

Refusjonsrapport

Urea (Canoderm) til behandling av
Atopisk Eksem.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

21.07.2015

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 behandlingmessige 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 overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

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.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representerer en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Til fuktighetsbevarende behandling av tørr hud av ulike årsaker og forebygging av tilbakefall av atopisk eksem.

Det søkes refusjon for:

Vedlikeholdsbehandling for å forebygge tilbakefall av moderat til alvorlig atopisk eksem. Refusjonssøknaden gjelder kun for krukken på 500 gram. Søker foreslår at refusjonen kun omfatter pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem og at kun spesialister kan forskrive Canoderm på blå resept. Legemiddelverket mener det ikke er ønskelig å kun begrense forskrivning til spesialister da de fleste atopikere behandles hos allmennlege..

Bakgrunn:

Atopisk eksem er en kronisk inflammatorisk hudlidelse som kjennetegnes ved utbrudd eller forverringer av eksem over flere år. Utslettet varierer mellom mild grad av skjelling/kløe og alvorligere grad av kløe og svie og pasientene kan få problemer med bl.a nattesøvn. Den atopiske huden er tørr og har redusert barrierefunksjon og eksemet er ofte lokalisert til ansikt, hals, hender og på bøyeseiden av albuer, håndledd og knær[1]

Canoderm brukes som vedlikeholdsbehandling og er det eneste legemidlet der effekten hos atopisk eksem-pasienter er vist i randomiserte kontrollerte studier og som har MT med indikasjon fuktighetsbevarende behandling av tørr hud av ulike årsaker og forebygging av tilbakefall av atopisk eksem. Det finnes for øvrig mange ulike fuktighetsbevarende midler som brukes som vedlikeholdsbehandling. Effekten av disse er ikke dokumentert i kliniske studier type RCT.

Tidligere studier har funnet lavere helserelatert livskvalitet blant pasienter med atopisk eksem sammenlignet med den generelle populasjonen. Kløe kan forårsake søvnmangel som igjen kan påvirke den daglige funksjon[4]. Opplevd stigma rundt sykdommen har også vist sammenheng med lavere psykisk helse blant pasienter med atopisk eksem[5]. Det er vist at også pårørende har lavere livskvalitet[6].

Atopisk eksem er allerede inkludert i det norske refusjonssystemet og oppfattes som en alvorlig sykdom hos pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem.

Legemiddelverket har forsøkt å beregne alvorlighetsgraden hos pasienter med atopisk eksem. Beregningen er en grov tilnærming. Undersøkelser av livskvalitet er gjort hos voksne, mens de fleste som har atopisk eksem er barn. Dermed er denne beregningen

sannsynligvis noe usikker. Det dokumentert flere plager relatert til tiden med utbrudd og rammer hovedsakelig barn og er derfor ansett som alvorlig nok til å oppfylle alvorlighetskriteriet.

Gitt livskvalitetstap beregnet i Tabell 1 mener Legemiddelverket at atopisk eksem har en lav alvorlighetsgrad og at man derfor bør ta utgangspunkt i en betalingsvillighet som er noe lavere enn for sykdommer med høyere livskvalitet – og helsetap.

Tabell 1 Beregning av alvorlighetsgrad

Forventet QALE for en 30-åring i svenske livskvalitetsdata	40,92
Forventet prognose (38,23 år justert med faktoren 0,85/0,938)	39,40
Antall mistede QALY ved sykdom (Absolutt prognosetap)	1,88
Mistet i prosent pga. sykdom (relativt prognosetap)	4,5 %

Klinisk effekt:

Effekten av Canoderm på residiv ved atopisk eksem ble undersøkt i kliniske studier. Hoved studien markedsføringstillatelsen baserer seg på, COMPADRE studien, er en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert, prospektiv, sammenlignende multisenterstudie. Det ble inkludert 198 pasienter ≥ 18 år med diagnosen atopisk eksem og synlig eksem tilsvarende en størrelse på minst en handflate.

