

# Hurtig metodevurdering

Actikerall (5-FU/SA) til behandling av aktiniske keratoser.

Vurdering av søknad om  
forhåndsgodkjent refusjon § 2

27-02-2017

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos søkeren. Analysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet i dette systemet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under bagatellgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet 5-fluorouracil/salicylsyre (Actikerall) for behandling av aktiniske keratoser på hode/ansikt. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Actikerall etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

### Bakgrunn

Actikerall er et legemiddel til behandling av aktiniske keratoser. Den generelle kliniske effekten ved behandling med Actikerall er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. I Norge er det ca 16 000 pasienter med aktiniske keratoser, og om lag [REDACTED] av disse er aktuelle for behandling med Actikerall hvert år. Disse tallene er basert på Almiralls estimater. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Almirall og Legemiddelverkets refusjonsrapporter for Picato og Aldara.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Almirall har brukt ujusterte effektdata for å sammenligne effekt av Actikerall med andre tilgjengelige behandlinger for aktiniske keratoser på hode/ansikt i Norge. Legemiddelverket vurderer at Aldara og Picato er relevante komparatorer i norsk klinisk praksis og at det er vist at det er liten sannsynlighet for at Actikerall er mindre effektiv enn disse.

*Legemiddelverket mener at effekten av Actikerall er godt dokumentert, og at det er liten sannsynlighet for at Actikerall er mindre effektiv enn Aldara og Picato.*

### Langvarighet

Aktiniske keratoser kan medføre risiko for gjentatt behandling over en lang periode.

*Legemiddelverket mener at aktiniske keratoser oppfyller kriteriet om langvarig behandling i blåreseptforskriften.*

### Alvorlighet og helsetap

Aktiniske keratoser er i seg selv ikke en alvorlig tilstand. Når en klinisk vurdering av risiko tilsier at lesjonene bør behandles på grunn av at antall/utseende gir grunn til bekymring for overgang til plateepitelkarsinom (SCC), vurderer imidlertid Legemiddelverket at aktiniske keratoser tilfredsstiller de faglige kriterier med hensyn til alvorlighet.

*Legemiddelverket vurderer at aktiniske keratoser oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften.*

### Kostnadseffektivitet

Ut fra foreliggende dokumentasjon vurderer Legemiddelverket det som lite sannsynlig at Actikerall er mindre effektiv enn Aldara og Picato i behandling av aktiniske keratoser. Behandlingskostnad per pasient er lavere for Actikerall enn for Aldara/Picato.

*Legemiddelverket mener derfor at Actikerall er en kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser på hode/ansikt.*

### Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarig behandling og kostnadseffektivitet, samt usikkerhet i analysene oppfyller Actikerall kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

### Vedtak

Legemiddelverket har vedtatt at Actikerall innvilges forhåndsgodkjentrefusjon som følger:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandlingskrevende lett følbare og/eller moderat tykke hyperkeratotiske aktiniske keratoser (grad I/II) hos immunokompetente voksne pasienter når størrelse og antall lesjoner begrenser effektiviteten og/eller akseptbarheten av kryoterapi.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		<b>ICPC</b>			<b>ICD</b>	
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>		<b>Vilkår</b>	<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>
S80	Solutløst keratose / solforbrenning		54,  136	L57.0	Aktinisk keratose	54,  136
<u>Vilkår:</u>						
54	Skal være instituert av spesialist i hud og veneriske sykdommer eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet					
136	Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder					

# INNHOLDSFORTEGNELSE

---

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>5</b>
<b>SØKNADSLØGG</b> .....	<b>7</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>8</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>9</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	9
1.2 AKTINISKE KERATOSER .....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	9
1.4 BEHANDLING AV AKTINISKE KERATOSER .....	10
1.4.1 <i>Behandling med 5-Fluorouracil/Salisylsyre</i> .....	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	11
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	12
1.4.4 <i>Behandling med imiquimod og ingenolmebutat</i> .....	13
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>15</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	15
<b>3 PICO</b> .....	<b>18</b>
3.1 PASIENTPOPULASJONEN .....	18
3.2 INTERVENSJON .....	18
3.3 KOMPARATOR .....	19
3.4 UTFALLSMÅL .....	20
3.4.1 <i>Effekt og bivirkninger</i> .....	20
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE</b> .....	<b>22</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	22
4.1.1 <i>Kostnader</i> .....	22
4.2 RESULTATER .....	23
4.2.1 <i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	23
4.2.2 <i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	23

4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	23
<b>5</b>	<b>BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>24</b>
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING.....	24
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	25
5.3	BUDSJETTVIRKNING.....	25
<b>6</b>	<b>KONKLUSJON .....</b>	<b>26</b>
	<b>REFERANSER .....</b>	<b>27</b>
	<b>APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....</b>	<b>28</b>

## SØKNADSLOGG

---

<b>Refusjonssøker:</b>	Almirall ApS
<b>Preparat:</b>	Actikerall
<b>Virkestoff:</b>	5 mg fluorouracil og 100 mg salisylsyre (5-FU/SA)
<b>Indikasjon:</b>	Actikerall er indisert for topisk behandling av lett følbare og/eller moderat tykke hyperkeratotiske aktiniske keratoser (grad I/II) hos immunokompetente voksne pasienter. Grad I/II intensitet basert på 4-punktsskalaen til Olsen et al. (1991).
<b>ATC-nr:</b>	L01BC52
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-07-2016
Saksbehandling startet	08-07-2016
Vedtatt fattet	27-02-2017
Saksbehandlingstid:	234 dager
Saksutredere:	Anja Schiel Marianne Rolstad
Kliniske eksperter:	N/A

