

Refusjonsrapport – Aldara (imiquimod) til behandling av aktiniske keratoser

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for imiquimod (Aldara) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: 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 (AK) 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.

Denne rapporten og refusjonsvurderingen omhandler kun aktiniske keratoser.

Bakgrunn: AK er solinduserte lesjoner som er svært vanlig hos eldre personer og som i sjeldne tilfeller kan utvikle seg videre til plateepitel karsinom.

Aldara er en krem som blant annet kan brukes til behandling av AK. Det finnes i dag ingen andre legemidler i blåreseptordningen til behandling av AK, men MAL-PDT finansieres via spesialistenes og poliklinikkens takstsystemer. Ved hjelp av en indirekte sammenligning har Meda sammenholdt resultatene fra flere imiquimod studier med en studie av fotodynamisk behandling med metyl aminolevulinat (MAL-PDT). Basert på effektestimaterne fra den indirekte sammenligningen utviklet Meda en legemiddeløkonomisk analyse der imiquimod sammenlignes med MAL-PDT.

Resultat: Legemiddelverket anser at resultater fra de kliniske studier som foreligger, viser at imiquimod 5 % krem har effekt i behandling av aktiniske keratoser. Imiquimod har i følge den indirekte sammenligningen noe dårligere effekt enn MAL-PDT med hensyn til å fjerne lesjoner. Samtidig er imiquimod rimeligere. Den legemiddeløkonomiske analysen viser at MAL-PDT ikke er kostnadseffektivt i forhold til imiquimod. Legemiddelverkets gjennomgang av refusjonssøknaden har avdekket flere elementer i analysen som gjør at vi mener at resultatene er svært usikre. Gitt den forelagte dokumentasjon og Legemiddelverkets egne, konservative beregninger, mener vi likevel at det er sannsynlighetsovervekt for at imiquimod er kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser sammenlignet med MAL-PDT.

Vedtak: Legemiddelverket har vedtatt at imiquimod innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 1. august med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Flere enn 10 behandlingskrevende klinisk karakteristiske, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske aktiniske keratoser (AK) i ansiktet og hodebunnen, hos immunkompetente voksne når størrelse og antall lesjoner begrenser effektiviteten og/eller akseptbarheten av kryoterapi.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
S80	Solar keratosis	54, 136	L57	Actinic keratosis	54, 136
<u>Vilkår:</u>					
54	Behandlingen 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

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	AKTINISKE KERATOSER	4
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	5
4	BEHANDLING MED IMIQUIMOD (ALDARA) VED AK	6
4.1	VALG AV KOMPARATOR I DEN LEGEMIDDELØKONOMISKE ANALYSEN	7
4.1.1	<i>Behandling av aktiniske keratoser med MAL-PDT</i>	7
4.2	INNSENDT DOKUMENTASJON FOR IMIQUIMOD (ALDARA) OG KOMPARATOR (MAL – PDT).....	8
4.2.1	<i>Imiquimod</i>	8
4.2.2	<i>MAL-PDT</i>	10
4.3	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	11
4.3.1	<i>Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe</i>	11
4.3.2	<i>Intervensjon og komparator i forhold til klinisk praksis</i>	12
4.3.3	<i>Resultater (endepunkter)</i>	12
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV IMIQUIMOD (ALDARA)	13
5.1	INNLEDNING	13
5.2	MODELL, METODE OG DATA	13
5.2.1	<i>Perspektiv</i>	13
5.2.2	<i>Pasientpopulasjon</i>	14
5.2.3	<i>Intervensjon</i>	14
5.2.4	<i>Komparator</i>	14
5.2.5	<i>Utfallsmål</i>	14
5.2.6	<i>Analysemodell</i>	14
5.2.7	<i>Effekt, bivirkninger og helsenytt</i>	17
5.2.8	<i>Kostnader</i>	18
5.3	RESULTATER.....	19
5.3.1	<i>Kostnadseffektivitet</i>	19
5.3.2	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	19
5.4	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	21
5.4.1	<i>Relevans av analysen med hensyn til PICO</i>	21
5.4.2	<i>Relevans av analysetype og modellstruktur</i>	21
5.4.3	<i>Effektdata</i>	22
5.4.4	<i>Livskvalitetsdata</i>	23
5.4.5	<i>Kostnadsdata</i>	25
5.4.6	<i>Resultater</i>	26
5.5	LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	26
5.5.1	<i>Worst case scenario – input data</i>	27
5.5.2	<i>Worst case scenario – beregninger</i>	29
6	DISKUSJON	30
6.1	REFUSJONSVERDIGHET IHT. LEGEMIDDEFORSKRIFTEN.....	30
6.2	SPECIALISTVILKÅR.....	31
6.3	VILKÅR OM ANTALL LESJONER	31
7	VIRKNINGER PÅ FOLKETRYGDENS LEGEMIDDELBUDSJETT	32
8	KONKLUSJON	33
9	REFERANSER	34

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Meda AS
Preparat:	Aldara 5 % krem
Virkestoff:	imiquimod
Indikasjon:	Aktiniske keratoser
ATC-nr:	D06B B10
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 16-11-2009
	Saksbehandling startet: 23-11-2009
	Opphold i saksbehandlingen: 44 dager
	Saken behandlet i Blåreseptnemnda: Nei
	Vedtak fattet: 02-07-2010
	Saksbehandlingstid: 177 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Aktiniske keratoser

Aktiniske (eller solare) keratoser er solinduserte lesjoner som forekommer blant lyshudete individer i hudens epidermis på områder som har vært kronisk eksponert for sollys, for eksempel i ansiktet og på håndbaken. Forekomsten øker med økende alder, fra 10 % i aldersgruppen 20-29 år til 75 % hos dem som er 80-89 år (1, 2).

Hudforandringene består av rødlige, litt tørre, skjellende fortykkelser i huden, fra 1-3 mm opptil et par cm store. Aktiniske keratoser kan være assosiert med lokal irritasjon og kløe, men de fleste lesjonene er asymptomatiske. Flekkene kan også representere et kosmetisk problem for pasientene.

Keratosene representerer områder med unormal keratinocyt proliferering og differensiering. AK blir oppfattet som premaligne lesjoner med lavt individuelt potensial for progresjon til invasivt plateepitelkarsinom (spinocellulært carsinom, SCC), og et høyere potensial for spontan tilbakegang. Studier indikerer en høy spontan regresjonsrate i størrelsesorden 15-25 % for AK over en 1-års periode (3, 4) og en lav rate for malign progresjon – mindre en 1 per 1000 AK per år (5). For en pasient med gjennomsnittlig 7,7 aktiniske keratoser, indikerer matematiske modeller en risiko på ca 10 % for at en AK skal progrediere i løpet av en 10-årsperiode (6).

Norske behandlingsretningslinjer for AK eksisterer ikke i dag. Metodebok for Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF (7) anfører at ”hensikten med kontroll av aktiniske keratoser er å påvise eventuelle spinocellulære carcinomer (SCC, plateepitelkarsinom) – sjeldnere behandle. Solare keratoser er meget vanlig blant

eldre. Det er meget få som utvikler seg til spinocellulære carcinomer, og disse viser liten metastaserings tendens”.

Europeiske retningslinjer (8) hevder : ”It is impossible to predict which AK will become thicker or more invasive with a potential for destructive growth and risk for metastases, i.e. develop into metastatic squamous cell carcinomas. AKs should therefore be treated”. Britiske retningslinjer (9): “Clinical judgement should discern which lesions are more likely to represent a risk to the patient’s health, but where the likelihood is low, options should include no therapy or palliation with emollient or keratolytic agent such as low-strength salicylic acid ointment.”

Behandling begrunnes ut fra a) tendens til å progrediere til SCC 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 og kryoterapi ikke kan benyttes, vurderer Legemiddelverket at aktiniske keratoser tilfredsstiller legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet.*

Lidelsen skyldes langvarig eksponering for sol, og lesjonene er uttrykk for skader i huden som er 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 derfor medføre risiko for gjentatt behandling av ulike lesjoner over en lang periode. Kriteriet mht langvarighet i legemiddelforskriftens § 14-3 anses å være oppfylt.*

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Det finnes forskjellige behandlinger for aktiniske keratoser i ansiktet og hodebunnen. De mest vanlige fremgår av tabellen under.

Frysebehandling med flytende nitrogen	Enkel behandling, oftest brukt på enkeltlesjoner hos pasienter der man forventer et akseptabelt kosmetisk resultat. Ikke en akseptabel behandling når store deler av huden eller multiple lesjoner i f.eks ansiktet er involvert
Solaraze (diklofenak) 3 % krem	For overfladiske eller utbredte solare keratoser. Brukes i noen grad. Salget i 2009 var 2508 tuber à 25g (Farmastat). I følge Reseptregisteret benyttet 1701 pasienter Solaraze i 2009.
5-FU 5 % krem	På registreringsfritak i Norge, lite brukt
Metvix-PDT	Fotodynamisk terapi med metyl aminolevulinat (MAL) som fotosensibilisator. Salget i 2009 var 3501 tuber à 2g (Farmastat). Salget er fordelt på flere indikasjoner (AK, BCC, Bowens sykdom)
Aldara	Salg i 2009: 7363 pakninger med 12 poser à 0,25g (Farmastat). Omfatter 4698 pasienter (Reseptregisteret). Fordelt på flere indikasjoner (Genitale og perianale veneriske vorter, AK, BCC)

4 BEHANDLING MED IMIQUIMOD (ALDARA) VED AK

Imiquimod, som tilhører klassen imidazoquinolinaminer, modifierer immunresponsen. Virkningsmekanismen antas å være induksjon av alfa-interferon og andre cytokiner i huden gjennom en agonistisk virkning på toll-like receptor (TLR)-7.

Aldara markedsføres i Norge som 5 % krem med følgende indikasjon:

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 (AK) 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.

Denne rapporten og refusjonsvurderingen gjelder utelukkende aktiniske keratoser.