Det primære endepunktet var tid mellom randomisering og påfølgende tilbakefall, målt som risikoforhold (HR). Det er resultatene fra COMPADRE studien som hovedsakelig brukes i den Helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket anser at pasientkjennetegn fra studiene er i samsvar med de som vil bruke Canoderm dersom den blir refundert, når det gjelder den voksne populasjonen. Legemiddelverket tar en pragmatisk tilnærming og antar at barn har samme effekt og at studieresultatene kan overføres til pasienter under 18 år.

Helseøkonomisk analyse:

Søker har levert en helseøkonomisk analyse der behandling med Canoderm er sammenlignet med en basekrem uten aktivt virkestoff for å forebygge tilbakefall av atopisk eksem. Analysen er en cost-utility analyse som beregner kostnad per kvalitetsjusterte leveår. Canoderm framstår som det mest kostnadseffektive alternativet.

Budsjettvirkning:

Legemiddelverket har konkludert med at det er usikkerhet knyttet til størrelsen på pasientpopulasjon og hvor stor andel av disse som vil få Canoderm på blå resept. Det er en sannsynlighetsovervekt for at innføring av Canoderm på forhåndsgodkjent indikasjon kan medføre en overskridelse av bagatellgrensen fem år etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Vedtak:

Legemiddelverket mener at behandling av moderat og alvorlig atopisk eksem med Canoderm oppfyller de fire faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Legemiddelverket mener videre at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil være over bagatellgrensen på 25 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Søknaden om refusjon for urea oppfyller dermed ikke vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og kan dermed ikke innvilges. Søknaden vil bli behandlet etter § 14-31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM (ATOPISK EKSEM).....	8
1.2 BEHANDLING	9
1.2.1 <i>Behandling med urea 5 % (Canoderm)</i>	10
1.2.2 <i>Behandling med andre fuktighetsgivende kremer</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR UREA (CANODERM)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	13
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	14
2.2.3 <i>Oppsummering</i>	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV UREA (CANODERM)	14
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	14
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	15
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	15
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	15
3.1.4 <i>Komparator</i>	15
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	16
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	16
3.2 RESULTATER	18
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	19
3.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	21
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	21
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	23
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	24
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	24
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	25
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	25
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	25
3.6 OPPSUMMERING	26
4 DISKUSJON	26
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	26
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	26
6 KONKLUSJON	30
REFERANSER	31

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: ACO HUD Nordic AB
Preparat: Canoderm
Virkestoff: Urea 5%
Indikasjon: Til fuktighetsbevarende behandling av tørr hud av ulike årsaker og forebygging av tilbakefall av atopisk eksem.

ATC-nr: D02AE01

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 09.10.2014
Saksbehandling startet: 16.10.2014
Opphold i saksbehandlingen: 16 dager
Vedtak fattet: 21.07.2015
Innstilling sendt til departementet: 21.07.2015
Saksbehandlingstid: 262 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Underliggende helseproblem (atopisk eksem)

Atopisk dermatitt/eksem, heretter atopisk eksem, er en kronisk inflammatorisk hudlidelse som kjennetegnes ved utbrudd eller forverringer av eksem over flere år. Utslettet varierer mellom mild grad av skjelling/kløe og alvorligere grad av kløe og svie og pasientene kan få problemer med bl.a nattesøvn. Den atopiske huden er tørr og har redusert barrierefunksjon og har mest typisk lokalisasjon til ansikt, hender og på bøyeseiden av albuer, håndledd og knær[1]. Sykdomsforløpet varierer mellom subakutt og kroniske stadium. Diagnosen baseres på anamnese og kliniske funn, men kan også vurderes ved hjelp av flere indekser for å estimere alvorligheten til utbruddet (IGA, SCORAD, Rajka og Langeland kriteriene) [2]. Atopisk eksem kan klassifiseres som mild, moderat eller alvorlig. Det er moderat og alvorlig atopisk eksem som anses som relevant for denne søknaden.

Prevalensen av atopisk eksem øker i den generelle befolkning, 10-15 % av norske barn og 2-3 % av voksne har sykdommen [2]. Forekomsten avtar med økende alder. De fleste som har atopisk eksem i barnealderen blir kvitt plagene. Prevalens i den norske barnepopulasjonen med atopisk eksem ble kartlagt i den såkalte PACT studien [3]. I denne studien hadde 15 % av barna mild eksem, 20 % moderat og 5 % alvorlig atopisk eksem.