## ORDLISTE

---

5-FU/SA	5 mg fluorouracil og 100 mg salicylsyre (Actikerall)
AE	Adverse events
AK	Actinic keratosis/Actinic keratoses
CC	complete clearance
EDF	European Dermatology Forum
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of treatment
FU	fluorouracil
IGII	Investigator global improvement index
ILDS	International League of Dermatological Societies
PC	Partial clearance
PDT	Photodynamic therapy
PGII	Participants global improvement index
PPP	Pharmacy purchase price
PSP	Pharmacy selling price
SA	salicylic acid
SCC	Squamous cell carcinoma
SmPC	Summary of Product Characteristics
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I denne rapporten vurderes kostnadseffektiviteten av 5-FU/SA for behandling av aktiniske keratoser på hode/ansikt. Almirall har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse der de har sammenlignet kostnaden ved behandling med 5-FU/SA med kostnaden for behandling ved andre relevante behandlinger.

## 1.2 AKTINISKE KERATOSER

Aktiniske keratoser (solare keratoser) er solinduserte lesjoner først og fremst på lyshudede individer. Aktiniske keratoser oppstår på solesponerte hudflater for eksempel i ansiktet, i hodebunnen, på brystet/hals og på hendene. Aktiniske keratoser (AK) forekommer oftere med økende alder, med en prevalens fra 10 % i alderen 20-29 år til 75 % i aldersgruppen 80-89 år. Sykdommen forekommer hyppigere hos menn enn hos kvinner (1), hos mennesker med lys hudtype og i land nær ekvator. I Norge er det ca. 16 000 pasienter med aktiniske keratoser, og om lag [REDACTED] av disse er aktuelle for behandling med 5-FU/SA hvert år ifølge Almiralls estimater.

Lesjonene består av små rødlige evt. gulaktige litt tørre og skjellende fortykkelser i huden, fra 1-3 mm opptil et par cm store. De kan være moderat hyperpigmenterte, og overflaten ru og lett øm. De fleste lesjonene er likevel asymptomatiske, men kan ofte representere et kosmetisk problem.

AK kan ses på som en premalign tilstand og har et potensiale til å progrediere til plateepitelkarsinom (SCC). Risiko for å progrediere for en enkel lesjon er rundt 10% (2), men siden pasienter ofte har mange lesjoner medfører dette en signifikant økning i risiko for å utvikle SCC. Til tross for at de fleste tilfeller av AK ikke progredierer til kreft, og så mange som 26 % av tilfellene går spontant tilbake, oppstår likevel i 60 % av alle tilfeller av plateepitelkarsinom fra aktiniske keratoser. Etter at det har oppstått plateepitelkarsinom er risikoen for metastaser estimert til 0,5-3,3 %.

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgrad får betydning for to av kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon (ref [lovdata](#)):

Kriterium 1 – Alvorlighet: Legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom.

Aktiniske keratoser er i seg selv ikke en alvorlig tilstand. Behandling begrunnes ut fra a) tendens til å progrediere til plateepitelkarsinom og b) kosmetiske hensyn. Hovedgrunnen for å velge å behandle AK er potensialet, selv om det er lavt, for overgang til SCC.

*Når en klinisk vurdering av risiko tilsier at lesjonene bør behandles på grunn av at antall/utseende gir grunn til bekymring for overgang til SCC, vurderer Legemiddelverket at aktiniske keratoser tilfredsstiller det faglige kriterier med hensyn til alvorlighet.*

Kriterium 4 – Kostnadseffektivitet: Kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Dette kriteriet får kun betydning dersom et legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Almirall har levert inn en analyse som presenteres som kostnadsminimeringsanalyse. Det forutsettes lik effekt mellom legemidlene som sammenlignes, og samtidig at legemidlet som vurderes ikke har høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har på bakgrunn av dette ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

## 1.4 BEHANDLING AV AKTINISKE KERATOSER

Behandling av aktiniske keratoser har som mål å stanse sykdomsutviklingen og forhindre utvikling til hudkreft. Det kan dessuten være ønskelig å behandle tilstanden av kosmetiske grunner. Lidelsen skyldes langvarig eksponering for sol, og lesjonene er uttrykk for skader i huden som har oppstått over et langt tidsrom. Det er å forvente at nye lesjoner vil komme til syne over tid, da de underliggende skadene er kroniske.

*Aktiniske keratoser kan medføre risiko for gjentatt behandling over en lang periode. Kriteriet med hensyn til langvarighet anses å være oppfylt.*

### 1.4.1 Behandling med 5-Fluorouracil/Salisylsyre

- *Indikasjon*

5-FU/SA er indisert for topisk behandling av lett følbare og/eller moderat tykke hyperkeratotiske aktiniske keratoser (grad I/II) hos immunokompetente voksne pasienter.

