wordt het gemiddelde aantal laesies per patiënt op 3.7 voor actinische keratose geschat. Uitgaande van een gemiddelde oppervlakte van 493 mm<sup>2</sup> kunnen er volgens de aanvrager 4 laesies voor actinische keratose worden behandeld met één tube. Dat betekent dat op basis van deze berekening in 2008 ruim 12.000 tubes en in 2011 28.000 tubes methylaminolevulinaat voor de behandeling van actinische keratose zullen worden gebruikt.

---

<sup>1</sup>Het is onduidelijk wie er deel uitmaken van de Galderma Adviesraad

2. De aanvrager geeft aan dat op basis van de SmPC een patiënt met een basaalcelcarcinoom tweemaal moet worden behandeld, Op basis van de klinische studies wordt het gemiddelde aantal laesies per patiënt op 1.9 voor superficieel basaalcelcarcinoom en 1.7 voor nodulair basaalcelcarcinoom geschat. Uitgaande van een gemiddelde oppervlakte van 415 mm<sup>2</sup> voor superficieel basaalcelcarcinoom en 346 mm<sup>2</sup> voor nodulair basaalcelcarcinoom kunnen er volgens de aanvrager 5 laesies voor superficieel basaalcelcarcinoom worden behandeld met één tube. Voor nodulair basaalcelcarcinoom kunnen er volgens de aanvrager 6 laesies worden behandeld met één tube. Dat betekent dat op basis van deze berekening in 2008 ruim 1.600 tubes en in 2011 2.500 tubes methylaminolevulinaat voor de behandeling van basaalcelcarcinoom zullen worden gebruikt.

#### *Kosten*

Methylaminolevulinaat kost per tube €297,75.

### **3. Kostenprognose**

Op basis van het aantal tubes en de prijs van de tubes bedragen de kosten voor actinische keratose €3.600.000 in 2008 en €8.400.000 in 2011. Voor basaalcelcarcinomen bedragen deze kosten €500.000 in 2008 en €750.000 in 2011. De geprognosticeerde kosten van methylaminolevulinaat voor beide indicaties voldoen hiermee aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium van 0.5% van de kosten van het totale intramurale geneesmiddelenbudget.

### **4. Referenties**

1. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinickeratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003; 14(2):99-106.
2. Rhodes LE, de RM, Enstrom Y, Groves R, Morken T, Goulden V et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140(1):17-23.
3. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 1996; 74(8):1308-1312.
4. Smith ES, Feldman SR, Fleischer AB, Jr., Leshin B, McMichael A. Characteristics of office-based visits for skin cancer. Dermatologists have more experience than other physicians in managing malignant and premalignant skin conditions. *Dermatol Surg* 1998; 24(9):981-985.
5. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005; 152(3):481-488.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 april 2008*

## Vraagstelling doelmatigheidstoets MAL-PDT (Metvix®) fotodynamische therapie voor de indicaties actinische keratose, superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor methylaminolevulinaat (Metvix®) fotodynamische therapie (afgekort als MAL-PDT) voor de behandeling van actinische keratose en superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van methylaminolevulinaat als onderdeel van fotodynamische therapie in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van actinische keratose, superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<b>Patiëntenpopulatie</b>	Patiënten met actinische keratose, superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	Cryotherapie voor actinische keratose, excisie voor basaalcelcarcinoom.
<b>Effectiviteit</b>	Het aantal volledige responders. Dat zijn patiënten met een complete respons en een cosmetisch excellent resultaat.
<b>Kosten</b>	Directe medische kosten.
<b>Incrementele kosteneffectiviteit</b>	Kosteneffectiviteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen volledig responder).
<b>Model</b>	Voor de doelmatigheidsindicatie is gebruik gemaakt van een beslisboom. Deze beslisboom is gepubliceerd in een artikel van Caekelbergh et al. De beslisboom heeft de volgende uitgangspunten: <ul style="list-style-type: none"><li>• aparte modellen zijn ontwikkeld voor actinische keratose en basaalcelcarcinoom;</li><li>• voor basaalcelcarcinoom is het model gedraaid voor superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom;</li><li>• er is sprake van een getrapte benadering om uiteindelijk tot een volledig responder te komen. Het start met een onderscheid in complete en niet-complete respons, waarbij een onderscheid wordt gemaakt in cosmetisch excellent en cosmetisch niet-excellent resultaat;</li><li>• overgangskansen zijn bepaald op basis van de klinische studies.</li><li>• bij patiënten die voor een tweede keer komen voor behandeling is de respons na de eerste behandeling met 0.95 vermenigvuldigd.</li><li>• in de klinische studie over superficieel basaalcelcarcinoom is in de vergelijkende arm geen excisie meegenomen. Om die reden zijn de resultaten met betrekking tot gebruik van excisie uit de klinische studie met nodulair tumoren vertaald naar superficieel basaalcelcarcinoom.</li></ul>