Godkjent doseringsregime i USA skiller seg fra det som er godkjent i Norge og EU, og det er derfor ikke alle kliniske studier med imiquimod som er relevante for den kliniske bruken i Norge.

I USA blir imiquimod applisert 2 ganger per uke i 16 uker. I Norge er godkjent doseringsregime 3 ganger 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.

Kraftige lokale reaksjoner ses ofte i behandlingsområdet mens behandlingen pågår. Dette kan være rødhet, flasing/avskalling, skorpedannelse, ødem, blemmer, sårdannelse, væsking (10). Systemiske reaksjoner relatert til immunstimulering og cytokinfrigjøring kan også forekomme (11).

Følgende opplysninger er hentet fra preparatomtalen til Aldara(12): Det er blitt observert reduksjon i hemoglobin, hvite blodlegemer, absolutte nøytrofile granulocytter og blodplater i kliniske studier. Disse reduksjonene er vurdert å være uten klinisk betydning hos pasienter med normale hematologiske reserver. Pasienter med reduserte hematologiske reserver er ikke blitt studert i kliniske studier. Det er rapportert om reduksjoner i de hematologiske parameterne som har krevet klinisk intervensjon. Forhøyede leverenzymmer er rapportert etter markedsføring, og sjeldne tilfeller av forverring av autoimmun sykdom er rapportert. Alvorlige hudreaksjoner rapportert etter markedsføring inkluderer erytema multiforme, Steven Johnson-syndrom og kutan lupus erythematosus

Aldara har vist effekt på fjerning av AK lesjoner i den aktuelle pasientgruppen (se pkt 4.2.1) (immunkompetente, med ikke-hyperkeratotiske og ikke-hypertrofiske lesjoner i ansikt og hodebunn), og har også markedsføringstillatelse for denne indikasjonen.

Legemiddelet anses å ha dokumentert effekt på fjerning av lesjoner, og er i samsvar med legemiddelforskriften § 14-3 mht. krav til dokumentasjon.

Den kliniske dokumentasjonen ved aktiniske keratoser er begrenset til effekt i forhold til fjerning av lesjoner og residivrate. Det foreligger ikke dokumentasjon for at behandling med imiquimod reduserer risikoen for utvikling av SCC. Det er påpekt i European Public Assessment Report (EPAR) at det derfor er vanskelig å vurdere den egentlige nytte/risikoeffekten i forhold til andre behandlingsalternativer. Legemiddelverket kjenner ikke til medikamentell behandling av AK som har klinisk dokumentert effekt på risikoreduksjon i forhold til utvikling av SCC.

4.1 Valg av komparator i den legemiddeløkonomiske analysen

Fotodynamisk behandling med metyl aminolevulinat (Metvix, MAL-PDT) er valgt som komparator i den legemiddeløkonomiske analysen. Frysebehandling er den mest benyttede behandlingen av enkeltlesjoner. Imiquimod skal derimot benyttes når frysing ikke er aktuelt, spesielt når antall og utbredelse av lesjonene tilsier at behandling av større felt er nødvendig. MAL-PDT er et alternativ som benyttes ved omtrent samme sykdomsbelastning som imiquimod, mens Solaraze gjerne forsøkes ved tynnere/mindre utviklede lesjoner.

Valg av komparator diskuteres ytterligere i avsnitt 5.4.1

4.1.1 Behandling av aktiniske keratoser med MAL-PDT.

Ved fotodynamisk behandling (PDT) foregår en selektiv destruksjon av atypiske keratinocytter. Behandlingen innebærer påføring av en fotosensibiliserende krem på lesjonene etterfulgt av eksponering med lys av en bestemt bølgelengde, noe som fører til celledød. De patologiske cellene omdanner metylaminolevulinsyre til det fototoksiske stoffet protoporfyrin IX intracellulært. Lysaktivering av akkumulerte porfyriner fører til en fotokjemisk reaksjon og dermed fototoksisitet hos de lyseksponerte målcellene.

Behandlingen krever okklusjonsbehandling med MAL i 3 timer før selve lysbehandlingen. Det oppstår gjerne en nekrose/sårdannelse i løpet av et eller to døgn som tilheler i løpet av 1-4 uker.

Ulike behandlingsregimer er beskrevet i litteraturen. I Norge er følgende doseringsregime godkjent for behandling av aktiniske keratoser: Behandlingen gis én gang. Behandlede lesjoner evalueres etter 3 måneder, og hvis nødvendig gis ny behandling. Dette skiller seg fra regimet som er godkjent i bl.a. USA, der de gis to behandlingsomganger med en ukes mellomrom.

4.2 Innsendt dokumentasjon for imiquimod (Aldara) og komparator (MAL – PDT)

Både for imiquimod og MAL er godkjent doseringsregime ulikt i Europa og enkelte andre land (f.eks USA). Meda har valgt ut de studiene som har riktig doseringsregime.

Det foreligger en rekke studier som undersøker effekten av imiquimod på aktiniske keratoser. Mange av disse er imidlertid utført med behandlingsregime(r) som ikke er godkjent i Europa. Søker har identifisert fire studier der effekten av imiquimod med aktuelt doseringsregime er undersøkt: To dobbeltblinde, randomiserte placebokontrollerte studier (10, 13), en åpen, randomisert studie der imiquimod er sammenlignet med kryoterapi og topikal 5-FU behandling (14), og en åpen studie uten kontrollgruppe (11).

For å identifisere relevante studier for komparator (MAL-PDT), har Meda utført et bredt søk i Medline. Søkestrategi er oppgitt og synes relevant. De fleste treffene ble vurdert som irrelevante pga feil virkestoff, ikke godkjent behandlingsregime, ikke godkjent pasientpopulasjon eller lignende. Søket resulterte i kun én relevant publisert studie (15).

Når det gjelder klinisk effekt med pasientbasert respons som endepunkt, synes det ikke å være relevante studier for MAL-PDT eller imiquimod som er utelatt fra de videre analysene.

4.2.1 Imiquimod

Studie	1473-IMIQ (Jorizzo et al) (13)	1487-IMIQ (Alomar et al) (10)
Design	Dobbeltblind RCT	Dobbeltblind RCT
Pasientpopulasjon	4-8 klinisk typiske, synlige AK lesjoner i ansikt eller på isse. N=246	5-9 AK lesjoner i ansikt eller på isse. N=259
Intervensjon	Imiquimod 5 % krem påført 3x/uke i 4 uker. Klinisk evaluering av behandlingseffekt etter 4 uker uten behandling. Ny behandlingssyklus dersom ikke fri for AK lesjoner.	Imiquimod 5 % krem påført 3x/uke i 4 uker. Histologisk evaluering av behandlingseffekt etter 4 uker uten behandling. Ny behandlingssyklus dersom ikke fri for AK lesjoner.
Komparator	Placebo krem (vehikkel)	Placebo krem (vehikkel)
Utfallsmål	Andel pasienter helt fri for lesjoner i behandlet område, delvis lesjonsfrihet, andel lesjoner som ble fjernet.	Andel pasienter helt fri for lesjoner etter 1 behandlingssyklus og andel pasienter fri for lesjoner etter en eller to behandlingssykluser

Resultat		
Total respons (pasientbasert) etter 1-2 behandlinger ***	Imiquimod: 53,7% (66/123) Placebo: 14,6% (18/123) ***	Imiquimod: 55,0% (71/129) Placebo: 2,3% (3/130) ***
Respons etter 1. behandling ***	Imiquimod: 26,8% (33/123) Placebo: 4,1% (5/123) ***	Imiquimod: 37,2% (48/129) Placebo: 0,77% (1/130) ***
Effekt evaluert etter 12 mnd ***	Imiquimod: 29,2% (36/123) Placebo: 4,9% (6/123) ***	Imiquimod: 44,2% (57/129) Placebo: 2,3% (3/130) ***
Residivrate (12 mnd)	Imiquimod: 39% (23/59) Placebo: 57% (8/14)	Imiquimod: 17,4% (12/69)* Placebo: 0% (0/3)*
Kommentar		*Fra en oppfølgingsstudie (1524-IMI, data on file)

Studie	Stockfeldt (11)	Krawtchenko (14)
Design	Åpen studie, ingen komparator. Pasientserie. N=829	Åpen, randomisert studie. N=75
Pasientpopulasjon	Klinisk typiske AK lesjoner hvor som helst på hodet. Ikke ekskludert hypertrofiske eller hyperkeratotiske lesjoner.	Kaukasiske pasienter med minimum 5 histologisk bekreftede AK lesjoner på hode, hals eller skulderområdet.
Intervensjon	Imiquimod 5 % krem påført 3x/uke i 4 uker. Klinisk evaluering av behandlingseffekt etter 4 uker uten behandling. Ny behandlingssyklus dersom ikke fri for AK lesjoner.	Imiquimod 5 % krem påført 3x/uke i 4 uker. Klinisk evaluering av behandlingseffekt etter 4 uker uten behandling. Ny behandlingssyklus dersom ikke fri for AK lesjoner.
Komparator	ingen	5-FU 5 % krem: påført bid, 4 uker Kryoterapi: -196 °C i 20-40 sekunder. Om nødvendig gjentatt etter 2 uker.
Utfallsmål	Andel pasienter helt fri for lesjoner etter 1 behandlingssyklus og andel pasienter fri for lesjoner etter en eller to behandlingssykluser	Andel pasienter helt fri for klinisk detekterbare lesjoner etter 1 behandlingssyklus og andel pasienter fri for lesjoner etter en eller to behandlingssykluser

Resultat		
Total respons (pasientbasert) etter 1-2 behandlinger ***	Imiquimod: 68,9% (571/829) Ingen komparator ***	Imiquimod: 85% (22/26) 5-FU 5% krem: 96% (23/24) Kryoterapi: 68% (17/25) ***
Respons etter 1. behandling ***	Imiquimod: 40,5% (336/829) Ingen komparator ***	Imiquimod: 22% (5/23) ***
Effekt evaluert etter 12 mnd	Ikke data	Imiquimod: 73% (19/26) 5-FU 5% krem: 54% (13/24) Kryoterapi: 28% (7/25)
Kommentar		