Grad I/II intensitet basert på 4-punktsskalaen til Olsen et al. (1991), se punkt 5.1 i preparatomtalen og tabell 1.

*Almirall har kun søkt forhåndsgodkjent refusjon for behandling av aktinisk keratose på hode/ansikt.*

Lesjonsintensitet ved aktinisk keratose er gradert i henhold til en 4-punktsskala basert på Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743) (3):

*Tabell 1 Klinisk beskrivelse av intensitetsgradering*

0	ingen	ingen AK-lesjon til stede, verken synlig eller palperbar
I	mild	flate, rosa hudflekker uten tegn på hyperkeratose og erytemi, lett palperbarhet, med AK følt bedre enn sett
II	moderat	moderat rosa til rødaktige papuler og erytematøs plakk med hyperkeratotisk overflate, tykk AK som er lett å se og føle
III	alvorlig	svært tykk og/eller tydelig AK

- **Virkningsmekanisme**  
Virkestoffet fluorouracil (FU) er et cytostatisk middel som har en antimetabolitt-effekt. Den strukturelle likheten av FU med tymin (5-methyluracil) i nukleinsyrer, forhindrer dannelsen og bruken av dette. På den måten hemmes både DNA- og RNA-syntese, noe som kan føre til veksthemning. Salisylsyre har en keratolytisk effekt. Ved å gjøre huden tynnere rundt lesjoner med salisylsyre, kan samme effekt oppnås med en lavere 5-FU konsentrasjon. I tillegg antas det at salisylsyre fører til en aktivering av hudens egen forsvarsmekanisme.
- **Dosering**  
5-FU/SA anbefales for kutan bruk, og påføres områder med aktinisk keratose én gang per dag til lesjonene er helt borte eller i opptil maksimalt 12 uker. Flere områder med aktinisk keratose kan behandles samtidig, og det finnes erfaring med å behandle opp til ti lesjoner samtidig. Det totale området med hud som behandles med 5-FU/SA samtidig, bør ikke overskride 25 cm<sup>2</sup> (5 cm x 5 cm).
- **Bivirkninger**  
Mild til moderat irritasjon og betennelse på påføringsstedet forekom hos de fleste pasienter som ble behandlet med oppløsningen for aktinisk keratose. I tilfelle alvorlige bivirkninger kan frekvensen for behandlingen reduseres. (SPC Actikerall) (4).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ingen nasjonale retningslinjer for behandling av aktiniske keratoser i Norge.

I 2015 publiserte International League of Dermatological Societies en konsensusbasert retningslinje for behandling av aktinisk keratose i samarbeid med European Dermatology Forum (Werner RN, 2015) (5).

I Tabell 2 vises anbefalinger fra en konsensusbasert retningslinje for behandling av pasienter med multiple lesjoner. Dette representerer en vurdering av kvaliteten på studier, effekt og sikkerhet, utført av en gruppe kliniske eksperter basert på «nominal group technique» (Jones J, 1995) (6).

Symbolforklaring:

↑↑ Sterk anbefaling for bruk

↑ Svak anbefaling for bruk

0 Ikke anbefalt

Tabell 2 Anbefaling for pasienter med multiple lesjoner

Intervention	Evidence/reasoning, see chapter (long version/ results report) <sup>1</sup>	Strength of the recommendation	Percentage of agreement
For patients who have multiple AK lesions/field cancerization, we recommend using (†) ...			
0.5% 5-fluorouracil	8.5/4.5	↑↑	≥50*
3.75% imiquimod	8.8/4.8	↑↑	≥90
Ingenol mebutate 0.015% (lesions on the face or scalp) and ingenol mebutate 0.05% (lesions on the trunk or extremities)	8.10/4.10	↑↑	≥50†
ALA-PDT	8.11/4.11	↑↑	≥75
MAL-PDT	8.12/4.12	↑↑	≥75
For patients who have multiple AK lesions/field cancerization, we suggest using (‡) ...			
Cryotherapy (patients with multiple lesions, especially for multiple discrete lesions; not suitable for the treatment of field cancerization)	8.2/4.2	↑	≥90
3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel	8.4/4.4	↑	≥75
5% 5-fluorouracil	8.6/4.6	↑	≥50‡
0.5% 5-fluorouracil + 10% salicylic acid (discrete, hyperkeratotic lesions)§	8.13/4.13	↑	≥90
5% imiquimod	8.9/4.9	↑	≥75
2.5% imiquimod	8.7/4.7	↑	≥75
CO <sub>2</sub> laser and Er:YAG laser	8.3/4.3	↑	≥50¶
We cannot make a recommendation (0) for patients who have multiple AK lesions/field cancerization with respect to ...			
Curettage	8.1/4.1	0	≥90

AK, actinic keratosis; ALA-PDT, 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy; MAL-PDT, methylaminolevulinic acid photodynamic therapy.

\*Experts who did not agree voted for making a weak recommendation (†) for the use of 0.5% 5-fluorouracil in patients with multiple lesions or field cancerization.

†Experts who did not agree voted for making a weak recommendation (‡) for the use of imiquimod in patients with multiple lesions or field cancerization.

‡Experts who did not agree voted for making a strong recommendation (↑↑) for the use of 5% 5-fluorouracil in patients with multiple lesions or field cancerization.