Søker har prøvd å kartlegge prevalensen av atopisk eksem i den Norske populasjonen via de relevante registrene i Norge. Data ble samlet fra HELFO, det Norske pasient register og fra Reseptregisteret. Data kunne ikke kobles og det er derfor mulig at samme pasient er inkludert i flere registre. Søker antar at det kun er pasienter som oppsøker spesialist og/eller sykehus som har moderat eller alvorlig atopisk eksem. Dette innebærer at den store gruppen pasienter som får behandling hos allmennlege ikke er inkludert i firmaets analyse. Legemiddelverkets vurdering av denne tilnærmingen finnes under budsjettkonsekvenser kap.5

Tidligere studier har funnet lavere helserelatert livskvalitet blant pasienter med atopisk eksem sammenlignet med den generelle populasjonen. Kløe kan forårsake søvnmangel som igjen påvirker den daglige funksjon[4]. Opplevd stigma rundt sykdommen har også vist sammenheng med lavere psykisk helse blant pasienter med atopisk eksem[5]. Det er også vist at pårørende har lavere livskvalitet[6].

Atopisk eksem er allerede inkludert i det norske refusjonssystemet og oppfattes som en alvorlig sykdom hos pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem.

Gitt livskvalitetstap beregnet i Tabell 1 2 mener Legemiddelverket at atopisk eksem har en lav alvorlighetsgrad og derfor bør ta utgangspunkt i en betalingsvillighet som er noe lavere enn for sykdommer med høyere livskvalitet – og helsetap.

Tabell 2 Beregning av alvorlighetsgrad

Forventet QALE for en 30-åring i svenske livskvalitetsdata	40,92
Forventet prognose (38,23 år justert med faktoren 0,85/0,938)	39,40
Antall mistede QALY ved sykdom (Absolutt prognosetap)	1,88
Mistet i prosent pga. sykdom (relativt prognosetap)	4,5 %

Beregningen av alvorlighetsgrad er en grov tilnærming som i dette tilfellet ikke tar hensyn til at den reduserte helsetilstanden er karakterisert av utbrudd som er forbigående men oppleves ille når det pågår, og at hoved-populasjonen er barn som vil vokse av seg tilstanden i løpet av noen år. Dette gjør beregningen noe usikker. Det er imidlertid godt dokumentert at utbrudd av sykdommen gir betydelige plager og hovedsakelig rammer barn. Atopisk eksem anses derfor som alvorlig nok til å oppfylle alvorlighetskriteriet.

Moderat til alvorlig atopisk eksem kan anses som en alvorlig sykdom, og oppfyller etter Legemiddelverkets vurdering Legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht. alvorlighet.

1.2 Behandling

Behandlingen retter seg mot å fjerne kløe, dempe inflammasjon og normalisere hudbarriere. Sykdomsforløpet veksler mellom kronisk, subakutt og akutt tilstand og det må forventes at det er nødvendig med vedlikeholdsbehandling og behandling av tilbakefall over lang tid [1, 7]. Ved akutt eksem/forverring brukes vanligvis antiinflammatorisk behandling, først og fremst topikale steroider[1]. I mellomperiodene er det vedlikeholdsbehandling som gjelder. Alvorlighetsgrad av eksemet, lokalisasjon på kroppen og pasientens alder vil virke inn på hvor sterke steroidkremer som skal brukes. Lokalbehandling med kalcineurin inhibitorer (tacrolimus, pimecrolimus) kan benyttes som korttidsbehandling av eksem for pasienter som ikke kan benytte steroider. Systemisk behandling kan også benyttes i alvorlige tilfeller [1, 8]. Vedlikeholdsbehandling består av god behandling med fuktighetskremer.

Canoderm brukes som vedlikeholdsbehandling og er det eneste legemidlet der effekten hos pasienter med atopisk eksem er dokumentert i randomiserte kontrollerte studier og som har MT med indikasjon fuktighetsbevarende behandling av tørr hud av ulike årsaker og forebygging av tilbakefall av atopisk eksem. Det finnes for øvrig mange ulike fuktighetsbevarende som brukes som vedlikeholdsbehandling. Effekten av disse er ikke dokumentert i kliniske studier type RCT.

