



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Staatssecretaris van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021046502

Datum 1 december 2021
Betreft GVS advies tirbanibuline (Klisyri®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2021046502

Geachte heer Blokhuis,

In uw brief van 12 oktober 2021 (CIBG-21-02629) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product tirbanibuline (Klisyri®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Tirbanibuline is beschikbaar als zalf met als werkzame stof 10 mg/g (1%) tirbanibuline. Elk sachet bevat 2,5 mg tirbanibuline in 250 mg zalf. Het is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de topische behandeling van niet hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of de hoofdhuid.

Wij hebben dit verzoek via een marginale toetsing afgehandeld. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.


Conclusie marginale toetsing

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat tirbanibuline (Klisyri®) onderling vervangbaar is met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0D06BBADC V, waarin opgenomen: 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat.

Advies

Wij adviseren u om tirbanibuline op te nemen in het GVS op bijlage 1A in het cluster 0D06BBADC V met 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat. De standaarddosis voor tirbanibuline kan vastgesteld worden op 0,014 stuk per dag.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport tirbanibuline (Klisyri®)

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

| | |
|--------|------------------|
| Datum | 25 november 2021 |
| Status | Definitief |

Colofon

| | |
|------------------|--|
| Zaaknummer | 2021027045 |
| Volgnummer | 2021038970 |
| Contactpersoon | mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl |
| Auteur(s) | Mw R. Al Dulaimi |
| Afdeling Team | Zorg Geneesmiddelen |

Inhoud

Colofon—1

| | |
|----------|--|
| 1 | Inleiding—3 |
| 1.1 | Voorstel registratiehouder opname GVS—2 |
| 2 | Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—5 |
| 2.1 | Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—5 |
| 2.1.1 | Gelijksoortig indicatiegebied—5 |
| 2.1.2 | Gelijke toedieningsweg—6 |
| 2.1.3 | Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—6 |
| 2.1.4 | Klinische relevante verschillen in eigenschappen—6 |
| 2.2 | Conclusie onderlinge vervangbaarheid—12 |
| 2.3 | Standaarddosering—12 |
| 2.4 | Conclusie plaatsing op lijst 1A—12 |
| 3 | Conclusie plaatsing in GVS—13 |
| 4 | Voorstel voor een FK-advies—15 |
| 5 | Literatuur—17 |

1 Inleiding

In de brief van 12 oktober 2021 verzoekt de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel tirbanibuline (Klisyri®). Aanleiding hiervoor is een verzoek van de fabrikant om dit middel te laten opnemen in het cluster OD06BBADC V op bijlage 1A van het GVS.

Samenstelling¹

Klisyri® is een zalf met als werkzame stof 10 mg/g (1%) tirbanibuline. Elk sachet bevat 2,5 mg tirbanibuline in 250 mg zalf.

Geregistreerde indicatie¹

Tirbanibuline is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de topische behandeling van niet hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of de hoofdhuid.

Dosering¹

Tirbanibuline-zalf moet eenmaal daags aangebracht worden op het aangedane gebied van het gezicht of de hoofdhuid gedurende één behandelingscyclus van 5 opeenvolgende dagen. Een dunne laag moet aangebracht worden om het te behandelen gebied tot 25 cm² te bedekken.

Tirbanibuline-zalf mag niet worden aangebracht voordat de huid is genezen na behandeling met een eerder gebruikt geneesmiddel, procedure of operatieve ingreep en mag niet worden aangebracht op open wonden of beschadigde huid.

Het therapeutisch effect van tirbanibuline kan ongeveer 8 weken na aanvang van de behandeling beoordeeld worden. Als het behandelde gebied geen complete respons vertoont bij het vervolgschikpunt (8 weken na het begin van de behandelingscyclus of daarna) moet de behandeling opnieuw geëvalueerd worden en moet het behandelen opnieuw overwogen worden. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de behandeling van meer dan 1 kuur van 5 opeenvolgende dagen. Als recidief optreedt of zich nieuwe laesies ontwikkelen in het behandelde gebied, moeten andere behandelingsmogelijkheden worden overwogen.