4.2.2 MAL-PDT

Studie	Tarstedt (15)
Design	Åpen, RCT. N=211
Pasientpopulasjon	Klinisk diagnostisert AK (grad I eller II) i ansikt og på isse (gjennomsnitt 1,96 lesjoner/pasient)
Intervensjon	MAL (160 mg/g)-PDT regime I: enkeltbehandling med gjentagelse dersom ufullstendig respons etter 3 mnd
Komparator	MAL (160 mg/g)-PDT regime II: to behandlinger med 1 ukes mellomrom
Utfallsmål	Andel pasienter med fullstendig respons etter en eller to behandlinger
Resultat	
Total respons (pasientbasert) etter 1-2 behandlinger ***	MAL-PDT regime I: 89% MAL-PDT regime II: 80% ***
Respons etter 1. behandling ***	Kun oppgitt som lesjonsbasert respons ***
Effekt evaluert etter 12 mnd	ikke data
Kommentar	

4.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

De identifiserte imiquimod-studiene er av varierende kvalitet. To av studiene er randomiserte, placebokontrollerte studier som også er benyttet som dokumentasjon ved regulatorisk godkjenning av imiquimod for bruk til aktiniske keratoser. En svært liten, åpen studie er innsendt der imiquimod er sammenlignet med kryoterapi og 5-FU krem. I tillegg er en større åpen, ikke-randomisert studie uten komparator (pasientserier) blitt benyttet. Meda har konstruert et sammensatt effektestimert basert på disse fire studiene. De enkelte studiene er ikke vektet mht kvalitet.

Det foreligger ingen studier som sammenligner imiquimod med MAL-PDT behandling direkte. Det er identifisert én relevant MAL studie (15) som sammenligner USA regimet med det europeisk godkjente regimet (se pkt 4.1), men ingen studier med riktig regime der sammenligningsalternativet er placebo eller en annen felles komparator med imiquimod.

4.3.1 Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Indikasjonen til Aldara omfatter AK lesjoner, begrenset til

- lokalisasjon i ansikt- og hodebunnsregionen
- lavgradige lesjoner (ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk)
- størrelse og antall lesjoner begrenser effektiviteten og/eller akseptbarheten av kryoterapi
- andre lokale behandlingsalternativer er kontraindisert eller uaktuelle

Stockfeldt [11] ekskluderer ikke hypertrofiske eller hyperkeratotiske lesjoner, og i studien til Krawtchenko [14] inkluderes pasienter som har lesjoner andre steder enn i ansikt og på hodebunn. *Studiene til Jorizzo (1473-IMIQ) (13) og Alomar (1487-IMIQ) (10) omfatter imidlertid den aktuelle pasientgruppen. Studiene dokumenterer effekten av imiquimod vs. placebo med hensyn til fjerning av lesjoner hos pasienter med aktiniske keratoser. Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen er relevant for omsøkt pasientgruppe.*

I MAL-PDT studien (15) har pasientene 2 lesjoner hver i gjennomsnitt, og vil derfor i stor grad være utenfor indikasjonsområdet til Aldara. MAL-PDT blir heller ikke refundert via takster dersom antall lesjoner er færre enn 10. *Det lave antallet lesjoner blant pasientene i studien medfører at dokumentasjonen har begrenset relevans for omsøkt pasientgruppe. Det foreligger imidlertid så vidt vi vet ikke studier som er mer relevante der riktig behandlingsregime er benyttet.*

4.3.2 *Intervensjon og komparator i forhold til klinisk praksis*

For en del pasienter velger man å behandle de aktiniske keratosene. Imiquimod benyttes i dag til pasienter som ikke kan behandles med kryoterapi, som et alternativ til MAL-PDT.

Intervensjonen og komparator er benyttet i henhold til klinisk praksis i studiene.

Behandling med imiquimod forutsetter at pasientene er svært motiverte. Det er en sammenheng mellom responsen/fjerningshastigheten av lesjonene og intensiteten av de lokale hudreaksjonene (f.eks. erytem) (12). Disse lokale hudreaksjonene kan ha sammenheng med stimulering av den lokale immunresponsen. Den kraftige forverringen som kan oppstå i løpet av behandlingsperioden kan kreve et behandlingsopphold eller være uakseptabel for en del pasienter.

Valg mellom imiquimod og MAL-PDT vil ofte være tilpasset den enkelte pasienten. Det er visse ulemper relatert til MAL-PDT behandling. For pasienten er det tidkrevende, da kremen trenger 3 timers okklusjonstid før lysbehandling. Selve behandlingen tåles godt av de fleste, men noen pasienter får så store smerter at (gjentagelse av) behandlingen ikke er aktuell.

4.3.3 *Resultater (endepunkter)*

Alle de fremlagte studiene har endepunkter knyttet til fjerning av AK lesjoner, uttrykt som

- Andel pasienter som blir helt fri for lesjoner i behandlet område
- Andel lesjoner som forsvinner i behandlet område
- Eventuelt effektmål for andel pasienter som blir delvis fri for lesjoner i behandlet område (75 % respons)
- Sekundært endepunkt i studiene er andel pasienter (evt. lesjoner) som får komplett respons etter 1., hhv. 2. behandlingsyklus.

Ingen av studiene har endepunkter knyttet til utvikling av SCC.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV IMIQUIMOD (ALDARA)

5.1 Innledning

For å demonstrere at imiquimod er kostnadseffektiv behandling av AK har Meda utviklet et beslutningstre. I analysen beregnes forskjellen i kostnader og kvalitetsjusterte leveår (QALY) for behandling med imiquimod sammenlignet med behandling med MAL-PDT. Pasientene følges i et år etter behandlingsstart, og Meda mener dette er tilstrekkelig for å fange alle relevante kostnader og konsekvenser relatert til behandlingen.

I avsnitt 5.2 presenteres den opprinnelige legemiddeløkonomiske analysen til Meda. Etter en gjennomgang av den innsendte analysen var det flere forhold der Legemiddelverket trengte nærmere forklaring fra Meda. Det ble derfor sendt en rekke spørsmål til Meda der de fikk en mulighet til å forklare nærmere. Før Meda sendte svaret ble det avholdt et arbeidsmøte der Legemiddelverket og Meda gikk gjennom spørsmålene sammen. I etterkant av møtet sendte Meda inn sitt skriftlige svar. Noen av spørsmålene gjorde at forutsetninger og input ble endret. Som følge av dette bygger Legemiddelverkets vurdering av kostnadseffektivitet ikke alene på den opprinnelige analysen, men også på nye analyser og svar på Legemiddelverkets spørsmål. Legemiddelverket har også hatt tilgang til modellen og derfor utført en rekke analyser selv som supplement til Meda sine analyser. Noen av disse analysene blir presentert og kommentert under. Legemiddelverket har også hatt kontakt med kliniske eksperter på området.

I søknaden presenteres resultater både for antall pasienter og antall lesjoner. Legemiddelverket anser pasientbasert respons som det mest relevante effektmålet i en analyse av kostnadseffektiviteten. Kostnadene påløper for hver behandlingssyklus pasientene må gjennomgå, slik at andel pasienter med full respons blir et mer relevant mål enn andel lesjoner som responderer på behandlingen. Legemiddelverket fokuserer hovedsaklig på pasientbasert respons i det følgende.

5.2 Modell, metode og data

5.2.1 Perspektiv

Analysen er gjort med helsetjenesteperspektiv. Indirekte kostnader som produksjonstap er ikke tatt med, noe som begrunnes med at de fleste pasientene vil være over pensjonsalder.

5.2.2 *Pasientpopulasjon*

Meda oppgir at analysen er gjort med pasienter med baseline karakteristika som i de kliniske studiene som modellen bygger på. Pasientene har multiple klinisk karakteristiske, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske aktiniske keratoser i ansikt og hodebunn som ikke er aktuelle for behandling med kryoterapi eller andre lokale behandlingsalternativer.

5.2.3 *Intervensjon*

Pasientene behandles med imiquimod 5 % (Aldara). Kremen påføres huden og skal virke i åtte timer. Dette gjentas tre ganger per uke i fire uker. Etter en fire uker behandlingsfri periode blir pasienten vurdert. Dersom han fortsatt har lesjoner, innledes en ny behandlingsperiode.

5.2.4 *Komparator*

Komparator i den legemiddeløkonomiske analysen er fotodynamisk terapi med Metvix (MAL-PDT). Begrunnelsen for valg av komparator er lignende indikasjon for de to medikamentene og at behandling med MAL-PDT er offentlig finansiert i dag.

Behandlingen med MAL-PDT foregår ved at lesjonene som skal behandles først skrapes og deretter påføres en fotosensitiv krem. Kremen virker på huden i tre timer før lesjonene belyses. Etter 12 uker evalueres behandlingen. I de tilfeller der ikke alle lesjoner er borte, blir pasienten behandlet på ny.

5.2.5 *Utfallsmål*

Utfallsmål er kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår.

5.2.6 *Analysemodell*

Meda har konstruert et beslutningstre der pasientene følges i ett år etter behandlingsstart. Dette skal være nok tid til å få med alle relevante kostnader og konsekvenser knyttet til behandlingen.