§To become effective, most of the treatments need to penetrate properly into the skin. Penetration can be hindered by strong hyperkeratosis and measures to remove the hyperkeratosis may be necessary. Due to the combination with salicylic acid, this treatment is particularly deemed appropriate for the treatment of discrete hyperkeratotic AK.

¶Experts who did not agree to this recommendation voted for making no recommendation (0) for the use of CO<sub>2</sub> laser or Er:YAG laser in patients with multiple lesions or field cancerization.

<sup>1</sup>The long version of the guidelines is available as online supplement, the results report has been published at JEADV DOI: 10.1111/jdv.13179

I Norge behandles enkeltlesjoner oftest med kryoterapi eller PDT.

Topikale legemidler i bruk ved multiple lesjoner er Aldara (imiquimod) 5 % krem, Zyclara (imiquimod) 3,75 % krem, Picato (ingenolmebutat), Solaraze (diklofenak) 3 % krem og Efudix (fluoracil) 5 % krem. Efudix er kun tilgjengelig på registreringsfritak i Norge, og følger lite i bruk. Basert på tabellen over og salgstall fra Reseptregisteret anser Legemiddelverket Aldara og Picato som de mest relevante komparatorene.

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevante komparatorer for denne metodevurderingen er imiquimod og ingenolmebutat. Disse legemidlene har ikke helt lik indikasjon som 5-FU/SA. I litteratur om aktiniske keratoser skiller det i mindre grad mellom hyperkeratotisk og ikke-hyperkeratotisk eller hypertrofisk og ikke-hypertrofisk. Det vurderes uti fra kriterier brukt i den kliniske (ikke histologiske) gradering (5, 7, 8). Legemiddelverket mener derfor at imiquimod og ingenolmebutat er relevante komparatorer.

#### 1.4.4 Behandling med imiquimod og ingenolmebutat

- Indikasjon

Imiquimod:

Lokalbehandling av utvortes genitale og perianale veneriske vorter (condylomata acuminata) og mindre overflatisk basalcellekreft (sBCC) hos voksne. Klinisk karakteristisk, ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose i ansiktet og hodebunnen, hos immunkompetente voksne når størrelse og antall lesjoner begrenser effektiviteten og/eller akseptbarheten av kryoterapi og når andre lokale behandlingsalternativer er kontraindisert eller uaktuelle.

Ingenolmebutat:

Lokalbehandling av ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose hos voksne.

*Denne rapporten og refusjonsvurderingen omhandler kun aktiniske keratoser på hode/ansikt.*

- Virkningsmekanisme

Imiquimod:

Virkningsmekanismen antas å være induksjon av alfa-interferon og andre cytokiner i huden.

Ingenolmebutat:

Virkningsmekanismen av ingenolmebutat til bruk ved aktinisk keratose (AK) er ikke fullt ut kjent. In vivo- og in vitro-modeller kan tyde på at ingenolmebutat induserer lokal celledød i lesjonene og fremmer en inflammatorisk respons karakterisert ved lokal produksjon av proinflammatoriske cytokiner og chemokiner, samt infiltrering av immunkompetente celler.

- Dosering

Imiquimod:

I Norge er godkjent doseringsregime 3 påføringer per uke i 4 uker. Responsen blir vurdert etter 4 uker uten behandling. Prosedyren kan gjentas med applikasjon ytterligere 3 ganger per uke i 4 uker dersom responsen ikke er fullstendig etter første behandlingssyklus.

Ingenolmebutat:

Ved behandling av AK i ansiktet eller hodebunnen skal ingenolmebutat påføres det affiserte området en gang daglig i 3 dager.

- Bivirkninger

Imiquimod:

Kraftige lokale reaksjoner ses ofte i behandlingsområdet mens behandlingen pågår. Dette kan være rødhet, flassing/avskalling, skorpedannelse, ødem, blemmer, sår dannelse, væsning. Systemiske reaksjoner relatert til immunstimulering og cytokinfrigjøring kan også forekomme.

Ingenolmebutat:

De vanligste rapporterte bivirkningene av ingenolmebutat er lokale hudreaksjoner, inkludert erytem, flassing/avskalling, skorpedannelse, hevelse, blemmer og sår der hvor ingenolmebutat gelen appliseres. Etter påføring vil de fleste pasienter (> 95 %) få en eller flere lokale

hudreaksjoner. Alvorlige lokale hudreaksjoner forekom med en insidens på 29 % i ansiktet og hodebunnen.

Kilder: Preparatomtale for Aldara (9) og Picato (10).

## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

Almirall har sendt inn data fra en fase III studie der man sammenligner langvarig effekt (6 og 12 måneder) av 5-FU/SA med 3% diklofenak gel (Stockfleth, E. et al., 2011) (11). Eksplorative data for langtidsoppfølging kommer fra en studie som følger pasienter i fase III studien i 12 måneder etter behandlingsslutt (Stockfleth, E., Zwingers, T. & Willers, C., 2012) (12). I tillegg har Almirall sendt inn en eksplorativ åpen studie der man sammenligner 5-FU/SA med kryoterapi (Simon, J.-C. et al., 2015) (13).