1.1 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van tirbanibuline (Klisyri®) stelt dat tirbanibuline onderling vervangbaar is met 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OD06BBADC V, samen met de andere genoemde middelen.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn drie geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie actinische keratose.

Tirbanibuline heeft als ATC-code D06BX03 en behoort tot de farmacotherapeutische geneesmiddelengroep 'antibiotica en chemotherapeutica voor dermatologisch gebruik, andere chemotherapeutica'. Deze middelen zijn geneesmiddelen voor de behandeling van actinische keratose.

Drie andere middelen tegen actinische keratose zijn in Nederland op de markt: 5-fluorouracil crème 5% (Efudix®), imiquimod crème 5% en 3,75% (Aldara® en Zyclara®, respectievelijk), en methylaminolevulinaat crème 16% (Metvix®), allen opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0D06BBADC V. Aan de aanspraak op deze geneesmiddelen zijn geen nadere voorwaarden verbonden via bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

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

De registratiehouder heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Klisyri® in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten met afzonderlijke stofnamen in het cluster zijn opgenomen.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Tirbanibuline is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid.¹

De geregistreerde indicaties van de overige actinische keratose geneesmiddelen die zijn opgenomen in het GVS cluster 0D06BBADC V zijn als volgt:

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

Imiquimod 3,75% en 5% zijn geregistreerd voor klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratose op gelaat en hoofdhuid bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden gecontra-indiceerd of minder geschikt zijn.^{3,4} Daarnaast is imiquimod 5% geregistreerd voor de topische behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij volwassenen en voor kleine superficiële basaalcelcarcinomen bij volwassenen.³

Methylaminolevulinaat is geïndiceerd voor de behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose bij volwassenen en voor de behandeling van basaalcelcarcinoom en morbus Bowen bij volwassenen.⁵

In het GVS rapport voor methylaminolevulinaat met daglicht fotodynamische therapie uit 2017 is reeds bepaald dat actinische keratose de hoofdindicatie is van 5-fluorouracil 5%, imiquimod 5% en methylaminolevulinaat 16%.⁶ Daarnaast is imiquimod 3,75% uitsluitend geregistreerd voor klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratose. Het geneesmiddel tirbanibuline is ook uitsluitend geregistreerd voor de lokale behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen.¹

Conclusie: er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

De middelen 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat in het GVS cluster OD06BBADC V zijn alle drie dermatologica bestemd voor uitwendig gebruik. Ook tirbanibuline kent deze toedieningsweg.¹⁻⁵

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

De middelen 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat in het GVS cluster OD06BBADC V zijn, net als tirbanibuline geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een speciale leeftijdscategorie.¹⁻⁵

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op de beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van tirbanibuline ten opzichte van 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat.

Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

In het GVS rapport van ingenol-mebutaat uit 2013 is geconcludeerd dat tussen ingenol-mebutaat, imiquimod en 5-fluorouracil geen klinisch relevante verschillen bestaan in eigenschappen en dat deze middelen als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd.⁷ In het farmacotherapeutisch rapport betreffende de herbeoordeling en duiding van methylaminolevulinaat voor behandeling van actinische keratose uit 2015, is geconcludeerd dat de gunstige en ongunstige effecten van een intramurale methylaminolevulinaat behandeling met rood licht fotodynamische therapie (conventionele fotodynamische therapie: C-FDT) vergelijkbaar zijn met de gunstige en ongunstige effecten van zowel 5-fluorouracil als imiquimod.⁸ Tot slot is in de GVS-beoordeling van methylaminolevulinaat met daglicht fotodynamische therapie (DL-FDT) uit 2017 geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen methylaminolevulinaat met C-FDT en methylaminolevulinaat met DL-FDT.⁶ Op basis van een indirecte vergelijking is vervolgens geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen methylaminolevulinaat met DL-FDT en 5-fluorouracil, imiquimod, ingenol-mebutaat en methylaminolevulinaat met C-FDT.⁶

In de vergelijking van tirbanibuline met de overige actinische keratose middelen wordt ingenol-mebutaaat buiten beschouwing gelaten, omdat de registratie van dit geneesmiddel in februari 2020 is doorgehaald vanwege een mogelijk verhoogd risico op huidkanker.