Legemiddelverket vurderer at legemiddelforskriftens § 14-13 krav til langvarig behandling er oppfylt.

1.2.1 *Behandling med urea 5 % (Canoderm)*

I vedlikeholdsperiodene bør Canoderm appliseres to ganger om dagen eller oftere og etter at affisert hud har vært i kontakt med vann [9].

1.2.2 *Behandling med andre fuktighetsgivende kremer*

De fleste kosmetiske fuktighetsgivende kremer som finnes i det norske markedet, brukes omtrent på samme måte som Canoderm, eller ved behov.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR UREA (CANODERM)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Søker har sendt inn to kliniske studier, ACO 02/8 og ACO CT 20110-01 (COMPADRE), men Legemiddelverket vurderer kun COMPADRE studien som relevant for søknaden og har dermed ikke gjort noen vurdering på ACO 02/08.

Effekten av Canoderm på residiv ved atopisk eksem er undersøkt i kliniske studier. COMPADRE studien er en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert, prospektiv, sammenlignende multisenterstudie. Det ble det inkludert 198 pasienter ≥ 18 år, med diagnosen atopisk eksem, med synlig eksem tilsvarende en størrelse på minst en håndflate. Pasienter som bare hadde eksem på hendene ble ekskludert. Ved screening ble eksemområdene som skulle undersøkes definert, og pasientene behandlet sitt atopiske eksem med en sterk glukokortikoidkrem (mometasonfuroatkrem 0,1 %) i en 3 ukers stabiliseringsfase. 172 pasienter som ble eksemfrie, ble randomisert til vedlikeholdsterapi med enten Canoderm krem eller referansekrem (uten karbamid og med en nøytral effekt på hudbarrieren). Vedlikeholdsfasen varte i 180 ± 14 dager eller til pasienten fikk residiv av eksemet.

Ved baseline var medianverdien for sykdommens alvorlighetsgrad 6,00, klassifisert som moderat atopisk eksem i henhold til Rajka og Langeland, og antall residiv det siste året var 4,0. Pasientkjennetegn vises i Tabell 3

Tabell 3 Pasient baseline COMPADRE studien

Variable		Canoderm cream (n=87)	Reference cream (n=85)	Total (n=172)
Age	No. of obs.	87	85	172
	Mean (sd)	32.71 (11.97)	33.69 (14.85)	33.20 (13.44)
	Median	30.00	28.00	28.00
	Q1, Q3	22.00, 42.00	23.00, 46.00	22.50, 42.50
	Min, Max	18.0, 66.0	18.0, 82.0	18.0, 82.0
Sex	No. of obs.	87	85	172
	Female	49 (56.3%)	52 (61.2%)	101 (58.7%)
	Male	38 (43.7%)	33 (38.8%)	71 (41.3%)
Race	No. of obs.	87	85	172
	Asian	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
	Black	1 (1.1%)		1 (0.6%)
	Other	2 (2.3%)		2 (1.2%)
	White	83 (95.4%)	84 (98.8%)	167 (97.1%)
Years since diagnosis of AD	No. of obs.	87	85	172
	Mean (sd)	27.3 (14.3)	27.0 (14.7)	27.2 (14.5)
	Median	26.0	24.0	25.0
	Q1, Q3	19.0, 37.0	19.0, 34.0	19.0, 36.0
	Min, Max	0, 64	0, 62	0, 64
Number of relapses during the previous 12 months	No. of obs.	85	84	169
	Mean (sd)	6.0 (4.7)	8.2 (13.1)	7.1 (9.8)
	Median	5.0	4.0	4.0
	Q1, Q3	2.0, 10.0	2.0, 12.0	2.0, 10.0
	Min, Max	0, 20	1, 96	0, 96
Severity of eczema – score summation	No. of obs.	86	85	171
	Mean (sd)	5.76 (1.39)	6.05 (1.42)	5.91 (1.41)
	Median	6.00	6.00	6.00
	Q1, Q3	5.00, 7.00	5.00, 7.00	5.00, 7.00
	Min, Max	3.0, 9.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0

Det primære endepunktet var tid mellom randomisering og påfølgende tilbakefall, målt som risikoforhold (HR). Resultatene fra studien er presentert i Tabell 4 nedenfor [9].