Almirall har ikke levert et systematisk litteratursøk eller en fullstendig meta-analyse, men henviser til 2 review artikler hvorav bare en inkluderer 5-FU/SA (Stockfleth, E., Sibbring, G.C. & Alarcon, I., 2016) (7). Det er sendt inn en ujustert sammenligning av effektdata for 5-FU/SA mot relevante komparatorer. Innsendt dokumentasjon er nærmere diskutert i Legemiddelverkets vurdering under.

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3: Oversikt over innsendt dokumentasjon fra Actikeralls utviklingsprogram

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
Stockfleth 2011	470 patients with 4–10 AK lesions each (grade I or II) on the face/forehead or bald scalp	Topical low-dose 5-FU /SA once daily, its vehicle or diclofenac HA twice daily for a maximum of 12 weeks	3% Diclofenac	Histological clearance rate of one predefined lesion	Improvement of treated lesions, tolerability and safety	Application-site disorders (mainly burning and inflammation) were more frequent with low-dose 5-FU/SA but mainly of mild to moderate intensity
Stockfleth 2012	Follow up on the phase III trial 397 of 470 patients	none	3% Diclofenac	Patients' assessments were evaluated at 6 weeks, EOT, post-treatment (PT) visit, 6 and 12 months	Patients compliance PROs	Local side effects (inflammation and burning) were more common with 0.5% FU/SA but in general did not lead to discontinuation of therapy
Simon 2015	patients with moderate/severe (grade II/III) hyperkeratotic AKs; 66 patients, 33 per arm	0.5% 5-FU/SA applied the solution once daily for 6 weeks to each target lesion and approximately 0.5 cm of the surrounding area to treat subclinical AK areas.	Cryosurgery received one treatment on Day 1; repeated after 3 weeks if considered necessary	Percentage of patients with histological clearance of a predefined target lesion at 8 weeks after completion of the 6-week 0.5% 5-FU/SA treatment or 14 weeks after first cryosurgery or, if performed, 11 weeks after the second cryosurgery	lesion counts, lesion response at each study visit, AK clearance rate at Day 98 [complete and partial (> 75%), determined by clinical evaluation], the physicians' global assessment, cosmetic outcome and patients' assessment of clinical improvement	Drug-related adverse events (AEs), including local skin reactions considered 'severe' by the investigator, were reported in 24.2% of 0.5% 5-FU/SA and 6.1% of cryosurgery patients. All drug-related AEs were skin reactions

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



Stockfleth 2011 er hoveddokumentasjonen som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket er enig i at denne er mest relevant mht refusjonssøknaden.

**Pågående studier**

Legemiddelverket har ikke blitt opplyst om at det finnes noen pågående studier, og har heller ikke identifisert noen selv.

**Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Bruk av ikke-justerte naive sammenligninger av studier anses som lite robust dokumentasjon av effekt, siden ulikheter mellom studier er kjent og har stor betydning for absolutt effektmåling. Legemiddelverket er derfor svært kritisk til bruk av ujusterte effektdata.

Legemiddelverket er imidlertid kjent med problematikken knyttet til den store heterogeniteten i studier (inklusions/eksklusjonskriterier, primære endepunkt, oppfølgingslengde, etc) som er publisert i forbindelse med aktiniske keratoser, og problemer dette medfører vedrørende å utføre gode meta-analyser. Siden 5-FU/SA er et relativt nytt kombinasjonspreparat har det heller ikke blitt systematisk undersøkt i publiserte meta-analyser.

*Den innsendte dokumentasjonen aksepteres som beslutningsgrunnlag.*

## 3 PICO<sup>1</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJONEN

#### Norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjon i studien tilsvarer den relevante norske pasientpopulasjonen.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

5-FU/SA er indisert for topisk behandling av lett følbare og/eller moderat tykke hyperkeratotiske aktiniske keratoser (grad I/II) hos immunokompetente voksne pasienter.

Pasienter i den pivotale studien hadde 4-10 lesjoner på hode, ansikt eller hodebunn, grad I eller II. Lesjonene hadde en diameter på 0.5 -1.5 cm og behandlet område var 25 cm<sup>2</sup> (med en 5 mm grense til omkringliggende område).

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anser det som vanskelig å skille mellom hyperkeratotisk og ikke-hyperkeratotisk, samt hypertrofisk og ikke-hypertrofiske aktiniske keratoser. Det er vanskelig å finne studier som direkte gjenspeiler den norske pasientpopulasjonen, da de inkluderer i større eller mindre grad pasienter som ikke helt tilsvarer indikasjonsordlyden. Pasientkarakteristika fra Stockfleth 2011 vurderes imidlertid som et relevant utgangspunkt for omsøkt pasientpopulasjon. Almirall søker om refusjon for bare ansikt og hodebunn.

*Legemiddelverket aksepterer den innsendte dokumentasjonen for pasientpopulasjonen.*

### 3.2 INTERVENSJON

#### Norsk klinisk praksis

Fluorouracil er i mindre grad i bruk som 5 % krem, da behandlingen kan føre til bivirkninger som fører til at pasienter ikke tåler behandling over lengre tid. 5-FU/SA er en kombinasjon av fluorouracil 0,5 % med salisylsyre som gjør at samme effekt kan oppnås med en betydelig lavere konsentrasjon av fluorouracil.