De effectiviteit en veiligheid van tirbanibuline zijn onderzocht in 2 identieke gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculum (zalfbasis; placebo) gecontroleerde fase III onderzoeken. De uitkomsten van deze identieke klinische onderzoeken zijn gepoold door Blauvelt *et al.*⁹ In totaal zijn er 702 patiënten geïncludeerd, waarvan 353 patiënten behandeld zijn met tirbanibuline en 349 patiënten behandeld zijn met zalfbasis. Geïncludeerde patiënten hebben 4 tot 8 klinisch karakteristieke, zichtbare, separate, niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratoselaesies binnen een aaneengesloten behandelgebied van 25 cm² op het gezicht of de hoofdhuid. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar tirbanibuline zalf of zalfbasis dat dagelijks aangebracht werd gedurende 5 opeenvolgende dagen. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met complete respons. De definitie van complete response is een reductie van de omvang van de laesie met 100% (ofwel nul klinisch zichtbare actinische keratoselaesies) in het behandelde gebied op dag 57. De secundaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met partiële respons. Een partiële respons is gedefinieerd als $\geq 75\%$ reductie van de laesies in het behandelde gebied op dag 57. Tot slot werden patiënten met een complete respons op dag 57 nog 1 jaar gevolgd om de veiligheid en het ontstaan van nieuwe of recidief laesies binnen het behandelgebied te beoordelen.

Gunstige effecten

Op dag 57 van de behandeling was er een significant verschil op het primair eindpunt complete respons en het secundair eindpunt partiële respons tussen de tirbanibuline groep en de zalfbasis groep. Bij 49% van de met tirbanibuline behandelde patiënten werd een complete respons bereikt, ten opzichte van 9% bij de met zalfbasis behandelde patiënten. Het verschil tussen beide groepen bedroeg 41% en was statistisch significant (betrouwbaarheidsinterval (BI): 35-47; $p < 0,0001$). Tevens werd bij 72% van de met tirbanibuline behandelde patiënten een partiële respons bereikt ten opzichte van 18% bij de met zalfbasis behandelde patiënten (verschil is 54% (BI: 48-60); $p < 0,0001$).

Verder is de effectiviteit van tirbanibuline uitgesplitst naar de locatie van de actinische keratoselaesies, namelijk op het gezicht of de hoofdhuid. Zowel op het gezicht als op de hoofdhuid was het verschil tussen tirbanibuline en zalfbasis voor zowel het primair als secundair eindpunt statistisch significant (zie tabel 1).

| Tabel 1: werkzaamheid van tirbanibuline uitgesplitst naar de locatie van de actinische keratoselaesie. ¹ | | | | |
|--|---|------------------------------|--|------------------------------|
| | Gezicht | | Hoofdhuid | |
| | <u>Tirbanibuline 10 mg/g zalf (n=238)</u> | <u>Zalfbasis (n=239)</u> | <u>Tirbanibuline 10 mg/g (n=115)</u> | <u>Zalfbasis (n=110)</u> |
| Primair eindpunt: %-Patiënten met complete respons (95%-CI) | 56% (49-62) | 10% (6-14) | 36% (27-45) | 6% (3-13) |
| P-waarde | P<0,0001 | | P<0,0001 | |
| Secundair eindpunt: %-Patiënten met partiële respons (95%-CI) | 78% (72-83) | 21% (16-26) | 61% (51-70) | 13% (7-20) |
| P-waarde | P<0,0001 | | P<0,0001 | |

Van de 174 patiënten die een complete respons hadden met tirbanibuline behandeling, ontwikkelden 124 patiënten één of meer laesies in het behandelgebied tijdens de follow-up duur van 1 jaar na dag 57 van de behandeling. De schatting van het percentage patiënten met recidief of nieuwe laesie was 73%.