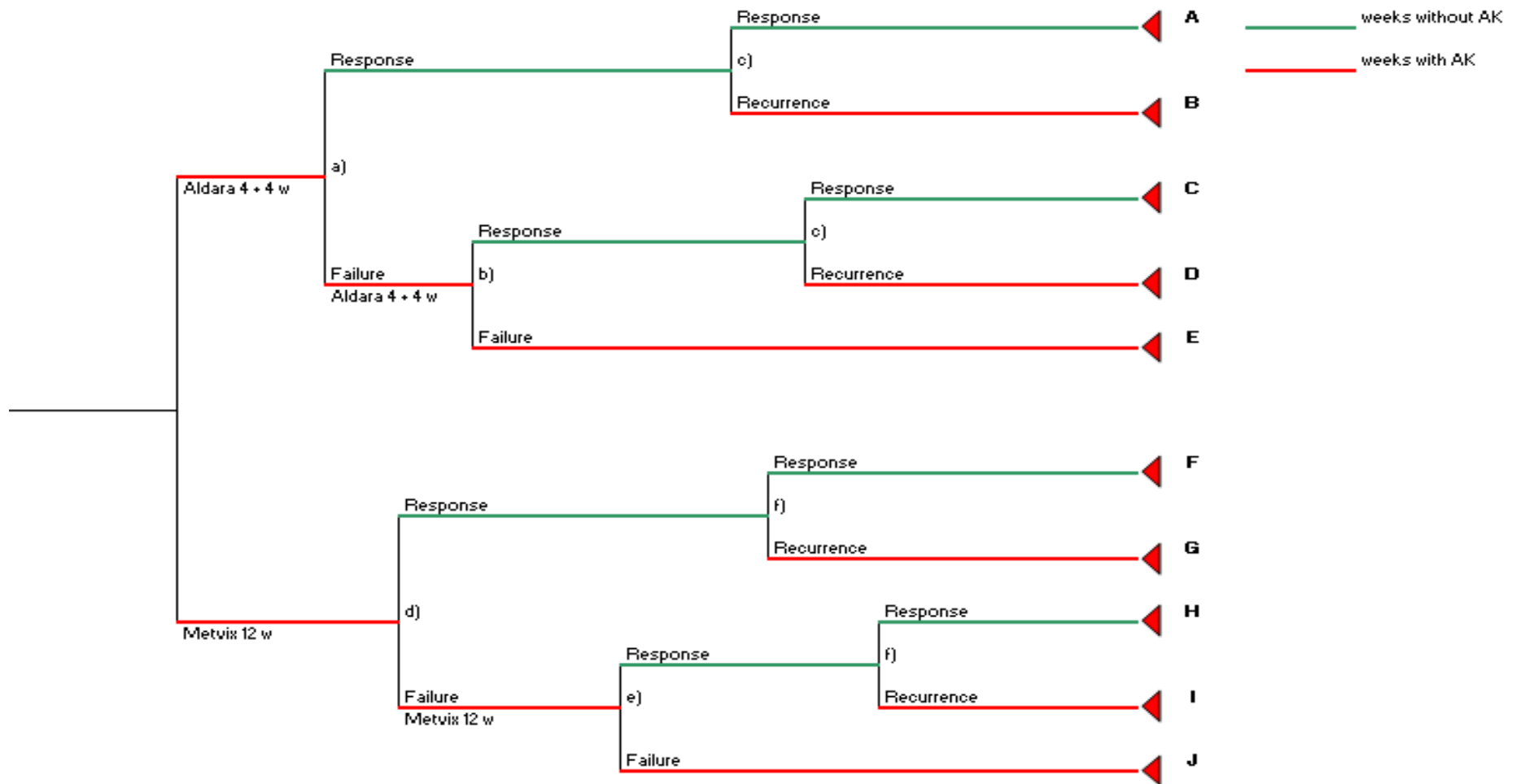
Pasientene påfører imiquimod krem en gang daglig, tre ganger i uken i fire uker. Etter fire behandlingsfrie uker evalueres pasientene så med tanke på respons. Av de som responderer, vil noen forbli friske resten av perioden på 52 uker, mens andre får AK tilbake. Pasientene som ikke responderer i uke 8, vil få en ny runde med behandling i 4 uker og ny evaluering etter uke 16. Pasientene som responderer på behandlingen, vil enten forbli friske resten av perioden eller få AK tilbake midt mellom uke 16 og 52. Pasienter som heller ikke oppnår effekt av behandlingen etter andre runde vil ha AK hele resten av perioden.

I MAL-PDT-armen får pasientene behandling i uke 1 og evalueres i forhold til respons etter uke 12. De som responderer, vil enten forbli friske resten av perioden eller få tilbake lesjonene halvveis mellom uke 12 og 52. Pasientene som ikke har oppnådd respons i uke 12, får en ny runde med MAL-PDT-behandling med ny evaluering etter uke 24. Pasienter som responderer på behandlingen, vil enten forbli friske resten av perioden eller få tilbake lesjonene halvveis mellom uke 24 og 52. Pasienter som heller ikke oppnår effekt av behandlingen etter andre runde, vil ha fortsette å ha AK hele resten av perioden.

Det er gjort to analyser med to ulike effektmål. Den ene med utgangspunkt i komplett respons, altså at alle lesjoner hos en pasient er borte. Den andre med effekt på enkeltlesjoner. Som tidligere nevnt har Legemiddelverket konsentrert seg om analysen med fullstendig respons.

På neste side vises en oversikt over modellens struktur. Oversikten er hentet fra refusjonssøknaden.

2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----



5.2.7 Effekt, bivirkninger og helsenytte

Tabellen under viser responsrater og tilbakefall etter ett år benyttet i basecase i analysen av komplett (pasientbasert) respons. Det finnes ingen kliniske studier som sammenligner imiquimod og MAL-PDT direkte, og verdiene bygger derfor på en indirekte sammenligning av disse to. Medas effektestimater for imiquimod er basert på resultater av to dobbeltblinde, randomiserte, kontrollerte studier der imiquimod sammenlignes med placebo, en åpen, randomisert studie der imiquimod sammenlignes med kryoterapi og topikal 5-FU behandling samt en åpen studie uten kontrollgruppe (10, 11, 13, 14). Effektestimater for MAL-PDT er hentet fra Tarstedt (15). Studiene beskrives nærmere i avsnitt 4.2 og diskuteres i avsnitt 4.3 og 5.4.3.

	Imiquimod	MAL-PDT
Responsrate etter 1. behandling	38,38 %	78,10 %
Responsrate etter 2. behandling	45,60 %	47,80 %
Tilbakefall etter 1 år	23,21 %	44,80 %

Bivirkninger

Både imiquimod og MAL-PDT er forbundet med bivirkninger. Bivirkninger, samt kostnader og livskvalitetstap knyttet til disse er imidlertid ikke en del modellen.

Livskvalitet

I analysen antas det at pasienter med AK opplever et livskvalitetstap sammenlignet med de som ikke har AK. Pasienter uten AK antas å ha perfekt helse med livskvalitet lik 1. For å finne livskvalitetsverdier for de som har AK gjorde Meda et litteratursøk og fant to relevante artikler (16, 17). Disse er brukt som grunnlag for antagelsene om livskvalitet hos AK-pasienter.

Littenberg (17) undersøkte test-retest reliabilitet for en ny, papirbasert variant av standard gamble og sammenlignet med andre papirbaserte måleinstrumenter for livskvalitet. Livskvalitet ble undersøkt hos pasienter med diverse kroniske, stabile hudlidelser. Det ble målt baseline nytteverdi i subgrupper av pasienter med ulike hudlidelser. Gjennomsnittlig baseline nytteverdi varierte mellom subgruppene, men forskjellene var ikke statistisk signifikant. Gjennomsnittlig nytteverdi i gruppa av pasienter som hadde keratoser ble målt til 0,989.

Chen (16) undersøkte livskvalitet ved hjelp av time-trade-off-intervjuer hos 236 personer med 17 ulike hudlidelser. Gjennomsnittlig livskvalitetsverdi for alle pasientene var 0,943 mens de ni pasientene med AK hadde gjennomsnitt på 0,981 (SD 0,056).

Ved å beregne vektet gjennomsnitt av verdiene fra de to studiene, fant Meda en livskvalitetsverdi for AK på 0,986 som benyttes i den legemiddeløkonomiske analysen.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

5.2.8 Kostnader

Den økonomiske analysen er gjort med et helsetjenesteperspektiv, det vil si at alle kostnader (legemiddelkostnader, behandlingskostnader og reisekostnader) som har betydning for helsetjenesten er inkludert. Indirekte kostnader er ikke inkludert, og heller ikke ressursbruk som ikke er relatert til behandlingen, slik som rutinekontroller hos lege, da disse er antatt å være de samme ved begge behandlinger.

For imiquimod er det antatt at 75 % av pasientene vil få behandling hos spesialist og 25 % hos fastlegen. For MAL-PDT er det antatt at 75 % av pasientene vil få behandling hos spesialist og 25 % på poliklinikk. Behandlingskostnadene som er benyttet i analysen er et vektet gjennomsnitt av henholdsvis spesialist og fastlege, og spesialist og poliklinikk.

Det er også beregnet ulike kostnader for første og andre gangs behandling, der andre gang har noe lavere kostnader enn første gang.

Kostnader er beregnet på litt ulike måter for de to behandlingene, noe som skyldes ulike finansieringsmåter. Imiquimod vil med refusjon dekkes av folketrygden, mens MAL-PDT dekkes over spesialistenes og poliklinikkens takstsystemer. For imiquimod er legemiddelkostnaden basert på maks AUP fratrukket merverdiavgift for å reflektere samfunnsperspektiv. Legemiddelkostnaden for MAL-PDT er imidlertid inkludert i analysen som en del av spesialistenes og poliklinikkens takster.

Takstene som er benyttet er i stor grad hentet fra Normaltariffen (18) og ISF (19). Det antas at takstene dekker 50 % og at resten finansieres som basisstøtte.

I tabellen under vises gjennomsnittlige total kostnader, det vil si summen av kostnader for legebesøk, legemiddelkostnader og transport, for behandling med de to legemidlene ved første og andre gangs behandling.

	1. gangs behandling	2. gangs behandling
Imiquimod	2 670,76	1 306,76
MAL-PDT	6 076,00	4 618,00

Selv om prisen på Metvix i analysen kun er inkludert indirekte gjennom taksten, syntes vi likevel det var relevant å vise gjeldende priser for begge legemidler. Tabellen under viser gjeldende priser, hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase 23-05-2010.