Doseringen av 5-FU/SA i den kliniske dokumentasjonen er konsistent med godkjent preparatomtale og klinisk praksis.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

**Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Effektdata kommer fra studien der man direkte sammenligner 5-FU/SA med diklofenak 3 % gel (Solaraze). 5-FU/SA blir applisert 1 gang per dag ved bruk av en liten pensel. Behandling fortsettes enten til komplett respons eller i maksimalt 12 uker.

**Legemiddelverkets vurdering**

*Legemiddelverket aksepterer 5 mg 5-FU/SA en gang daglig som relevant intervensjon.*

### 3.3 KOMPARATOR

**Norsk klinisk praksis**

Behandlingsalternativer for den aktuelle pasientpopulasjonen i dag er:

- Imiquimod (Aldara/Zyclara), har forhåndsgodkjent refusjon
- Ingenolmebutat (Picato), har forhåndsgodkjent refusjon
- 5-FU 5 % (Efudix), uregistrert, har ikke refusjon
- Diklofenak (Solaraze), har ikke refusjon

Salgstall fra Reseptregisteret viser at imiquimod og ingenolmebutat er brukt i mye større grad enn andre topikale midler. Bruk av ingenolmebutat har økt, mens bruk av imiquimod har vært relativt stabil de siste 5 årene. Bruk av diklofenak viser en negativ trend, mens bruk av 5-FU er stabilt lav.

**Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

I den innsendte pivotale studien er diklofenak 3 % gel brukt som komparator. Det finnes ikke direkte sammenlignende studier eller justerte indirekte sammenligninger av 5-FU/SA og de andre aktuelle behandlingalternativene. Almirall viser til at utføring av gode kvalitative metaanalyser er vanskelig for en sykdom der pasientpopulasjonene ofte er veldig heterogene, og multiple endepunkter med forskjellige definisjoner er i bruk. Almirall har laget en forenklet analyse for å hevde effektivitet for 5-FU/SA vs. imiquimod og ingenolmebutat. Det er brukt data for 5-FU/SA versus diklofenak 3% gel fra en studie der man sammenligner disse direkte, data fra Legemiddelverkets metodevurdering for imiquimod og ingenolmebutat og eksterne data for diklofenak 3 % gel.

**Legemiddelverkets vurdering**

Almirall har presentert en analyse der 5-FU/SA sammenlignes med alle relevante topikale behandlingalternativer. Mangel på direkte studiedata for å sammenligne 5-FU/SA med de mest relevante komparatorerne imiquimod og ingenolmebutat anses som en stor svakhet ved søknaden. Almirall har brukt ujusterte effektdata publisert i refusjonsrapporten for Picato for imiquimod og ingenolmebutat og ujusterte data for imiquimod fra refusjonsrapporten for Aldara.

Legemiddelverket er kritisk til bruk av ujusterte data siden det kan føre til effektforskjeller som ikke er et resultat av en kausal forskjell i effektivitet av behandling, men et resultat av ulikheter i studiekarakteristika.

Legemiddelverket kunne imidlertid ikke identifisere aktuell dokumentasjon fra publisert litteratur som støtter at 5-FU/SA er mindre effektiv enn komparatorerne.

*Legemiddelverket godtar bruk av imiquimod og ingenolmebutat som komparatorer.*

### 3.4 UTFALLSMÅL

#### 3.4.1 Effekt og bivirkninger

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

Respons og residiv er et viktige utfallsmål for behandlingseffekt, og er inkludert i Tabell 4:

*Tabell 4 Responsrater og recurrence rate*

	Complete clearance (%)		Active- placebo (absolute difference)	Recurrence rate (M12) (%)	Source
	Active substance	Placebo		Active substance	
Actikerall	55.40%	15.10%	40.30%	32.70%	SmPC and assesment report (published Stockfleth 2011)(11). Recurrence rate is published by Stockfleth et al 2015 (7)
Solaraze	47.00%	19.00%	28.00%	34.70%	Wolf 2001 (clearance) (14). Data on recurrence is available in the publication by Stockfleth (2015)
Picato	37.00%	2.20%	34.80%	53.90%	Norwegian Medicines Agency. Report for Picato (2014). (15) PEP005-16 study
Zyclara	35.60%	6.30%	29.30%	59.50%	Norwegian Medicines Agency. Report Zyclara (GW01-0702+GW01-0704). 2014 (16)
Aldara	NA	NA	45.60%	23.21%	Norwegian Medicines Agency. Report Aldara. 2010. (17) (response rate (placebo adjusted) after 2nd treatment) and recurrence 12 month. Data used in HE analysis

Almirall har valgt å bruke effekttall for diklofenak 3% gel fra Wolf 2001 istedenfor å bruke resultater fra Stockfleth studien. I Stockfleth 2011 konkluderer man med at 5-FU/SA er statistisk signifikant bedre enn diklofenak 3% gel. Legemiddelverket er kritisk til effekttallene fra Wolf 2001 for diklofenak 3% gel, og anser dette effektestimatet som for høyt. I tillegg er det stor heterogenitet i effekt i placebo-armen i de ulike studiene, og bruk av absolutt forskjell (korrigert for placebo) i videre analyser hadde vært foretrukket. Legemiddelverket har valgt å ikke vise resultater ved bruk av disse tallene siden hovedkonklusjonen ikke endres.