Indirecte vergelijking

Er zijn geen studies voorhanden die een directe vergelijking maken tussen tirbanibuline en 5-fluorouracil, imiquimod of methylaminolevulinaat. Hierom is een indirecte vergelijking gemaakt om zowel de gunstige als ongunstige effecten met elkaar te vergelijken. Resultaten van placebogecontroleerde onderzoeken zijn hierbij tegen elkaar uitgezet en opgenomen in tabel 2. Tirbanibuline is onderzocht bij patiënten met een niet-hyperkeratotische laesie, ofwel een Olsen graad 1. 5-fluorouracil en methylaminolevulinaat zijn onderzocht bij patiënten met Olsengraad 1 en 2 (zie tabel 3). Het grootste deel van de vergeleken populaties uit de studies met 5-fluorouracil, methylaminolevulinaat en imiquimod omvat echter patiënten met een Olsen graad 1. De patiëntkarakteristieken in de indirect vergeleken studiepopulaties komen derhalve sterk met elkaar overeen (zie tabel 3).

| Tabel 2: naïeve indirecte vergelijking van de werkzaamheid van tirbanibuline ten opzichte van 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat. ⁹⁻¹⁷ | | | | | |
|--|---|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Studie | Interventie | Aantal patiënt en | Follow-up na laatste behandeling | % complete respons | % partiële respons |
| Tirbanibuline versus placebo | | | | | |
| Blauvelt 2021 ⁹ | Tirbanibuline 1dd, 5 dgn Placebo <i>Vershil</i> | 353 349 | 57 dgn | 49% 9% 41%** | 72% 18% 54%** |
| 5-Fluorouracil 5% vs. placebo | | | | | |
| Dohil 2016 ^{10,11} | 5-fluorouracil 5% 2dd, 4wkn Placebo <i>Vershil</i> | 349 70 | 4 wkn | 58% 4% 54% [†] | 80% 7% 73% [†] |
| Imiquimod 5% vs. placebo | | | | | |
| Alomar 2007 ¹² | Imiquimod 5% 3x/wk, 1 of 2 cycli van 4 wkn. Placebo <i>Vershil</i> | 129 130 | 8 wkn | 55% 2% 53%** | 66% 4% 62%** |
| Jorizzo 2007 ¹³ | Imiquimod 5% 3x/wk, 1 of 2 cycli van 4 wkn. Placebo <i>Vershil</i> | 123 123 | 8 wkn | 54% 15% 39%** | 61% 25% 36%** |
| Imiquimod 3,75% vs. Placebo | | | | | |
| Swanson 2010 ¹⁴ | Imiquimod 3,75% 1dd, 2 cycli van 2 weken Placebo <i>Vershil</i> | 160 159 | 8 wkn | 36% 6% 29%* | 59% 23% 37%* |
| Methylaminolevulinaat met FDT vs. Placebo | | | | | |
| Pariser 2003 ¹⁵ | MAL met FDT 2x met interval van 1 wk Placebo met FDT <i>Vershil</i> | 42 38 | 3 mnd | 82% 21% 61%* | - - - |
| Pariser 2008 ¹⁶ | MAL met FDT 2x met interval van 1 wk Placebo met FDT <i>Vershil</i> | 49 47 | 3 mnd | 59% 15% 44%** | - - - |
| Dirschka 2012 ¹⁷ | MAL met FDT 1 of 2x Placebo met FDT <i>Vershil</i> | 247 76 | 12 wkn | 64% 17% 47% [†] | - - - |
| *p<0,001 **P<0,0001 [†] p=onbekend | | | | | |

Het placebo-gecontroleerde verschil in het percentage patiënten die een complete respons bereiken met tirbanibuline (41%) ligt in dezelfde range als de overige actinische keratose middelen (29%-61%). Het placebo-gecontroleerde verschil in het percentage patiënten met een partiële respons na behandeling met tirbanibuline (54%) ligt tevens in dezelfde range als voor de overige actinische keratose middelen (36%-73%).

| Tabel 3: Studiepopulaties met betrekking tot de classificatie van de actinische keratose volgens de Olsen gradering voor de indirect vergeleken studies. ⁹⁻¹⁷ 5-FU = 5-fluorouracil, MAL + FDT = methylaminolevulinaat met fotodynamische therapie, n.b. = niet bekend | | | | | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Tirbanibuline ^{9,18} | 5-FU ^{10,11} | Imiquimod 5% ^{12,13} | Imiquimod 3,75% ¹⁴ | MAL + FDT ¹⁵⁻¹⁷ | | |
| Olsen graad | Graad 1 (100%) | Graad 1 en 2 | n.b. | Graad 1 | Graad 1 (75%) en 2 (25%) | Graad 1 (71%) en 2 (29%) | Graad 1 (36%) en 2 (64%) |

Conclusie: de gunstige effecten van tirbanibuline komen overeen met die van 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat.