- recurrentie na excisie en MAL-PDT in een periode van vijf jaar is bepaald op basis van twee losstaande vervolgstudies;
- discontering voor basaalcelcarcinoom is 3% voor effecten en kosten.

**Tijdshorizon**

Tijdshorizon is één jaar voor actinische keratose en vijf jaar voor basaalcelcarcinoom.

**Doelmatigheidsindicatie**

Op basis van het model, effectiviteitsgegevens uit de klinische studies en Belgische zorgconsumptiegegevens werden de totale incrementele kosten per volledig responder geschat op €401 voor actinische keratose, €469 voor nodulair basaalcelcarcinoom en €251 voor superficieel basaalcelcarcinoom.

**Uitkomstenonderzoek**

Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van MAL-PDT wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van MAL-PDT in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

**Gegevensverzameling  
doelmatigheid**

Een prospectieve observationele studie zal worden opgezet analoog aan de Belgische studie van Caekelbergh en Annemans waarbij, in tegenstelling tot in de Belgische studie, wel informatie over de vergelijkende behandelingen zal worden verzameld. Informatie zal worden verzameld over:

- patiëntkenmerken;
- ziektegeschiedenis zoals voorafgaande non-melanoma huidkanker en gebruik immunosuppressie;
- laesiekenmerken;
- behandeloptie (MAL-PDT, excisie of cryotherapie);
- zorgconsumptie;
- klinisch resultaat: laesie respons, cosmetisch resultaat;
- kwaliteit van leven op basis van ziektespecifieke Skin Cancer Index;
- vervolgbehandeling bij ontoereikend resultaat en niet-excellent cosmetisch resultaat.

Daarnaast zal een additionele studie zal worden opgezet om de utiliteiten van actinische keratose en basaalcelcarcinomen te bepalen.

**Gegevensverzameling  
doeltreffende toepassing**

De gegevensverzameling in het uitkomstenonderzoek zal ook worden gebruikt om de doeltreffende toepassing vast te stellen. Het gaat hier met name om:

- patiëntkenmerken;
- ziektegeschiedenis;
- indicatie;
- behandelkenmerken;
- therapie succes en cosmetisch resultaat;
- vervolgbehandeling.

**Duur  
gegevensverzameling**

Patiënten met actinische keratose zullen een jaar worden gevolgd, patiënten met een basaalcelcarcinoom zullen twee jaar worden gevolgd.

**Randvoorwaarden en**

- de verzameling van gegevens over andere behandelingen

***knelpunten***

zoals iquimod, aminolevulinaat-PDT, 5-fluorouracil, radiotherapie, Mohs' chirurgie, curettage en elektrodesiccatie. Deze worden nu niet in het uitkomstenonderzoek meegenomen;

- de kosten van de behandelingslamp, de aktilite lamp, zal in de behandeling met MAL-PDT moeten worden meegenomen.

***Lopend onderzoek en aanvullende gegevens***

Het onderzoek zoals in de vraagstelling wordt beschreven is mede gebaseerd op een afgeronde Belgische observationele studie. Er is echter in Nederland geen verder lopend onderzoek naar de behandeling van zowel actinische keratose en basaalcelcarcinoom.