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Mengde	AIP	AUP
ALDARA	Krem	5 %	12 stk	526,71	719,7
METVIX	Krem	160 mg/g	2 g	1880,29	2479,4

Prisene kan ikke sammenlignes direkte. En pakke med 12 poser Aldara holder til én behandlingssyklus for én pasient mens tuben med to gram Metvix holder til én til to pasienter.

5.3 Resultater

5.3.1 Kostnadseffektivitet

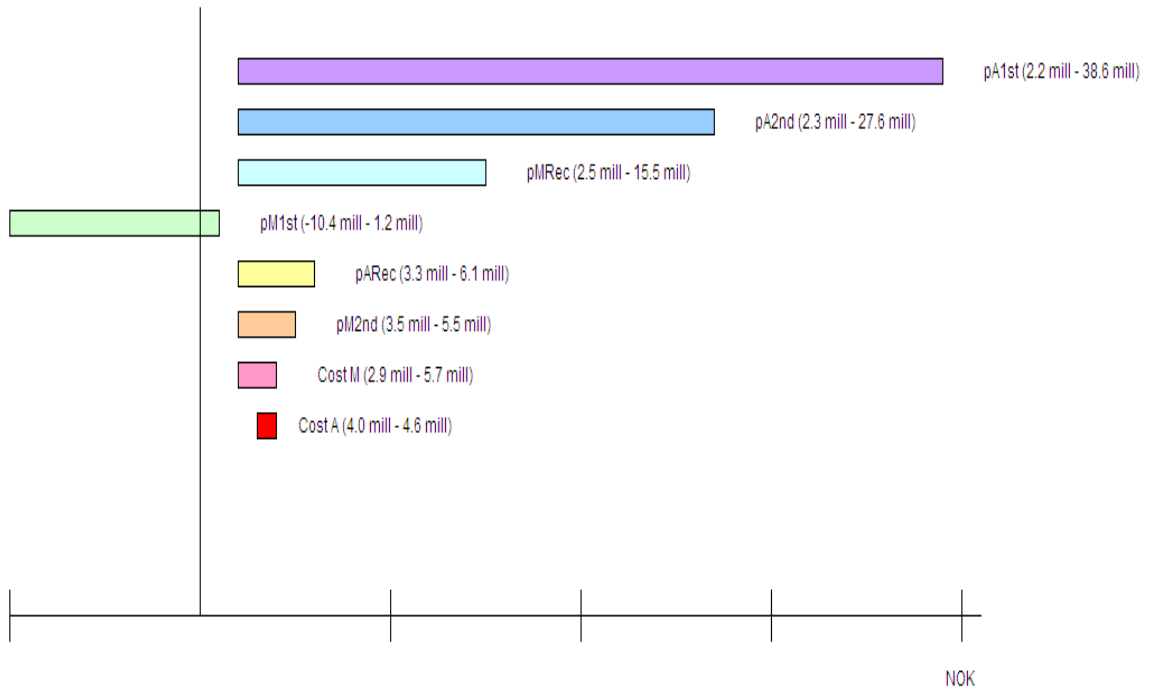
I følge Meda sin analyse er imiquimod et rimeligere alternativ enn MAL-PDT, men det har også noe dårligere effekt. Meda beregner inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER) til å være over 5 millioner kroner per vunnet kvalitetsjustert leveår dersom man velger MAL-PDT fremfor imiquimod, noe som normalt ikke er å regne for kostnadseffektivt. Altså er behandling med imiquimod et kostnadseffektivt alternativ til behandling med MAL-PDT.

	Aldara	MAL-PDT	Differanse
Kostnader	3 376	7 087	3 711
QALYs	0,9924	0,9931	0,0007
ICER			5 205 856

5.3.2 Sensitivitets- og scenarionalyser

Meda har utført sensitivitetsanalyser på responsrater, tilbakefallsrater og kostnader. I sensitivitetsanalyser er en og en variabel variert med +/- 25 %. Resultatene av sensitivitetsanalysene er satt opp i et tornadodiagram som viser at resultatene er særlig sensitive for variasjon i responsrater og tilbakefallsrater. For eksempel vil resultatene variere fra 2,2 til 38,5 millioner per QALY når responsraten for imiquimod ved første behandling varierer med +/- 25 %.

Legemiddelverket bemerker at Meda har ikke gjort sensitivitetsanalyser på livskvalitet. Det oppgis ingen årsak til dette. Legemiddelverket har imidlertid på egenhånd utført enkelte sensitivitetsanalyser av livskvalitet, disse presenteres i avsnitt 5.4.4.



pA1st: Responsrate imiquimod etter første behandling
 pA2nd: Responsrate imiquimod etter andre behandling
 pMRec: Tilbakefallsrate for MAL-PDT etter ett år
 pM1st: Responsrate MAL-PDT etter første behandling
 pARec: Tilbakefallsrate for imiquimod etter ett år
 pM2nd: Responsrate for MAL-PDT etter andre behandling
 CostM: Kostnader MAL-PDT
 CostA: Kostnader imiquimod

I tillegg til enveis sensitivitetsanalysene, ble det også utført enkelte to-veis sensitivitetsanalyser. Her ble både responsrate og tilbakefallsrate justert samtidig. Disse analysene viste blant annet at imiquimod fortsatt var kostnadseffektivt sammenlignet med MAL-PDT selv når responsrate for imiquimod ble redusert med 25 % samtidig som tilbakefallsraten ble økt med 25 %.

5.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

5.4.1 Relevans av analysen med hensyn til PICO¹

Pasientkarakteristika i Medas analyse er hentet fra de kliniske studiene, og pasientene er i henhold til medisinsk godkjent indikasjon aktuelle for behandling med imiquimod.

Pasientene behandles i henhold til europeiske retningslinjer og behandlingsregimer (*intervensjon*), jmf strukturen på modellen.

Komparatoren MAL-PDT er per i dag ikke inkludert i blåreseptordningen, men finansieres gjennom andre ordninger. For disse ordningene stilles det ikke krav til dokumentert kostnadseffektivitet på samme måte som det gjøres i blåreseptordningen. Følgelig vet vi lite om kostnadseffektiviteten av MAL-PDT. Det finnes ikke andre alternativer i blåreseptordningen for behandling av aktiniske keratoser og det har derfor aldri vært etablert noe nivå for kostnadseffektivitet av behandling av AK i blåreseptordningen. Slik sett er kunne man tenke seg at komparator burde vært ingen behandling. Legemiddelverket er imidlertid enig med Meda i at imiquimod vil konkurrere om de samme pasientene som MAL-PDT. Som følge av dette og at MAL-PDT finansieres av det offentlige, mener vi derfor at det er greit at Meda bruker MAL-PDT som komparator.

Utfallsmålet vunne kvalitetsjusterte leveår er anbefalt i Legemiddelverkets gjeldende retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser (20).

Følgelig vurderer Legemiddelverket Medas analyse som relevant med hensyn til pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål.

5.4.2 Relevans av analysetype og modellstruktur

Modellen er konstruert som et beslutningstre i Excel. Legemiddelverket har hatt full tilgang til modellen under saksbehandlingen og dermed anledning til å endre forutsetningene og gjøre egne sensitivitetsanalyser der det har vært relevant. Følgelig oppleves modellen som oversiktlig og transparent.

Strukturen er basert på behandlingsforløpet i henhold til medisinsk godkjent indikasjon for de to behandlingene og følger pasientene i ett år. Legemiddelverket mener at dette er en god løsning så lenge man bare er interessert i livskvalitetsforbedring som følge av å fjerne AK. Et problem er imidlertid at en viktig årsak til å behandle AK er at lesjonene kan utvikle seg til SCC.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Meda ble bedt om å inkludere utvikling av SCC i modellen for å få med alle relevante effekter av behandlingen, og å vurdere om en Markov-modell kunne vært en mer relevant analysetype enn beslutningstre. De påpekte at det ikke finnes tilstrekkelig data til å konstruere en slik modell og at en modell basert på de data som finnes ville være beheftet med så stor usikkerhet at analysen ville bli av svært begrenset verdi.

Som følge av den begrensede dokumentasjonen er Legemiddelverket enig med Meda i at en slik utvidelse av modellen først og fremst ville tilføre mer usikkerhet. Vi mener likevel at det kan diskuteres hvor klinisk relevant modellen er så lenge risiko for kreft ikke er inkludert og at resultatene følgelig vil være av begrenset verdi. En konsekvens av at risikoen for livskvalitetstap er det eneste man behandler i modellen, vil være at livskvalitetstap blir uforholdsmessig viktig fordi man i virkeligheten også behandler risikoen for utvikling av SCC.

Verken imiquimod eller metyl aminolevulinat har dokumentert effekt på utvikling av SCC. Legemiddelverket kjenner heller ikke til annen medikamentell behandling mot AK som har vist risikoreduksjon i forhold til utvikling av SCC. Selv om utvikling fra AK til SCC regnes for å være en kontinuerlig prosess som foregår over tid(21), ser ikke fjerning av AK lesjoner ut til å være et validert surrogatendepunkt for utvikling av SCC. SCC metastaserer i liten grad(5), slik at selv med kunnskap om utvikling av SCC, og estimering av kostnader relatert til for eksempel eksisjonskirurgi, vil det sannsynligvis være urealistisk å få informasjon basert på ”harde endepunkter”.

*Etter en totalvurdering er Legemiddelverket derfor av den oppfatning at fjerning av AK lesjoner kan benyttes som endepunkt i den legemiddeløkonomiske analysen. Implisitt vil det si at vi **antar** at fjerning av AK i et behandlet område/felt reduserer risikoen for utvikling av SCC i like stor grad uavhengig om det behandles med imiquimod eller MAL. Vi er innforstått med at analysen vil kunne få et annet utfall med klinisk dokumentasjon på utvikling av SCC.*

En annen faktor som med fordel kunne vært inkludert i modellen, er bivirkninger, samt livskvalitetstap og kostnader forbundet med dette. Det er dokumentert at en normal, midlertidig effekt av imiquimod er sår i områdene som behandles. Dette vil trolig føre med seg både kostnader i form av ekstra legebesøk, og livskvalitetstap. Legemiddelverket savner en diskusjon av bivirkninger av imiquimod og behov for oppfølging relatert til dette.

