

Standpunt

Tirbanibuline bij actinische keratose

Datum:	12 oktober 2021
Publicatie NTvDV:	nummer 3, 2022
Domeingroep:	oncologie
Correspondentie:	secretariaat@nvdv.nl

Inhoud

Inhoud	2
Achtergrond	3
Onderbouwing.....	4
Beperkingen t.a.v. voorschrijven: expertisecentra of iedereen, toetsing etc.	5
<i>Aanbevelingen voor veiligheid</i>	<i>5</i>
<i>Overwegingen</i>	<i>5</i>
Standpunt	5
Literatuur	6

Het navolgende standpunt is opgesteld door de domeingroep Oncologie van de NVDV. Het bestand bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van Klisyri (tirbanibuline) bij volwassenen voor de topische veldbehandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid.

Achtergrond

Er zijn momenteel verschillende veldbehandelingen voor actinische keratose beschikbaar. [1] In 2019 werd een gerandomiseerde multicenter studie gepubliceerd met een vergelijking van de 4 meest voorkomende veldbehandelingen (5-fluorouracil crème, imiquimodcrème, ingenol mebutaatgel en fotodynamische therapie). [2] In deze studie werden 624 patiënten met meer dan 5 actinische keratosen in een gebied van 25-100 cm² in het hoofd-halsgebied geïnccludeerd. De primaire uitkomstmaat was de proportie patiënten met > 75% reductie van het aantal actinische keratosen 12 maanden na behandeling ten opzichte van het begin van de studie. Twaalf maanden na de behandeling van patiënten met multipole graad I-III actinische keratosen in het hoofd-halsgebied, was 5-fluorouracil crème de meest (kosten-) effectieve veldbehandeling. In de ingenol mebutaatgroep was de therapietrouw hoger (98,7%) dan in de 5-fluorouracilgroep (88,7%) en de imiquimodgroep (88,2%). De tevredenheid van de patiënt en de toename van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven waren het hoogst in de 5-fluorouracilgroep.

Op 16 juli 2021 heeft de European Medicines Agency het advies van de CHMP overgenomen en is Klisyri (tirbanibuline; een tubulinepolymerizatie- en src-fosforylatieremmer) geregistreerd als nieuw middel voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid. [3,4] Tirbanibulinezalf moet eenmaal daags aangebracht worden gedurende één behandelcyclus van 5 opeenvolgende dagen op het te behandelen gebied tot 25 cm².

De werkzaamheid en veiligheid van tirbanibuline is onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculum gecontroleerde fase III-onderzoeken met totaal 702 patiënten (353 patiënten behandeld met tirbanibuline en 349 patiënten behandeld met vehiculum). [5] Patiënten hadden 4 tot 8 klinisch karakteristieke, zichtbare, separate, niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose laesies binnen een aaneengesloten behandelgebied van 25 cm² op het gezicht of de hoofdhuid. Werkzaamheid werd gemeten als percentage patiënten met een complete respons (primair eindpunt) en partiële respons ($\geq 75\%$ reductie van de laesies). Bij de tirbanibuline behandelde patiënten werd op dag 57 een complete respons bereikt in 49% en een partiële respons in 72%. In de vehiculumgroep was dit 9% en 18%, respectievelijk. Echter, na één jaar was het percentage recidief bij met tirbanibuline behandelde patiënten 73%.

Het bestuur van de NVDV heeft de Domeingroep Oncologie verzocht een standpunt te concipiëren inzake het al dan niet toevoegen van tirbanibuline aan het behandelarsenaal voor patiënten met actinische keratose in aanvulling op de Richtlijn Actinische keratose.

Onderbouwing

Nieuwe markt of vervangingsmarkt?

Er is sprake van een vervangingsmarkt. Momenteel zijn er voor de behandeling van actinische veldveranderingen de volgende opties: 5-fluorouracil (5-FU), imiquimod (IMQ), methylaminolevulinaat (MAL-) en daglicht (DL-) fotodynamische therapie (PDT).

Aanbeveling in de Richtlijn Actinische keratose (herziening 2021), te vinden onder hoofdstuk Behandeling actinische veldverandering.