***Eindconclusie***

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor MAL-PDT bij actinische keratose en basaalcelcarcinoom nadere uitwerking behoeft op een aantal punten:

- indicatie gebaseerde registraties, al dan niet in één database, moeten worden opgebouwd waarbij gegevens van patiënten met de indicaties actinische keratose en basaalcelcarcinoom (superficieel en nodulair) worden verzameld;
- het opzetten van een goede verzameling van kwaliteit van leven gegevens, bijvoorbeeld met behulp van standard gamble, time trade-off of EQ-5D methoden, waarbij de utiliteiten kunnen worden gebruikt om het farmaco-economische rekenmodel te voeden en een incrementele kostenutiliteitsratio te berekenen;
- de padkansen die worden gebruikt in het model op t=3 jaar zullen gebaseerd moeten worden op de meest relevante recente effectgegevens;
- gegevens over alle vergelijkende behandelingen zullen moeten worden meegenomen in het uitkomstenonderzoek.

## 1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van methylaminolevulinaat (Metvix®) fotodynamische therapie (afgekort als MAL-PDT) voor de indicaties actinische keratose, superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom, en morbus Bowen. De aanvrager is de NVZ. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van MAL-PDT, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor MAL-PDT is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid van MAL-PDT voor de indicaties actinische keratose, superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over een doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit ;
- onderzoeksvraag;
- doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar;
- uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing;
- uitvoerbaarheid, randvoorwaarden en knelpunten;
- bestaand en lopend onderzoek.

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van methylaminolevulinaat in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van MAL-PDT uitgevoerd in PubMed en de Cochrane Library op 23 april en 22 juni 2007. Op basis van de combinaties van zoektermen 'COST' 'NSMC', 'photodynamic therapy' and 'skin' werden 45 referenties gevonden. In de database van de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health is gezocht op de zoektermen 'Metvix' en 'photodynamic therapy'. Dit heeft geen additionele referenties opgeleverd. De 45 publicaties beschrijven de kosten van methylaminolevulinaat en resultaten van economische studies voor de relevante indicaties. De CFH heeft op 15 januari 2008 een additioneel literatuuronderzoek in PubMed, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen 'methylaminolevulinate-PDT' or 'Metvix' or 'photodynamic therapy' and 'skin' or 'NSMC' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'quality of life' or 'utility' or 'cost-utility', 'cost-effectiveness', 'cost-benefit' en 'treatment costs'. Dit leverde 5 additionele resultaten op; Een

artikel<sup>7</sup> beschrijft de huidige Franse praktijk (2004) en de daarmee samenhangende kosten van de behandeling van basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom. De overige vier artikelen<sup>8-11</sup> beschrijven de (huid-gerelateerde) kwaliteit van leven in relatie tot de behandeling van basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom. De informatie uit deze artikelen kan door de aanvrager worden gebruikt om de meting van de kwaliteit van leven bij deze patiënten vorm te geven.

Conclusie: Na 3 jaar dient de aanvrager een actueel literatuuronderzoek te presenteren.

### 3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van MAL-PDT bij de geregistreerde indicaties in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in MAL-PDT in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van MAL-PDT in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van MAL-PDT in de Beleidsregel Dure geneesmiddelen in de (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van MAL-PDT in vergelijking met de vergelijkende behandeling wordt geschat. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van MAL-PDT op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van MAL-PDT in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in een rapport van Caekelbergh en Annemans<sup>12</sup> en een artikel van Caekelbergh et al.<sup>6</sup> Daarnaast heeft de aanvrager in de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven hoe de incrementele kosteneffectiviteit van MAL-PDT in vergelijking tot de standaardtherapie in de Nederlandse dagelijkse praktijk zal worden vastgesteld na drie jaar.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager voldoende onderscheid heeft gemaakt tussen een doelmatigheidsindicatie en een bepaling van de doelmatigheid na drie jaar.

### 4. Doelmatigheidsindicatie

#### 4.1. Patiëntenpopulatie

De populatie die gebruikt is voor de doelmatigheidsindicatie is een groep patiënten met superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom en actinische keratose. Patiënten met morbus Bowen zijn niet meegenomen in de doelmatigheidsindicatie.



## **4.2. Vergelijkende behandeling**

Voor de doelmatigheidsindicatie is MAL-PDT vergeleken met cryotherapie voor actinische keratose en excisie in het geval van basaalcelcarcinoom.