5.4.3 Effektdata

Det foreligger som nevnt ingen studier som sammenligner imiquimod med MAL-PDT behandling direkte. Når det ikke finnes effektdata fra en direkte sammenligning, kan en indirekte sammenligning godtas. En slik sammenligning bør derimot gjøres via et felles sammenlikningsalternativ (anker). Manglende justering for en felles komparator gir meget stor usikkerhet i estimatet av effektforskjell. Estimater vil i enda høyere grad være beheftet med systematiske feil knyttet til ulik fordeling av viktige faktorer som vil være ulikt fordelt

mellom de ulike pasientpopulasjonene, f.eks. ulik baseline alvorlighetsgrad av sykdommen, ulikheter i studieprosedyrer eller ulikheter i måling av endepunktet. Søker har konstruert et effekttestimat der enkeltarmer fra de 4 ulike imiquimod studiene er lagt sammen, og deretter sammenlignet med den ene armen i studien til Tarstedt et al (15). Det er ikke justert for felles referanse (da det ikke eksisterer).

Usikkerheten knyttet til den foreliggende ujusterte indirekte sammenligningen er mangelfullt diskutert, og de benyttede verdiene i sensitivitetsanalysene er ikke eksplisitt knyttet opp mot denne usikkerheten.

Legemiddelverket fester ikke lit til effektestimaterne som fremkommer ved den indirekte ujusterte sammenligningen, og den påfølgende legemiddeløkonomiske analysen blir derfor av begrenset verdi. Det kan likevel være relevant å vurdere resultatene ut fra et konstruert "worst case scenario" for å få et bilde av kostnadseffektiviteten til imiquimod i forhold til MAL-PDT, se pkt. 5.5

5.4.4 Livskvalitetsdata

Legemiddelverket ser flere problemer med studiene og måten data er kombinert og brukt i den helseøkonomiske analysen. Samlet sett gjør disse forholdene at Legemiddelverket vurderer livskvalitetsverdiene benyttet i søknaden som svært usikre.

Både Chen (16) og Littenberg (17) inkluderte pasienter med et stort antall ulike diagnoser, og pasientkarakteristika rapporteres samlet for alle de inkluderte pasientene. I begge studier er det kun forhold som alder, kjønn, utdanning og inntekt som rapporteres, i tillegg til hvor mange som hadde de ulike diagnosene, for eksempel AK. Vi har imidlertid ingen informasjon om subgruppene med AK, henholdsvis 16 og 9 pasienter i de to studiene, noe som for øvrig må anses som et lite antall. Antall lesjoner per pasient eller alvorlighet på lesjonene er eksempler på vesentlige forhold som ikke oppgis i studiene. Følgelig vet vi ikke om studiene inkluderte samme type pasienter, eller om de 25 personene er representative for den pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med imiquimod. Det er også verdt å merke seg at formålet med studien til Littenberg var å validere et nytt instrument for måling av livskvalitet, ikke å måle livskvalitet hos pasienter med aktiniske keratoser, noe som kanskje kan være noe av årsaken til de lite detaljerte opplysningene om pasientkarakteristika.

I tillegg til usikkerhet knyttet til hvilke pasientpopulasjoner som er undersøkt, gjør flere forhold at resultatene av de to studiene ikke uten videre kan sammenstilles slik Meda har gjort. I publikasjonen til Littenberg ble for eksempel livskvalitet angitt som en verdi mellom 0 og 1 der 1 tilsvarte perfekt "hudhelse" og 0 tilsvarte død, mens hos Chen (og også i den legemiddeløkonomiske analysen) tilsvarer 1 perfekt helse. Videre ble det benyttet ulike metoder for livskvalitetsmåling i de to studiene, henholdsvis standard gamble i studien til Littenberg og TTO i studien til Chen. Meda har ikke gjort noe for å korrigere for at det er

benyttet ulike metoder. Potensielle problemer ved å benytte ulike metoder og usikkerheten dette fører med seg er heller ikke diskutert i refusjonssøknaden.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med under saksbehandlingen uttalte at for de fleste pasienter har ikke AK innvirkning på livskvalitet. Dette er i samsvar med publikasjonen til Chen(16) der flesteparten av AK-pasientene oppgir en livskvalitet på 1 (median livskvalitet = 1,00). Samtidig var ekspertene opptatt av at AK i noen tilfeller medfører plager som kløe og sår. For noen kan man tenke seg at AK kan være belastende utseendemessig. Dette er plager som igjen kan tenkes å påvirke livskvaliteten, og Legemiddelverket mener derfor det kan være rimelig å anta en viss reduksjon i livskvalitet slik Meda har gjort. Så lenge imiquimod har dårligere effekt på fjerning av lesjoner enn MAL-PDT, vil det i en legemiddeløkonomisk analyse tale til imiquimods fordel at det antatte livskvalitetstapet forbundet med AK er så lite som mulig.

Meda har ikke undersøkt livskvalitetsverdiene i sensitivitetsanalyser, men Legemiddelverket har kjørt modellen med verdiene fra de to studiene hver for seg, med følgende resultater:

	Littenberg	Basecase	Chen
Benyttet livskvalitetsverdi ved AK	0,989	0,986	0,981
Beregnet forskjell kostnader per pasient	3 711	3 711	3 711
Beregnet forskjell i QALYs per pasient	0,0006	0,0007	0,0010
Beregnet kostnad per QALY	6 625 635	5 205 806	3 835 894

Små endringer i livskvalitetstapet får store konsekvenser for resultatene. Med verdien fra Chen, i denne sammenhengen den mest konservative av de to studiene, reduseres for eksempel kostnad per QALY fra omtrent 5,2 til 3,8 millioner kroner. Denne reduksjonen vil ikke alene ha noen som helst konsekvens for konklusjonen av analysen, men viser likevel at resultatene av analysen er svært følsomme for endringer i livskvalitet. Legemiddelverket har valgt å benytte verdien fra studien til Chen i en worst case scenarioanalyse, se kapittel 5.5.

Legemiddelverket innser at det ikke alltid vil være mulig å finne studier som går akkurat på den pasientpopulasjonen man ønsker seg. Det er likevel en stor svakhet ved refusjonssøknaden at Meda har benyttet studiene de fant uten at de verken har diskutert styrker og svakheter ved disse og måten de blir brukt på, eller undersøkt usikkerheten i sensitivitetsanalyser. Til tross for den lave kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget, godtar Legemiddelverket likevel disse livskvalitetsverdiene da heller ikke vi har vært i stand til å finne andre verdier som er av bedre kvalitet eller bedre egnet. De benyttede verdiene er dessuten tilsynelatende relativt konservative i denne sammenheng.

5.4.5 *Kostnadsdata*

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnaden for behandling med imiquimod er basert på priser hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase, fratrukket merverdiavgift. Det antas at pasientene bruker en pose med imiquimod til hver applikasjon, tre ganger per uke i fire uker, og en pakke med 12 poser holder dermed til én behandlingssyklus (fire uker med behandling). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mente dette er en konservativ antagelse fordi en pose som regel inneholder mer enn nok krem til en påføring, og mange pasienter sparer resten av posen til neste gang. Hver pasient må uansett kjøpe en hel eske med 12 poser, så i praksis får dette sannsynligvis liten betydning for kostnadseffektiviteten.

I følge klinikere brukes en tube Metvix ofte til mer enn en pasient. I den legemiddeløkonomiske analysen er det benyttet takster som estimat på kostnaden for behandling med MAL-PDT som også dekker legemiddelkostnader. Fordi den samme taksten benyttes uansett, vil ikke antall pasienter per tube ha noe å si for kostnadseffektiviteten i denne analysen. I praksis vil imidlertid flere personer per tube bety at imiquimod er mindre kostnadseffektivt sammenlignet med MAL-PDT enn i base case. Meda har utført sensitivitetsanalyser der totalkostnadene for hver av de to behandlingene hver for seg varieres med +/- 25 %. Kostnad per QALY varierer da mellom 2,9 og 5,7 millioner, noe som ikke under noen omstendighet kan omtales som kostnadseffektivt. Dette viser at, alt annet likt, skal det store reduksjoner til i MAL-PDT-taksten før det er å regne for kostnadseffektivt sammenlignet med imiquimod.

Spesialist- vs fastlegeforskrivning

Meda antar i sin analyse at behandling kan startes av både av spesialister i hudsykdommer og av fastlege. Kostnadene ved de to alternativene er noe ulike, generelt er oppstart hos spesialist beregnet til å være noe dyrere enn oppstart hos fastlege. Dette skyldes først og fremst at det er nødvendig med et ekstra legebesøk om pasienten må henvises til spesialist. Det antas en fordeling mellom spesialist og fastlege på henholdsvis 75 % vs 25 %. Det oppgis ingen begrunnelse for denne antagelsen.

En aktuell problemstilling i refusjonsvurderingen av imiquimod er om det skal stilles krav til spesialistvurdering for at imiquimod skal refunderes, altså 100 % spesialistforskrivning. Analyser utført av Legemiddelverket viser imidlertid at det har liten innvirkning på resultatet om man antar at all forskrivning gjøres av spesialist, nærmere bestemt synker kostnad per QALY til i underkant av 5 millioner. Reisekostnader er inkludert, men man kan kanskje tenke seg et noe høyere nivå på disse om pasientene må til spesialist enn om de skal til fastlegen. En doubling av reisekostnadene for spesialistbesøk har imidlertid kun marginal betydning for resultatene av analysen.