- “Adviseer een patiënt met actinische veldveranderingen om 5-FU te gebruiken. Het geadviseerde doseerschema is tweemaal daags gedurende vier weken.
 - In geval eerder een forse reactie optreedt, kan worden volstaan met een kortere behandelduur. Het is dan echter belangrijk om de uitgebreidheid van een reactie te objectiveren, aangezien patiënten zelf meestal een referentiekader missen
 - Indien een eerste behandeling met 5-FU onvoldoende effect heeft gehad, kan worden overwogen de behandeling te herhalen.
- IMQ kan overwogen worden indien 5-FU eerder geen of onvoldoende effect heeft gehad of indien de smeerfrequentie van 5-FU niet behaald kan worden.
 - Het geadviseerde doseerschema is driemaal per week gedurende vier weken.
 - Indien een behandeling onvoldoende effect heeft gehad, kan worden overwogen de behandeling te herhalen
- MAL-PDT of DL-PDT kan overwogen worden indien de patiënt het veld niet kan bereiken of non-compliant is.
- Overweeg bij impetiginisatie ten gevolge van een behandeling chloorhexidine crème of fucidine crème als nabehandeling.”

Indicatie vs. Label

Indicatie: Klisyri (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.

Label: Klisyri (tirbanibuline) is gelabeld voor de behandeling van volwassen met niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid.

Beperkingen t.a.v. voorschrijven: expertisecentra of iedereen, toetsing etc.

- Voorschrijven alleen in de tweede lijn.
- Met dit geneesmiddel kan een gebied van 25 cm² gedurende vijf dagen worden behandeld. Als het behandelde gebied ongeveer 8 weken na het begin van de behandelingscyclus nog niet volledig genezen is, of als er nieuwe plekken ontstaan binnen het behandelde gebied, dienen andere behandelingsopties te worden overwogen.
- Niet voorschrijven bij Olsen graad II of III actinische keratose laesies.

Aanbevelingen voor veiligheid

- Niet gebruiken tijdens zwangerschap en borstvoeding en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.
- Niet gebruiken in de neusgaten, aan de binnenkant van de oren of op de lippen.

Overwegingen

Uit de twee studies blijkt dat tirbanibuline effectief is ten opzichte van placebo [5] bij niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose in het gezicht of op de hoofdhuid. Na één jaar is 73% gerecidiveerd. Er zijn geen vergelijkende fase III-studies met bestaande, bewezen effectieve middelen. De huidige eerste keuze behandeling met 5-fluorouracilcrème is bewezen kosteneffectief in actinische keratosen Olsen graad 1-3. Vergeleken met Olsen graad 2 en 3 geeft Olsen graad 1 weinig klachten en heeft het een zeer kleine kans op maligne onttaarding. De eerste vraag van de kennisagenda van de NVDV is of behandeling van Olsen graad 1 AK medisch noodzakelijk is.

Standpunt

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVDV het volgende standpunt in inzake het al dan niet toevoegen van tirbanibuline aan het behandelarsenaal voor patiënten met actinische keratose: De NVDV adviseert om tirbanibuline niet standaard als behandeloptie aan te bieden voor volwassenen met actinische keratose. Tirbanibuline zou wat betreft effectiviteit, veiligheid, therapietrouw en langetermijneffecten eerst vergeleken moeten worden met de huidige eerste keuze (5-fluorouracilcrème).

Let op: Standpunten zijn ALTIJD aanbevelingen en NOOIT juridisch bindende richtlijnen. Dit moet duidelijk uit de formulering blijken. Als een Standpunt meer dan één element bevat dient dit te worden aangegeven middels opsommingstekens.

Literatuur

- NVDV. Richtlijn Actinische keratose (herziening 2021). Nederlandse Vereniging Utrecht 2021.
- Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits A, van Pelt HPA, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. N Engl J Med. 2019;380(10):935-46.
- EMA CHMP Assessment report Klisyri (tirbanibulin).
- EMA: Samenvatting van de Productkenmerken Klisyri (tirbanibulin).
- Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, et al. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. N Engl J Med. 2021;384(6):512-20.