## **4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**

Primaire uitkomstmaat genoemd bij de doelmatigheidsindicatie is volledige respons. Een volledig responder wordt gedefinieerd als een patiënt met een volledige klinische respons (na drie maanden) en een excellent cosmetisch resultaat (afwezigheid van lidtekenvorming, atrofie, zichtbare ontsteking en geen of weinig aanwezigheid van roodheid of veranderingen in pigmentatie). Volledige respons is bepaald op basis van drie klinische studies, één studie voor actinische keratose<sup>13</sup> en twee studies voor basaalcelcarcinoom<sup>14</sup> (van één studie zijn alleen resultaten beschikbaar in abstract).

Alleen direct medische kosten zijn meegenomen in de analyse. Zorgconsumptie is bepaald op basis van een Delphi panel, waaraan twaalf Belgische dermatologen hebben deelgenomen. Kosten voor deze zorgconsumptie zijn bepaald op basis van de officiële lijsten van de Belgische Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV). Totale kosten werden berekend op basis van een vermenigvuldiging van de zorgconsumptie met de eenheidskosten.

## **4.4. Tijdshorizon**

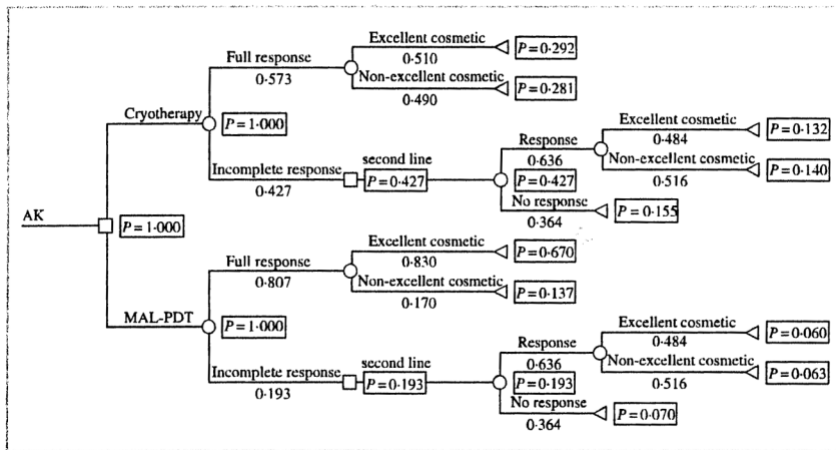
Voor deze kosteneffectiviteitsanalyse is een tijdshorizon van 1 jaar van actinische keratose genomen, terwijl voor basaalcelcarcinoom een tijdshorizon van vijf jaar is genomen.

## **4.5. Model**

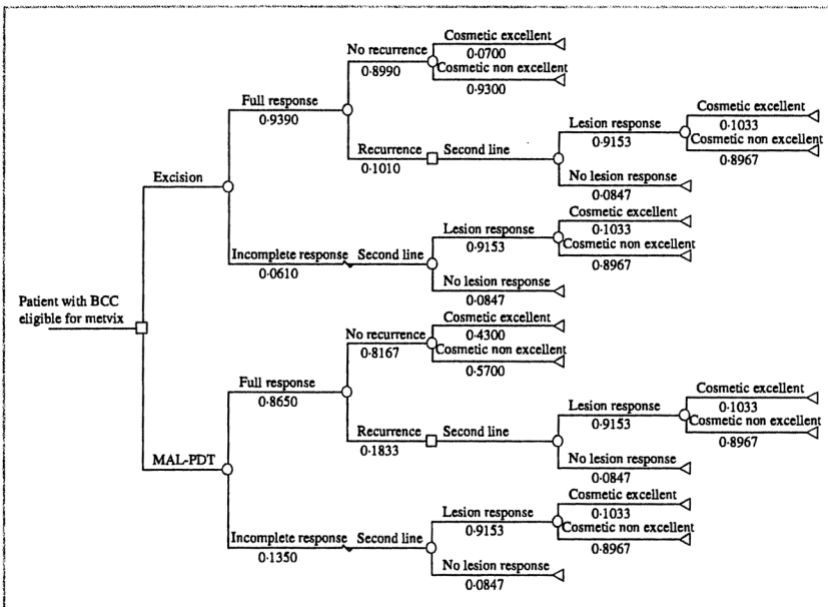
Als farmaco-economisch rekenmodel is een beslisboom genomen. Dit model heeft de volgende eigenschappen:

- aparte modellen zijn ontwikkeld voor actinische keratose (zie figuur 1) en basaalcelcarcinoom (zie figuur 2);
- voor basaalcelcarcinoom is het model apart toegepast voor superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom;
- er is sprake van een getrapte benadering om uiteindelijk tot een volledig responder te komen:
  - in eerste instantie een onderverdeling in volledige respons versus invollidige respons;
  - indien een patiënt een volle respons heeft kan vervolgens het resultaat cosmetisch excellent of niet excellent zijn;
  - indien er een invollidige respons is zal er tweedelijns behandeling plaatsvinden waarop opnieuw volledige respons of invollidige respons zal volgen. In het geval van de volledige respons kan het resultaat weer cosmetisch excellent of niet excellent zijn;
  - in het geval van basaalcelcarcinoom is er nog een extra stap ingebouwd waarbij na een volledige respons een recidief kan optreden en alsnog een tweedelijns behandeling zal plaatsvinden.
- overgangskansen zijn bepaald op basis van de klinische studies. Aangezien de gegevens in de klinische studies vaak uitgaan van het aantal laesies en niet van het aantal patiënten zijn de percentages gebruikt in het model en in de klinische studies moeilijk vergelijkbaar. Bovendien worden de percentages (soms) bepaald op basis van een per-protocol analyse en niet een intention-to-treat analyse;
- bij patiënten die voor een tweede keer komen voor behandeling is de respons na de eerste behandeling met 0.95 vermenigvuldigd.

**Figuur 1: Model voor actinische keratose**



**Figuur 2: Model voor basaalcelcarcinoom**



- in de klinische studie over superficieel basaalcelcarcinoom is in de vergelijkende arm geen excisie meegenomen. Om die reden zijn de resultaten met betrekking tot gebruik van excisie uit de klinische studie met nodulair tumoren vertaald naar superficieel basaalcelcarcinoom waarbij rekening is gehouden met de verhouding in respons na behandeling met MAL-PDT tussen de superficieel en nodulair basaalcelcarcinoom;
- recidief na excisie en MAL-PDT in een periode van vijf jaar is bepaald op basis van twee losstaande vervolgstudies<sup>15;16</sup>, in het geval van MAL-PDT zijn de gegevens van drie naar vijf jaar geëxtrapoleerd;
- discontering voor basaalcelcarcinoom is 3% voor effecten en kosten.

#### 4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De aanvrager berekent op basis van de beschreven gegevens de incrementele kosten per volledige responder. Deze bedragen €401 per volledige responder voor actinische keratose, €469 per volledige responder voor nodulair basaalcelcarcinoom en €251 per volledige responder voor superficieel basaalcelcarcinoom. Hoewel in de studie van Caekelbergh ook

nog een gevoeligheidsanalyse is opgenomen is het onduidelijk wat de resultaten van de gevoeligheidsanalyse opleveren.

De aanvrager heeft ook een observationele studie laten uitvoeren onder patiënten die met MAL-PDT worden behandeld en heeft de kosten per laesie uit de observationele studie vergeleken met de modelberekeningen. Op basis van die vergelijking stelt de aanvrager dat de resultaten van de modelberekeningen voor België de dagelijkse praktijk voldoende betrouwbaar beschrijven.

**Conclusie:** De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor MAL-PDT uitgewerkt. Op basis van een vergelijking met resultaten uit de dagelijkse praktijk lijken de uitkomsten valide. De CFH heeft met betrekking tot de doelmatigheidsindicatie en bijbehorende observationele studie een aantal opmerkingen:

- de uitkomstmaat 'volledig responder' is onvoldoende, de aanvrager zal ook kwaliteit van leven gegevens moeten verzamelen om de relatie tussen respons, cosmetisch resultaat en kwaliteit van leven inzichtelijk te maken. Gegevens over de generieke kwaliteit van leven, bijvoorbeeld met behulp van een EQ-5D, moeten bij voorkeur in de uitkomstenstudie worden vastgelegd. De aanvrager geeft aan dat op t=3 ook de incrementele kosten per QALY worden meegenomen;
- de vertaling van de gegevens uit de klinische studies naar de overgangskansen in het model is onduidelijk, de aanvrager zal in meer detail deze omzetting moeten beschrijven. De aanvrager beschrijft dat de gebruikte overgangskansen meer transparant op t=3 zullen worden uitgewerkt;
- gegevens over zorgconsumptie zouden moeten worden bepaald op basis van een goed observationeel (kosten)onderzoek. De aanvrager geeft aan dat dergelijke gegevens in het uitkomstenonderzoek zullen worden meegenomen;
- bovendien zijn er twijfels over sommige van de overgangskansen zoals gebruikt in de tabellen. In een commentaar op dit artikel door twee Nederlandse dermatologen<sup>4</sup> wordt aangegeven dat bijvoorbeeld bij een succesvolle excisie van een basaalcelcarcinoom de kans op een cosmetisch excellent resultaat slechts 7% bedraagt<sup>6</sup>, terwijl in de klinische studie van Rhodes<sup>14</sup> de cosmetische uitkomst als goed tot excellent wordt beoordeeld door 75% van de patiënten en 41% een panel van behandelende artsen.
- indien resultaten uit een klinische studie worden gebruikt om overgangskansen te bepalen zullen altijd intention-to-treat resultaten moeten worden gebruikt;
- het is onduidelijk hoe het getal van 0.95, dat gebruikt wordt om de respons op therapie van de eerstelijns naar de tweedelijns om te rekenen, bepaald is. De aanvrager geeft aan dat deze bepaald zijn op basis van schattingen van het 5-jaars succespercentage. Deze schatting zijn gebaseerd op een studie van Silverman et al<sup>7,18</sup>;
- resultaten van de gevoeligheidsanalyse ontbreken in het uiteindelijke artikel van Caekelbergh et al.,<sup>6</sup> het is nu onduidelijk welke kritische parameters het grootste effect hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio. Hoewel de aanvrager verwijst naar een tabel met gemiddelde IKER's in het artikel van Caekelbergh et al geeft dat onvoldoende beeld over de kritische parameters ;
- de gegevens uit de Belgische observationele studie zijn van beperkte waarde omdat er geen vergelijking gemaakt is met cryotherapie en excisie.

## 5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager zal een prospectieve observationele studie in 4 tot 6 centra opzetten waarbij de Belgische studie van Caekelbergh en Annemans<sup>12</sup> als uitgangspunt zal worden genomen. De aanvrager geeft echter aan dat in tegenstelling tot de Belgische studie, in de Nederlandse studie wel informatie over de vergelijkende behandelingen zal worden verzameld. De resultaten van de prospectieve observationele studie zullen gebruikt worden om het bestaande model te valideren.

### **5.1. Patiëntenpopulatie**

De patiëntenpopulatie bestaat uit patiënten met actinische keratose en basaalcelcarcinoom (zowel nodulair als superficieel) die volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking komen voor behandeling met MAL-PDT en behandeld worden in de dagelijkse praktijk. Morbus bowen wordt verder niet in het uitkomstenonderzoek meegenomen omdat er geen farmacotherapeutische meerwaarde voor MAL-PDT voor deze indicatie is vastgesteld.

### **5.2. Vergelijkende behandeling**

De aanvrager geeft aan dat gegevens over patiënten die een excisie (basaalcelcarcinoom) krijgen of met cryotherapie (actinische keratose) worden behandeld zullen worden verzameld.

### **5.3. Duur gegevensverzameling**

Patiënten met actinische keratose zullen een jaar worden gevolgd, patiënten met een basaalcelcarcinoom zullen twee jaar worden gevolgd. De duur van de inclusieperiode zal waarschijnlijk 6 tot 9 maanden bedragen; het is nog onduidelijk hoeveel patiënten worden geïncludeerd.

### **5.4. Gegevens uitkomstenonderzoek**

De aanvrager beschrijft de gegevens die verzameld worden in het uitkomstenonderzoek om uiteindelijk na drie jaar de doelmatigheid te bepalen. Dat zijn:

- patiëntkenmerken zoals:
  - leeftijd;
  - geslacht;
  - ras;
- ziektegeschiedenis:
  - voorafgaande non-melanoma huidkanker;
  - gebruik immunosuppressie;
- laesiekenmerken zoals type, grootte, dikte, aantal en locatie van de laesies;
- behandeloptie (MAL-PDT, excisie of cryotherapie);
- zorgconsumptie:
  - aantal ziekenhuisbezoeken;
  - dosering MAL-PDT (gespecificeerd per behandelsessie);
  - aantal en timing van MAL-PDT behandelsessies;
  - belichting;
  - totaal aantal bezoeken (inclusief diagnose);
  - onderzoeken (biopten e.d.);
  - dermatologische co-medicatie gerelateerd aan indicatie en behandeling zoals anesthesie, analgetica, antibiotica, wondbedekking etc.
- klinisch resultaat: laesie respons, cosmetisch resultaat;
- kwaliteit van leven wordt mogelijk op basis van ziektespecifieke Skin Cancer Index bepaald. Het is onduidelijk in hoeverre de gegevens uit deze index kunnen worden gebruikt om utiliteiten te bepalen;
- bijwerkingen en tolerantie;
- vervolgbehandeling bij ontoereikend resultaat en niet-excellent cosmetisch resultaat.

Daarnaast beschrijft de aanvrager dat een additionele studie zal worden opgezet om de utiliteiten van non-melanoma huidtumoren en actinische keratose te bepalen. De utiliteiten zullen door middel van standard-gamble of time-trade-off methoden verkregen worden. De resultaten van deze studie zullen in het model gebruikt worden om QALY's te berekenen.

### **5.5. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar**

De gegevens uit het uitkomstenonderzoek zullen gebruikt worden om het economische model van Caekelbergh et al<sup>6</sup> aan te vullen en te valideren. Op basis van dit aangevulde en gevalideerde model zal na drie jaar de kosteneffectiviteit van MAL-PDT in vergelijking met excisie en cryotherapie voor de verschillende indicaties worden berekend.

### **5.6. Doeltreffende toepassing van MAL-PDT in de dagelijkse praktijk**

De gegevensverzameling door het uitkomstenonderzoek kan ook worden gebruikt om de doeltreffende toepassing vast te stellen. Het gaat hier met name om:

- patiëntkenmerken;
- ziektegeschiedenis;
- indicatie;
- behandelkenmerken;
- therapie succes en cosmetisch resultaat;
- vervolgbehandeling.

Zie voor meer detail paragraaf 5.4.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat bij de opzet van het uitkomstenonderzoek een aantal punten aandacht behoeven:

- patiënten met morbus Bowen kunnen voor dit uitkomstenonderzoek worden uitgesloten;
- het is van belang dat gedurende het uitkomstenonderzoek een duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen de twee verschillende indicaties actinische keratose en basaalcelcarcinoom. De aanvrager geeft aan dat nog onderzocht zal worden in hoeverre één database kan worden gebruikt waarbij onderscheid kan worden gemaakt tussen de verschillende indicaties voor het uitkomstenonderzoek;
- het heeft de voorkeur om indicatie-gebaseerde patiëntenregistraties voor dit uitkomstenonderzoek op te zetten. Dat biedt het voordeel om ook te bekijken in hoeverre andere behandelingen zoals imiquimod, aminolevulinaat-PDT, 5-fluorouracil, radiotherapie, Mohs' chirurgie, curettage en elektrodesiccatie etc. gebruikt worden voor de behandeling van actinische keratose en basaalcelcarcinoom;
- naast utiliteiten die op basis van standard gamble of time trade off methoden kunnen worden bepaald voor de verschillende aandoeningen is het ook van belang om de relatie tussen cosmetisch resultaat en utiliteit te bepalen. Indien een verminderd cosmetisch resultaat tot een verminderde utiliteit leidt zal dat ook in het farmaco-economische rekenmodel moeten worden opgenomen. De aanvrager geeft aan dat de EQ-5D zal worden meegenomen in het uitkomstenonderzoek;
- gezien de onduidelijkheid over de effectiviteitsgegevens<sup>4</sup>, zoals deze nu in het farmaco-economische model worden gebruikt, zullen goede effectiviteitsgegevens in het uitkomstenonderzoek ook moeten worden gebruikt in het farmaco-economische rekenmodel.