Ongunstige effecten

De beoordeling van de ongunstige effecten van tirbanibuline ten opzichte van de overige actinische keratose middelen baseert zich op de gepoolde resultaten van de twee identieke studies (*Blauvelt et al*).⁹ Onder de 353 patiënten die behandeld werden met tirbanibuline waren lokale huidreacties de vaakst gemelde bijwerking. De meeste lokale huidreacties waren voorbijgaand van aard en van lichte tot matige ernst. Deze huidreacties bereikten een piek 8 dagen na het starten van de behandeling en verdwenen meestal binnen twee tot drie weken na afloop van de behandeling met tirbanibuline. Lokale huidreacties die voorkwamen in de tirbanibuline en controle groep zijn erytheem (91% vs. 34%), schilfering (82% vs. 35%), korstvorming (46% vs. 11%), erosie/ulceratie (12% vs. 3%) en vesiculatie/pustulatie (8% vs. 1%). Ernstige lokale huidreacties deden zich enkel voor in de tirbanibuline groep en de algemene incidentie was 13%. Dit waren de bijwerkingen schilfering (9%), erytheem (6%) en korstvorming (2%). Geen van de lokale huidreacties vereiste behandeling. De incidentie en ernst van de overige bijwerkingen was vergelijkbaar in de tirbanibuline en controlegroep (35% en 36%, respectievelijk). De meest gemelde overige bijwerkingen waren pruritus (9% in de tirbanibuline groep vs. 6% in de controlegroep) en pijn (10% vs. 3%) in het behandelgebied. Zowel in de tirbanibuline groep als de controlegroep waren er geen discontinuïtates.

In het GVS rapport van ingenol-mebutaat uit 2013 staat beschreven dat de meest frequente bijwerkingen van 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat met C-FDT bestaan uit lokale huidreacties, waaronder pijn en/of een branderig gevoel van de huid, die meestal van voorbijgaande aard zijn.⁷ Over het algemeen werden deze ongunstige effecten geclassificeerd als mild tot matig en slechts een relatief klein aantal patiënten staakt de behandeling vanwege de bijwerkingen. Daarnaast werd in de GVS beoordeling van methylaminolevulinaat met DL-FDT uit 2017 gesteld dat deze behandeling minder pijnlijk is dan methylaminolevulinaat C-FDT.⁶ Voor tirbanibuline zijn de meest frequente bijwerkingen lokale huidreacties en pijn, die meestal van voorbijgaande aard zijn. De ongunstige effecten van tirbanibuline komen hiermee overeen met de ongunstige effecten van de overige actinische keratose middelen en er traden eveneens geen discontinuïtates op t.o.v. weinig discontinuïtates bij gebruik van de andere middelen.

Conclusie: de ongunstige effecten van tirbanibuline komen overeen met die van 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat.

Toepasbaarheid

In het GVS rapport van methylaminolevulinaat met DL-FDT is geconcludeerd dat methylaminolevulinaat met C-FDT even breed toepasbaar is als 5-fluouracil en ingenol-mebutaat.⁶ Imiquimod moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij auto-immuunziekte en patiënten die orgaantransplantaties hebben ondergaan. Om deze reden is imiquimod iets minder breed toepasbaar.⁶ De behandeling met DL-FDT kan in Nederland alleen worden gebruikt in de periode van maart tot en met oktober (lichtintensiteit > 130W/m²). De behandeling kan alleen gebruikt worden indien de temperatuursomstandigheden geschikt zijn om 2 uur aangenaam buiten te kunnen blijven. Bij regenachtig weer of als het weer dreigt regenachtig te worden, moet methylaminolevulinaat met DL-FDT niet worden gebruikt. Methylaminolevulinaat met DL-FDT is dus minder breed toepasbaar dan met C-FDT, omdat deze niet onder alle omstandigheden geschikt is. De behandeling met methylaminolevulinaat met C-FDT moet weliswaar in het ziekenhuis plaatsvinden, maar is wel het gehele jaar en ongeacht de weersomstandigheden toepasbaar.