Der er også stor usikkerhet rundt residiv rate, siden rapportering av disse er delvis ufullstendig i forskjellige studier og definisjonene som er brukt ikke alltid er sammenlignbare.

Bivirkninger rapportert for 5-FU/SA i henhold til MedDRA-organklasser systemet er listet opp nedenfor. Frekvensene er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

<b>Organklasser system</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkning</b>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet.	Svært vanlige	På påføringsstedet: erytemi, betennelse, irritasjon (inkludert brenning), smerter, pruritus
	Vanlige	På påføringsstedet: blødning, erosjon, sårskorpe
	Mindre vanlige	På påføringsstedet: ødem, sår, dermatitt
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Hudeksfoliering
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tørre øyne, øyepruritus, økt lakrimas

Bivirkningsprofilene av de mest brukte behandlingsalternativer er veldig heterogene, og det er derfor vanskelig å sammenligne disse. Studiene er karakterisert av inkonsistens i rapportering, og ved manglende kvalitet på dokumentasjonen er en analyse derfor lite hensiktsmessig.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som tilstrekkelig til å konkludere med at det er liten sannsynlighet for at 5-FU/SA er signifikant mindre effektiv enn de mest brukte komparatorene.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes 5-FU/SA med imiquimod og ingenolmebutat. I analysen inngår kun en sammenligning av legemiddelkostnader. Det forutsettes at 5-FU/SA ikke har dårligere effekt enn imiquimod og ingenolmebutat og at belastning av bivirkninger er tilsvarende.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Firma har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse.

#### Legemiddelverkets vurdering

*Legemiddelverket har ikke nok dokumentasjon til å anslå om det er effektivitet mellom 5-FU/SA og imiquimod/ingenolmebutat, og kan derfor ikke godta bruk av en kostnadsminimeringsanalyse. Vi mener imidlertid at 5-FU/SA sannsynligvis ikke har dårligere effekt enn komparator, og vi vil derfor vurdere kostnadseffektiviteten av 5-FU/SA ved å sammenligne legemiddelkostnadene med komparator.*

#### 4.1.1 Kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

Kostnad per behandling (ca 4 uker) for de aktuelle legemidlene er som vist i Tabell 5:

Tabell 5 Kostnad per behandling (AUP ekskl mva)

Product	Strength	Cost per treatment course (PSP excl VAT)
Actikerall	5 mg/100 mg	468,80
Solaraze	3%	784,40
Picato	150 mg	790,56
Zyclara	3,75%	1064,64
Aldara	5%	1147,68

#### Legemiddelverkets vurdering

I sammenligningen av kostnad per lesjonsfrie pasient er det brukt data fra den ujusterte sammenligningen. Legemiddelverket har i sin vurdering tatt utgangspunkt i sammenligningen av kostnadene per behandling i Tabell 5. For Aldara og Zyclara kan forutsetningen om behandling på 4 uker være noe upresis. I refusjonssøknaden for Actikerall oppgis det at gjennomsnittlig behandling er 1,67 kurer for Aldara og Zyclara. Prisen for Aldara kan derfor være noe overestimert, mens prisen for Zyclara kan være noe underestimert.

## **4.2 RESULTATER**

### **4.2.1 Firmaets hovedanalyse**

Ved sammenligning av kostnadene i Tabell 5 er resultatet som følger:

Kostnad per behandling gir en kostnadsbesparelse på 679 NOK ved bruk av 5-FU/SA fremfor imiquimod, og en kostnadsbesparelse på 322 NOK ved bruk av 5-FU/SA fremfor ingenolmebutat.

### **4.2.2 Legemiddelverkets analyse**

Legemiddelverket mener at kostnader per behandling i Tabell 5 er det beste grunnlaget for kostnadssammenligningen, og har derfor ikke gjennomført egne analyser.

## **4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET**

Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektiviteten av 5-FU/SA sammenlignet med imiquimod og ingenolmebutat i behandling av pasienter med aktinisk keratose på hode/ansikt kun basert på legemiddelkostnader. Andre kostnader har blitt vurdert som like for de relevante legemidlene, og har minimal påvirkning på analysen.

I hovedanalysen har 5-FU/SA ikke dårligere effekt/bivirkningsprofil enn imiquimod og ingenolmebutat, samtidig som det er kostnadsbesparende med dagens legemiddelpriser.

*Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at 5-FU/SA er en kostnadseffektiv behandling av aktinisk keratose på hode/ansikt.*

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring er basert på antagelsen om at preparatet får refusjon. En ser derfor på to scenarier:

- A) Preparatet får innvilget refusjon
- B) Preparatet får ikke innvilget refusjon/ metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Actikerall i de første fem årene dersom legemidlet refunderes er presentert i tabell 6. Dersom Actikerall ikke får forhåndsgodkjent refusjon er antall pasienter som anslått i tabell 7.