Antall legebeseøk

Det er gjort antagelser om antall legebeseøk som må påregnes i forbindelse med de ulike behandlingene. Det oppgis ingen kilde for antagelsene. For imiquimod antas det tre legebeseøk mens det for MAL-PDT antas fire. Behandling med imiquimod foregår over en periode på fire uker der pasienten må smøre tre ganger i uken. En konsekvens av en effektiv behandling er skjæmmende sår i områdene som behandles. Ekspertene Legemiddelverket var i kontakt med under saksbehandlingen understreket nødvendigheten av oppfølging av pasientene i denne perioden for at de ikke skulle avslutte behandlingen på egenhånd eller ikke følge anvisningene. Legemiddelverket er derfor ikke enig i antagelsen om at det er tilstrekkelig med tre legebeseøk for imiquimod-pasientene ved førstegangs behandling, men mener at det riktige vil være å påregne at en viss andel av pasientene er inne til vurdering i løpet av behandlingsperioden. Dersom man i tillegg til 100 % spesialistforskrivning antar ett ekstra legebeseøk i løpet av perioden for samtlige pasienter som behandles med imiquimod, synker kostnad per QALY til 3,8 millioner kroner for MAL-PDT. Disse antagelsene er også tatt med i Legemiddelverkets worst case analyse, se avsnitt 5.5.2.

Vi har påpekt enkelte forhold der vi er uenige i antagelsene om ressursbruk og kostnader, med antall legebeseøk som det viktigste. Det anses som negativt at kilder og begrunnelser for antagelsene i mange tilfeller er mangelfulle eller fraværende. Generelt mener imidlertid Legemiddelverket at det fremgår tydelig hvilke antagelser som er gjort og antagelsene virker stort sett både troverdige og konservative.

5.4.6 Resultater

I følge Medas analyse er imiquimod klart kostnadseffektivt sammenlignet med MAL-PDT. Diskusjonen over har imidlertid vist at det er stor usikkerhet knyttet til enkelte parametre i analysen. Følgelig blir også den samlede usikkerheten for analysen betydelig.

Usikkerheten omtales generelt svært lite i søknaden, men er til en viss grad undersøkt i sensitivitetsanalyser der parametrene endres +/- 25 %. Det oppgis ingen begrunnelse verken for hvilke parametre som er undersøkt eller for valg av verdier i sensitivitetsanalysene.

For ytterligere å belyse usikkerheten, har Legemiddelverket supplert med flere enveis sensitivitetsanalyser der det har vært ansett som nødvendig. I tillegg har vi utført en worst case analyse som presenteres i neste avsnitt.

5.5 Legemiddelverkets egne beregninger

I det følgende presenteres en worst case analyse av kostnadseffektiviteten til imiquimod vs. MAL-PDT. Legemiddelverket har konsekvent valgt konservative verdier blant publisert materiale, og innenfor et spektrum av plausible antagelser, valgt verdier som er i disfavør av imiquimod.

5.5.1 Worst case scenario – input data

Aldara - effektdata

Av de innsendte sammenligningene har Legemiddelverket valgt å legge vekt på kun de mest pålitelige studiene for imiquimod, de to RCT vs. placebo. To åpne studier er utelatt. De utelatte studiene har oppgitt høyere effekt av imiquimod, og har vært drivende for det sammensatte effektestimateret i den opprinnelige analysen (se tabell i pkt 4.2.1).

Effektestimaterene for total pasientbasert respons, respons etter hhv 1. og 2. behandlingssyklus og 12 mnd residivrate er derfor hentet fra 1473-IMIQ og 1487-IMIQ og oppfølgingsstudiene til disse.

Aldara - Total respons	53,7 % (66/123)	[1473-IMIQ]
	55,0 % (71/129)	[1487-IMIQ]
Respons 1. behandlingssyklus	26,8% (33/123)	[1473-IMIQ]
	37,2% (48/129)	[1487-IMIQ]
Respons 2. behandlingssyklus	36,7% (33/90)	[1473-IMIQ]
	28,4% (23/81)	[1487-IMIQ]
Residivrate	39,0 % (23/59)	[1473-IMIQ, 1518-IMIQ]
	17,4 % (12/69)	[1487-IMIQ, 1524-IMIQ]

Aldara	Input data
Respons 1. behandlingssyklus	32,14 %
Respons 2. behandlingssyklus	32,75 %
Residivrate	27,34 %

MAL-PDT - effektdata

Som komparator foreligger kun den ene armen i studien til Tarstedt et al (15), der metyl aminolevulinat (Metvix) er gitt ved relevant regime (EMEA) til behandling av AK. Pasientene i denne studien hadde i gjennomsnitt 2 lesjoner hver, mens pasientene i imiquimod studiene hadde henholdsvis 4-8 og 5-9 AK lesjoner. I forhold til sykdomsbyrden er sammenligningen i utgangspunktet i disfavør av imiquimod når pasientbasert respons benyttes som endepunkt.

Fra denne studien foreligger kun det samlede resultatet for 1 eller 2 behandlingssykluser uttrykt som pasientbasert respons. Effekten etter første behandlingssyklus er kun uttrykt som lesjonsbasert respons i studien. Søker har estimert pasientbasert respons etter første behandlingssyklus ved å anta at denne andelen er lik andelen av lesjonene som responderte i første behandlingssyklus. Dette vil gi en overestimering av pasientbasert effekt etter en behandlingsomgang med MAL-PDT, og således også være i disfavør av imiquimod.

MAL-PDT - Total respons	88,6 % (93/105) [Tarstedt et al]
Respons 1. behandlingssyklus	78,1 % (82/105) [estimert at 88 % av respons oppnås i 1. behandlingssyklus]
Respons 2. behandlingssyklus	47,8 % (11/23) [estimert at 12 % av respons oppnås i 2. behandlingssyklus]

Det er ikke rapportert residivrate for MAL-PDT i Tarstedt studien. Søker har utført et litteratursøk (søkestreng ikke oppgitt), men fant ikke relevant litteratur, og har gjort en antagelse om at residivrate vil være lik residivrate for ALA-PDT (annet virkestoff, aminolevulinat, men sammenlignbar prosedyre). Residivraten for ALA-PDT er angitt til ca 44,8 % på 12 mnd (22), og denne residivraten er benyttet ved den innsendte analysen.

Det foreligger imidlertid en studie fra 2009 som kan tyde på at residivraten for MAL-PDT er atskillig lavere. Fai et al (23) rapporterer en residivrate på 13,9 % etter en retrospektiv analyse av 210 polikliniske pasienter behandlet mot multiple AK lesjoner i ansikt, på isse og "andre steder". Responsraten lå litt lavere for lesjoner på isse enn lesjoner i ansikt og andre steder. Av 210 pasienter oppnådde 166 komplett respons etter en enkelt MAL-PDT behandling (79 % respons etter 1. behandling). Etter 12 mnd var 143 av disse 166 fortsatt fri for AK i det behandlede området (68,1 %). Responsen blant pasienter som fikk gjentatt behandlingen med MAL-PDT er ikke kjent, det er heller ikke residivraten i denne pasientgruppen. Pasienter som fikk behandling mer enn en gang er ikke inkludert i tallmaterialet over (kommunikasjon med artikkelforfatter).

En annen artikkel fra 2009 (24) oppgir en lesjonsbasert residivrate for MAL-PDT (1 eller 2 behandlingssykluser) på 11 % med godkjent regime. Tykke lesjoner (grad III) var ikke ekskludert, og en tredel av lesjonene var ikke forbehandlet med skarping av lesjonen som angitt i protokollen. Det er usikkert hvordan dette har påvirket de oppgitte residivratene.

Legemiddelverket har altså ikke kunnet finne dokumentert en total residivrate for pasienter som har fått respons etter 1 eller 2 behandlinger, men antar at 13,9 %, som angitt av Fai et al, gir et bedre estimat enn residivraten for ALA-PDT som opprinnelig er benyttet i analysen til Meda. Man antar da at residivraten blant pasienter som oppnådde komplett respons først etter 2 behandlinger, er tilnærmet lik residivraten blant pasienter som oppnådde full respons etter første behandling.

MAL-PDT Residivrate	13,9 % [Fai et al, basert på respons og residiv etter 1. syklus]
----------------------------	--

5.5.2 Worst case scenario – beregninger

I Meda sine sensitivitetsanalyser og Legemiddelverkets egne analyser endres stort sett en parameter om gangen for å se hvilken påvirkning dette har for resultatene og konklusjonen av analysen. Ingen av de utførte analysene har ført til at konklusjonen endres. Man kan imidlertid tenke seg at flere parametre burde vært endret samtidig og at konklusjonen kan endres som følge av dette. Basert på diskusjonen over har Legemiddelverket utarbeidet en analyse der alle parametrene vi har diskutert ble endret samtidig i disfavør av imiquimod. Dette ble gjort for å finne ut hvor robust konklusjonen at imiquimod er kostnadseffektivt sammenlignet med MAL-PDT er. Tabellen under viser parametre i modellen der Legemiddelverket har gjort endringer, hvilke endringer som er gjort samt resultatene av analysene. Videreutvikling til SCC er ikke inkludert i worst case analysen.

	Base case	Worst case	Kommentar
Responstrate imiquimod (1. behandling)	38,38 %	32,14 %	Worst case = gjennomsnitt av to RCT
Responstrate imiquimod (2. behandling)	45,60 %	32,75 %	Worst case = gjennomsnitt av to RCT
Tilbakefall etter ett år (imiquimod)	23,21 %	27,34 %	Worst case = gjennomsnitt av to RCT
Tilbakefall etter ett år (MAL-PDT)	44,80 %	13,9 %	
Livskvalitet med AK	0,986	0,989	
Andel spesialistforskrivning	75 %	100 %	
Antall legebesøk i 1. runde (Aldara)	3	4	
Resultater			
Kostnader	3 711	2 660	
QALY	0,0007	0,0027	
ICER	5 205 856	991 763	

Gitt Legemiddelverkets endringer og at alt annet er likt som i Medas base case analyse, er kostnad per QALY omtrent 1 million kroner ved å behandle med MAL-PDT fremfor imiquimod. Dette er et resultat som normalt ikke vil betegnes som kostnadseffektivt.