Voor tirbanibuline geldt dat de behandeling met voorzichtigheid moet worden toegepast bij immuungecompromitteerde patiënten.¹ Daarnaast wordt het gebruik van tirbanibuline niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Het is niet bekend of tirbanibuline of metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk.¹

Gebruiksgemak

Tirbanibuline-zalf moet eenmaal daags aangebracht worden gedurende een behandelingscyclus van 5 opeenvolgende dagen. Het gebruik van tirbanibuline en de overige actinische keratose middelen zijn opgenomen in tabel 4.¹⁻⁵

Tabel 4. Gebruiksgemak van tirbanibuline en vergeleken behandelingen.¹⁻⁵

| Cluster OD06BBADC V | Tirbanibuline | 5-flourouracil 5% | Imiquimod 5% | Imiquimod 3,75% | MAL + FDT |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---|--|--|
| Toedienings- wijze | Cutaan | Cutaan | Cutaan | Cutaan | Cutaan |
| Toedienings- frequentie | 1x daags gedurende 5 dagen | 1-2x daags gedurende 3-4 weken | 3x per week gedurende 4 weken. Her- behandeling van 4 weken indien nodig | 1x daags gedurende 2 behandel- cycli van elk 2 weken (met interval van 2 weken) | Eenmalige sessie MAL+C-FDT tijdsduur circa 3 uur DL-FDT tijdsduur circa 2 uur |

In het GVS-rapport van methylaminolevulinaat met DL-FDT is geconcludeerd dat methylaminolevulinaat met DL-FDT een groter gebruiksgemak heeft dan 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat met C-FDT.⁶ Dit werd geconcludeerd op basis van de eenmalige, korte (2 uur) toedieningskarakter van methylaminolevulinaat met DL-FDT. Voor methylaminolevulinaat met DL-FDT geldt dat een dunne laag crème moet worden aangebracht op het te behandelen gebied nadat een geschikt zonbeschermingsmiddel is aangebracht en nadat schilfers/korstjes zijn verwijderd en het huidoppervlak ruw is gemaakt. Binnen 30 minuten na het aanbrengen moet de patiënt de blootstelling aan daglicht starten voor 2 onafgebroken uren. Na de behandeling dient de methylaminolevulinaat grondig van de huid gewassen te worden.

De behandeling met methylaminolevulinaat met DL-FDT kent gecompliceerde voorwaarden voor gebruik, namelijk een goed inschattingsvermogen en planningsvaardigheden van de patiënt. De behandeling met tirbanibuline kent dergelijke gecompliceerde voorwaarden voor gebruik niet en heeft tevens een korte behandelduur van 5 dagen.

Ervaring⁶⁻⁸

De ervaring met tirbanibuline is nog beperkt. Voor 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat met C-FDT is de ervaring ruim. De ervaring met methylaminolevulinaat met DL-FDT is waarschijnlijk nog beperkt, maar ruimer dan de ervaring met tirbanibuline.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen tirbanibuline en de andere actinische keratose middelen in het GVS cluster 0D06BBADC V 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Tirbanibuline (Klisyri®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0D06BBADC V, waarin opgenomen: 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat.

2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor tirbanibuline. Klisyri® is een zalf met als werkzame stof 10 mg/g (1%) tirbanibuline. Elk sachet bevat 2,5 mg tirbanibuline in 250 mg zalf.