Tabell 6: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Actikerall over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet refunderes. Kilde: Almirall

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Actikerall	■	■	■	■	■
Komparatorer	■	■	■	■	■
Totalt antall pasienter	■	■	■	■	■

Tabell 7: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Actikerall den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE refunderes. Kilde: Almirall

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Actikerall	■	■	■	■	■
Komparatorer	■	■	■	■	■
Totalt antall pasienter	■	■	■	■	■

Data fra Reseptregisteret viser at 13 814 pasienter ble behandlet med topikale legemidler i 2015. Imidlertid er det usikkert om alle disse pasientene ble behandlet for aktinisk keratose på hode/ansikt. Det er derfor antatt at ■ pasienter blir behandlet med et topisk legemiddel for aktinisk keratose på hode/ansikt i år 1. Det er antatt at totalt antall pasienter vil øke med ■ per år. Det er antatt at Actikerall vil erstatte Picato og Aldara med en ■ fordeling.



## 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

AUP inkl mva for Actikerall er 586 NOK. AUP inkl mva for Aldara og Picato er henholdsvis 1434,60 NOK og 988,20 NOK. Hvis vi antar en [REDACTED] fordeling for Aldara og Picato er AUP inkl mva [REDACTED] NOK.

Almirall har lagt til grunn en viss økning i forekomst av aktinisk keratose på hode/ansikt, men antar at det totale pasientantallet ikke vil øke om Actikerall for innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Dette impliserer at dersom Actikerall får innvilget forhåndsgodkjent refusjon vil markedsandeler tas fra Aldara og Picato. Da indikasjonordlydene ikke er helt overlappende anser imidlertid Legemiddelverket dette som usikkert. Det er mulig at totalt antall pasienter ved innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon vil bli noe høyere.

10 % egenandel trekkes fra i budsjettanalysen.

## 5.3 BUDSJETTVIRKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 8. Tabellen viser virkninger på Folketrygdens legemiddelbudsjett (Almirall sine anslag og markedsandeler).

Tabell 8: Forventet budsjettvirkning av Actikerall ved aktuell indikasjon

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Actikerall får refusjon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Actikerall ikke refundert	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Budsjettvirkning av anbefaling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Budsjettvirkning av anbefaling fratrukket 10 % egenandel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Konklusjon budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Actikerall vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca [REDACTED] NOK inkl mva i det femte budsjettåret, det vil si en innsparing for Folketrygden. Hvis den totale pasientpopulasjonen skulle øke mer enn 5 % pr år, vil innsparingen for Folketrygden øke ytterligere. Med for eksempel 20 % økning vil innsparingen være på ca [REDACTED] NOK. Hvis vi antar at fordelingen Aldara versus Picato ikke er [REDACTED], men [REDACTED] (som tilsvarer fordelingen fra Reseptregisteret for 2011-2015), vil innsparingen være på ca [REDACTED] NOK (gitt en årlig vekst i total pasientpopulasjon på 5 %). Budsjettberegningene er usikre og forenklete, men vi forventer ikke at utgiftene for folketrygden vil overstige bagatellgrensen.

## 6 KONKLUSJON

---

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*  
Når en klinisk vurdering av risiko tilsier at lesjonene bør behandles på grunn av at antall/utseende gir grunn til bekymring for overgang til SCC, vurderer Legemiddelverket at aktinisk keratose tilfredsstillende faglige kriterier med hensyn til alvorlighet.
- *Kriteriet for langvarighet er oppfylt*  
5-FU/SA gis som en kur, men tilstanden som behandles er langvarig. Aktinisk keratose medfører risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*  
Almirall har etter Legemiddelverkets vurdering dokumentert at det er liten sannsynlighet for at 5-FU/SA er mindre effektiv enn de mest brukte topiske behandlinger for aktinisk keratose.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*  
Uansett svakheter som er diskutert i rapport er det sannsynlighetsovervekt for at behandling med 5-FU/SA på hode/ansikt er kostnadseffektivt.

Refusjon innvilges. Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med 5-fluorouracil/salisylsyre (Actikerall) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 27-02-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Anja Schiel  
Marianne Rolstad  
saksutredere

## REFERANSER

---

1. Memon AA, Tomenson J, Bothwell J, Friedmann P. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *British Journal of dermatology*. 2000;142(6):1154-9.
2. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(1):S23-S4.
3. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(5):738-43.
4. Preparatomtale Actikerall. SPC 2016. . 2016.
5. Werner R, Stockfleth E, Connolly S, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. Evidence-and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis—International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum—Short version. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(11):2069-79.
6. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ: British Medical Journal*. 1995;311(7001):376.
7. Stockfleth E, Sibbring GC, Alarcon I. New topical treatment options for actinic keratosis: a systematic review. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(1):17-23.
8. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004415.
9. Preparatomtale Aldara. SPC 2010. 2010.
10. Preparatomtale Picato. SPC 2012. 2012.
11. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *British Journal of Dermatology*. 2011;165(5):1101-8.
12. Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *European Journal of Dermatology*. 2012;22(3):370-4.
13. Simon JC, Dominicus R, Karl L, Rodríguez R, Willers C, Dirschka T. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(5):881-9.
14. Wolf JE, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *International journal of dermatology*. 2001;40(11):709-13.
15. Legemiddelverk S. Refusjonsrapport - Ingenolmebutat (Picato) til behandling av aktiniske keratoser. 2014.
16. Legemiddelverk S. Refusjonsrapport Imiquimod (Zyclara) til behandling av aktiniske keratoser. 2014.
17. Legemiddelverk S. Refusjonsrapport - Aldara (imiquimod) til behandling av aktiniske keratoser. 2010.

## APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.