6 DISKUSJON

6.1 Refusjonsverdighet iht. legemiddelforskriften

Legemiddelforskriften § 14-3 stiller fire faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Et viktig mål med denne rapporten har vært å vurdere imiquimod med tanke på om de fire kriteriene er oppfylt.

Konsekvensene av ikke å behandle AK kan være alvorlige. Medisinsk godkjent indikasjon sørger for at det kun er de som trenger imiquimod som får det. Dersom pasienten kun har få lesjoner og/eller kan benytte for eksempel kryoterapi, er imiquimod ikke indisert.

Imiquimod gis som en ”kur”, men tilstanden som behandles er langvarig. Følgelig har Legemiddelverket i rapporten konkludert med at de faglige kriteriene mht. alvorlighet og langvarighet er oppfylt for de aktuelle AK-pasientene.

Kravet om ”vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning” synes oppfylt med hensyn til fjerning av AK lesjoner. Imiquimod har dokumentert effekt på fjerning av lesjoner i den aktuelle pasientpopulasjonen.

I utgangspunktet kunne vi ønsket at endepunktet SCC var benyttet i den helseøkonomiske analysen. Det finnes imidlertid ikke dokumentasjon på utvikling av SCC, og dette er følgelig ikke inkludert i analysen.

Selv om dette er et usikkerhetsmoment i den legemiddeløkonomiske analysen, mener Legemiddelverket at kostnadseffektiviteten av de to medikamentene kan belyses tilstrekkelig ved resultatene basert på fjerning av AK lesjoner, se pkt. 5.4.2.

I følge Meda sin analyse er imiquimod et rimeligere alternativ enn MAL-PDT, men det har også noe dårligere effekt. Kostnad per QALY ved å behandle med MAL-PDT fremfor imiquimod er beregnet til omtrent 5,2 millioner kroner. Legemiddelverket har hatt en rekke innvendinger mot forutsetningene i analysen. Dette gjør at resultatene fremstår som svært usikre. Legemiddelverket har funnet det nyttig å konstruere et worst case scenario der en rekke sentrale parametre er endret i disfavør av imiquimod. Selv i Legemiddelverkets worst case analyse er imidlertid imiquimod fortsatt kostnadseffektivt, og Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlighetsovervekt for at imiquimod er kostnadseffektivt sammenlignet med MAL-PDT.

De faglige kriteriene i legemiddelforskriften synes oppfylt, og følgelig konkluderer Legemiddelverket med at imiquimod ser ut til å være refusjonsverdig for behandling av AK.

6.2 Spesialistvilkår

Det å fjerne AK ved hjelp av imiquimod er en krevende behandling med behov for oppfølging av helsepersonell som har kompetanse på hudsykdommer. Det er en viss risiko for feilbruk av medikamentet ved at behandlingen avbrytes i prosessen på grunn av manglende kunnskap om ”effekter” av imiquimod, for eksempel at hudreaksjonene feiltolkes og derfor feilbehandles.

Det er viktig å kunne stille differensialdiagnoser i forhold til mer alvorlige hudsykdommer, og Legemiddelverket mener derfor at preparatet bør ha spesialistvilkår knyttet til forskrivning på blå resept. Ved å forbeholde forskrivning til de samme spesialister som i dag benytter MAL-PDT, sikrer man at valget mellom behandlingene gjøres på bakgrunn av vurdering av den enkelte pasients behov for og toleranse for behandling.

Vilkår om spesialistforskrivning antas også å ivareta legemiddelforskriftens vilkår om alvorlighet, da hudspesialistene gjør en vurdering av hvilke lesjoner som er behandlingskrevende og hvilke som kan observeres over tid.

6.3 Vilkår om antall lesjoner

Det er krav om mer enn 10 lesjoner for at sammenligningspreparatet, MAL-PDT, skal kunne dekkes over takster. Når dokumentasjonen for den indirekte sammenligningen mellom imiquimod og MAL-PDT er så svak som påpekt i denne rapporten, vil det være nødvendig å stille krav til mer enn 10 behandlingskrevende lesjoner for forhåndsgodkjent refusjon av imiquimod også. Pasienter med få lesjoner som kan behandles med for eksempel kryoterapi, vil derfor ikke kunne få Aldara på forhåndsgodkjent refusjon.

7 VIRKNINGER PÅ FOLKETRYGDENS LEGEMIDDELBUDDSJETT

Legemiddelverket har konkludert med sannsynlighetsovervekt for at imiquimod er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med MAL-PDT. I følge den indirekte sammenligningen oppnår man riktignok en noe lavere effekt med imiquimod, men det vil være til en langt lavere kostnad. I og med at MAL-PDT finansieres gjennom andre ordninger enn blåreseptordningen, vil imidlertid all forskrivning av imiquimod for AK på blå resept, med fratrukk for individuell refusjon, isolert sett medføre økte utgifter for folketrygdens legemiddelbudsjett.

I 2009 var det i følge tall fra Reseptregisteret 4 698 brukere av Aldara. Omsetningen i kroner var omtrent 4,9 millioner. Total refusjon for alle Aldaras indikasjoner i 2009 var i følge data fra APOK omtrent 1,1 millioner. Inkludert i disse tallene er både forhåndsgodkjent refusjon (deler av indikasjonen er allerede å få på blå resept) og individuell refusjon for alle Aldaras indikasjoner.

Meda har beregnet hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling med Aldara. Dette er gjort med utgangspunkt i prevalenstall for AK fra Storbritannia og Norges befolkning over 40 år. Videre antas det at 10 % av pasientene med AK mottar behandling. Omtrent halvparten av disse, drøye 12 000, mener Meda at er innenfor Aldaras AK-indikasjon. Dette tallet er utgangspunktet for Legemiddelverkets videre budsjettanalyser.

Legemiddelverket antar at pasientpopulasjonen vil øke i takt med befolkningen de nærmeste årene, men at andelen som behandles vil øke noe dersom Aldara innvilges refusjon. Dette er en konservativ antagelse ettersom at refusjonsvilkårene er de samme for Aldara som for Metvix. Andelen av pasienter som behandles med Aldara i forhold til Metvix vil sannsynligvis også øke. Antall søknader om individuell refusjon antas å være på dagens nivå de neste fem årene.

Gitt Legemiddelverkets antagelser, vil innvilgelse av refusjon for Aldara ved AK medføre en økning i legemiddelbudsjettet opp mot 5 millioner i år 2015. Det må føyes til at beregningene er meget usikre. Det er imidlertid verdt å merke seg at den totale ressursbruken for samfunnet til behandling av AK kan komme til å minske noe om pasientene behandles med Aldara fremfor Metvix.

8 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at imiquimod er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med MAL-PDT ved behandling av aktiniske keratoser. Refusjon er innvilget med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u>						
Flere enn 10 behandlingskrevende klinisk karakteristiske, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske aktiniske keratoser (AK) i ansiktet og hodebunnen, hos immunkompetente voksne når størrelse og antall lesjoner begrenser effektiviteten og/eller akseptbarheten av kryoterapi.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
S80	Solar keratosis		54, 136	L57	Actinic keratosis	54, 136
<u>Vilkår:</u>						
54	Behandlingen 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					

Statens legemiddelverk, 02-07-2010

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Christina Kvalheim
seniorrådgiver

Janicke Nevjar
forsker

9 REFERANSER

1. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1998 Sep;37(9):677-81.
2. McIntyre WJ, Downs MR, Bedwell SA. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician.* 2007 Sep 1;76(5):667-71.
3. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996 Oct;74(8):1302-7.
4. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986 Dec;115(6):649-55.
5. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988 Apr 9;1(8589):795-7.
6. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991 Jul;127(7):1029-31.
7. Metodebok for leger.; 2006 [updated 2006; cited 20.01.2010]; Available from: http://www.legeforeningen.no/asset/33055/1/33055_1.pdf.
8. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2006 Nov-Dec;16(6):599-606.
9. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2007 Feb;156(2):222-30.
10. Alomar A, Bichel J, McRae S. 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.
11. Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol.* 2007 Dec;157 Suppl 2:41-6.
12. Preparatomtale Aldara. Statens legemiddelverk; Sist oppdatert: 28.08.2009.
13. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, 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. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007 Dec;157 Suppl 2:34-40.

15. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(5):424-8.
16. Chen SC, Bayoumi AM, Soon SL, Aftergut K, Cruz P, Sexton SA, et al. A catalog of dermatology utilities: a measure of the burden of skin diseases. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar;9(2):160-8.
17. Littenberg B, Partilo S, Licata A, Kattan MW. Paper Standard Gamble: the reliability of a paper questionnaire to assess utility. *Med Decis Making.* 2003 Nov-Dec;23(6):480-8.
18. Legeforeningen. Normaltariff for privat spesialistpraksis 2009-2010. [cited]; Available from: http://www.legeforeningen.no/normaltariff/Normaltariff_2009.pdf.
19. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2010. [cited]; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00274/Regelverk_innsatsst_274039a.pdf.
20. Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. [cited]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16509.aspx.
21. Quatresooz P, Pierard-Franchimont C, Paquet P, Hubert P, Delvenne P, Pierard GE. Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol.* 2008 Jan-Feb;18(1):6-10.
22. Tschien EH, Wong DS, Pariser DM, Dunlap FE, Houlihan A, Ferdon MB. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.* 2006 Dec;155(6):1262-9.
23. Fai D, Arpaia N, Romano I, Vestita M, Cassano N, Vena GA. Methyl-aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of actinic keratoses and non-melanoma skin cancers: a retrospective analysis of response in 462 patients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009 Jun;144(3):281-5.
24. Braathen LR, Paredes BE, Saksela O, Fritsch C, Gardlo K, Morken T, et al. Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 May;23(5):550-5.