In de SmPC van Klisyri® wordt een dosering aanbevolen van 1 sachet met 2,5 mg tirbanibuline per dag per behandelcyclus van 5 dagen.¹ Voor uitwendig toegepaste dermatologica geldt voor het GVS als standaarddosering 1 gram, 1 ml of 100 cm². Voor dermatologica in cluster 0D06BBADC V heeft Farmatec de hoeveelheid werkzame stof berekend die voor de gehele behandeling nodig is op jaarbasis en dit daarna gedeeld door 365 dagen om zo tot een dagdosering (SDD) te komen. Voor de behandeling met tirbanibuline zijn 5 sachets in totaal nodig. Herbehandeling met tirbanibuline is niet onderzocht en in de SmPC wordt aanbevolen om andere behandelingsmogelijkheden te overwegen als recidief optreedt of als zich nieuwe laesies ontwikkelen binnen het behandelde gebied.¹ De SSD voor tirbanibuline kan daarmee worden gesteld op 0,014 stuk per dag.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Tirbanibuline (Klisyri®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0D06BBADC V.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Tirbanibuline kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0D06BBADC V met 5-fluorouracil, imiquimod en methylaminolevulinaat. De standaarddosis voor tirbanibuline kan vastgesteld worden op 0,014 stuk per dag.

4 Voorstel voor een FK-advies

Actinische keratose hoeft niet altijd behandeld te worden. Bij een enkele kleine actinische keratose is behandeling meestal niet nodig. De noodzaak voor behandeling neemt toe naarmate er meer of grotere laesies zijn (arbitrair: > 5 laesies of > 1 cm), bij risicofactoren (actinische veldveranderingen, voorgeschiedenis van huidkanker, immuungecompromitteerden) of als de patiënt er hinder van ondervindt, zoals pijn, jeuk of cosmetische bezwaren. Kies dan in de eerstelijns zorg voor cryotherapie (bij ≤ 5 laesies) of behandeling met 5-fluorouracil crème.¹⁹

Geef bij multipale actinische keratose laesies (actinische veldveranderingen) in de tweedelijnszorg 5-FU-crème. Bij onvoldoende effect bij een eerste behandeling, eventueel de behandeling herhalen. Overweeg imiquimodcrème 5 % bij eerder geen of onvoldoende effect van 5-FU-crème of indien de smeerfrequentie van 5-FU-crème niet behaald kan worden. Bij onvoldoende effect, kan de behandeling worden herhaald. Overweeg methylaminolevulinaat met fotodynamische therapie of daglicht fotodynamische therapie indien de patiënt het veld niet kan bereiken of non-compliant is.²⁰

5 Literatuur

- 1 EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) tirbanibuline (Klisyri®). 2021;
- 2 CBG. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) 5-fluorouracil (Efudix®). 2020;
- 3 EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) imiquimod (Zyclara®). 2012;
- 4 EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) imiquimod (Aldara®). 2021;
- 5 CBG. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) methylaminolevulinaat (Metvix®). 2021
- 6 Zorginstituut Nederland. Methylaminolevulinaat (Mevix) met daglicht fotodynamische therapie (FDT) (GVS-advies). 2017;
- 7 Zorginstituut Nederland. Ingenol mebutaat (Picato) bij cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen. 2013;
- 8 Zorginstituut Nederland. Pakketadvies methylaminolevulinaat (Mevix®) bij actinische keratose. 2015;
- 9 Blauvelt, A et al. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2021 Feb;384(6):512-520
- 10 Dohil, MA. Efficacy, Safety, and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Cream Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(10):1218-1224.
- 11 CBG. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) fluorouracil (Tolak®). 2020;
- 12 Alomar, A et al. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol.* 2007 Jul;157(1):133-41
- 13 Jorizzo, J et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Aug;57(2):265-8.
- 14 Swanson, N et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Apr;62(4):582-90.
- 15 Pariser, DM et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Feb;48(2):227-32.
- 16 Pariser, D et al. Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Oct;59(4):569-76.
- 17 Dirschka, T et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol.* 2012 Jan;166(1):137-46.
- 18 European Medicines Agency. Assessment report tirbanibuline (Klisyri). Mei 2021

- 19 Farmacotherapeutisch Kompas. Verdachte huidafwijkingen. [Internet]. Geraadpleegd op: 18 oktober 2021.
- 20 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Actinische Keratose Herziening 2021. Versie datum 26 juli 2021