## **6. Uitvoerbaarheid, knelpunten en randvoorwaarden**

De aanvrager heeft een aantal randvoorwaarden/mogelijke knelpunten die de uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek bepalen benoemd:

- andere behandelingen. De aanvrager geeft aan dat er ook andere behandelingen, zoals imiquimod, aminolevulinaat-PDT, 5-fluorouracil, radiotherapie, Mohs' chirurgie, curettage en elektrodesiccatie plaatsvinden. Die worden niet in de uiteindelijke bepaling van de doelmatigheid na drie jaar meegenomen;
- de kosten van de behandelingslamp, de aktilite lamp, zullen in de behandeling met MAL-PDT moeten worden meegenomen.

**Conclusie:** De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek voor MAL-PDT uitvoerbaar is. Daarnaast is de CFH van oordeel dat het door de aanvrager geschetste knelpunt, namelijk het meenemen van andere vergelijkende behandelingen voor basaalcelcarcinoom en actinische keratose in het uitkomstenonderzoek geen knelpunt is en dat deze behandelingen ook in het uitkomstenonderzoek zullen moeten worden meegenomen.

## 7. Bestaand en lopend onderzoek

Het onderzoek zoals in de vraagstelling wordt beschreven is mede gebaseerd op een afgeronde Belgische observationele studie<sup>12</sup>. Er is echter in Nederland geen verder lopend onderzoek naar de behandeling van zowel actinische keratose en basaalcelcarcinoom.

**Conclusie:** De CFH is van oordeel dat de Nederlandse prospectieve studie, zoals voorgesteld door de aanvrager, voldoende gegevens zal opleveren om met behulp van een farmaco-economisch rekenmodel na drie jaar de doelmatigheid te kunnen bepalen.

## 8. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor MAL-PDT bij actinische keratose en basaalcelcarcinoom nadere uitwerking behoeft op een aantal punten:

- indicatie gebaseerde registraties, al dan niet in één database, moeten worden opgebouwd waarbij gegevens van patiënten met de indicaties actinische keratose en basaalcelcarcinoom (superficieel en nodulair) worden verzameld;
- het opzetten van een goede verzameling van kwaliteit van leven gegevens, bijvoorbeeld met behulp van standard gamble, time trade-off of EQ-5D methoden, waarbij de utiliteiten kunnen worden gebruikt om het farmaco-economische rekenmodel te voeden en een incrementele kostenutiliteitsratio te berekenen;
- de padkansen die worden gebruikt in het model op t=3 jaar zullen gebaseerd moeten worden op de meest relevante recente effectgegevens;
- gegevens over alle vergelijkende behandelingen zullen moeten worden meegenomen in het uitkomstenonderzoek.

## 9. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. de Roos KP, Beljaards RC. The Delphi panel in the economic evaluation of photodynamic therapy for actinic keratosis and basal cell carcinoma: poor results? Br J Dermatol 2007; 156(6):1393-1394.
5. de Berker D. Interest in interests in photodynamic therapy. Br J Dermatol 2007; 156(6):1392.
6. Caekelbergh K, Annemans L, Lambert J, Roelandts R. Economic evaluation of methyl aminolaevulinate-based photodynamic therapy in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2006; 155(4):784-790.
7. Bernard P, Dupuy A, Brun P, Sasko A, Duru G, Nicoloyannis N et al. [Therapeutic modalities and economic assessment in the treatment of superficial basal cell carcinomas and multiple actinic keratoses by French dermatologists]. Ann Dermatol Venereol 2007; 134(6-7):527-533.
8. Chen T, Bertenthal D, Sahay A, Sen S, Chren MM. Predictors of skin-related quality of life after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Arch Dermatol 2007; 143(11):1386-1392.

9. Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2007; 127(6):1351-1357.
10. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Logan BR, Burzynski M, Nattinger AB. The skin cancer index: clinical responsiveness and predictors of quality of life. *Laryngoscope* 2007; 117(3):399-405.
11. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Burzynski M, Nattinger AB. Creation of a quality of life instrument for nonmelanoma skin cancer patients. *Laryngoscope* 2005; 115(7):1178-1185.
12. Caekelbergh K, Annemans L. Observational study regarding the use of Metvix (MAL-PDT) in real-life practice in Actinic Keratosis and Basal Cell Carcinoma. 5-9-2006. HEDM.
13. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003; 14(2):99-106.
14. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, Groves R, Morken T, Goulden V et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140(1):17-23.
15. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15(3):315-328.
16. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001; 145(3):467-471.
17. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17(9):713-718.
18. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17(9):720-726.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 april 2008*