Tabell 4 Resultater fra COMPADRE studien

	Canoderm krem	Referansekrem	
Risikoforhold (95 % CI) sammenlignet med referansekrem	0,634 (0,446, 0,901) (p=0,0110)		
Mediantid til residiv av atopisk eksem (dager) (Kaplan-Meier) Forskjell fra referansekrem	22,0 (p=0,0129) 46,7 %	15,0	
Andel eksemfrie på dag 180 (Kaplan-Meier)	26,4 %	9,9 %	
	Canoderm krem	Referansekrem	
Absolutt risikoreduksjon			14,0 %
Relativ risikoreduksjon			15,6 %
Relativ risiko			1,18

Tilbakefall ble definert som en situasjon der pasienten mente det var behov for eskalerende behandling utover studiebeskrivelsen. Ved tilbakefall skulle pasienten notere tidspunktet og kontakte studieansvarlig som vurderte hvorvidt det skulle karakteriseres som et tilbakefall eller ny eksem.

Nye tilfeller (ikke tilbakefall) ble registrert som Adverse Events (AE) og måtte være minst 5 cm fra det opprinnelige utbruddet. Ved nye tilfeller av atopisk eksem kunne pasientene fortsette i studien.

Andre utfallsmål fra studien er:

Andre bivirkninger

Utbrudd evaluering via IGA og SCORAD

atopisk eksem alvorlighetsgrad via Rajka og Langeland skala.

Kremforbruk

Quality of life (EQ-5D) for to helsetilstander eksem og eksemfri.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Det er søkt refusjon for pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem og som oppsøker spesialist. Den delen av indikasjonen som gjelder fuktighetsbevarende behandling av tørr hud av ulike årsaker er ikke en del av refusjonssøknaden. COMPADRE studien er den kliniske dokumentasjonen som legges til grunn for å vise effekten av Canoderm i den omsøkte pasientpopulasjonen. Tabell 3 viser at de fleste pasientene hadde en gjennomsnittlig alvorlighets score på 5.76, noe som gjenspeiler en mild-moderat distribusjon. Studieutvalget består av pasienter over 18 år, som har fått diagnosen atopisk eksem med synlig utbrudd på størrelse med minimum en håndflate.

Barn utgjør en stor andel av pasientpopulasjonen. Barn under 18 år ble ikke inkludert i studien av etiske grunner. Legemiddelverket mener at barn under 18 er en vel så relevant pasientgruppe. Indikasjonen til Canoderm gjelder for pasienter i alle aldre og Legemiddelverket tar den pragmatiske tilnærming å anta at effekt hos pasienter under 18 er lik som hos pasienter over 18 år.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Canoderm er i den kliniske studien benyttet som beskrevet i SPC (påsmøres to ganger daglig og etter kontakt med vann). Mengde krem per påføring ble ikke spesifisert i forkant, men målt i etterkant. Canoderm ble benyttet som en vedlikeholdskrem etter tre ukers behandling med sterkere steroidkrem. Det søkes refusjon for krukken på 500 gram.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Komparator brukt i studien er Miniderm placebo (uten glyserol). I et møte førrefusjonssøknaden ble sendt inn, ble det enighet om at denne komparatoren er relevant siden den har en fuktighetsgivende effekt lik andre midler på det norske markedet. Miniderm placebo skal ikke ha effekt på hudbarrieren slik Canoderm har. Når det gjelder klinisk praksis finnes det en rekke kosmetiske fuktighetsgivende kremer (ikke dokumentert effekt på hudbarrieren) som brukes med samme formål, men effekten er ikke undersøkt i kontrollerte studier. Det antas at bruken og effekten av slike kremer er omtrent som for Miniderm placebo som ble brukt i studien. De kremene som er valgt som relevante komparatorer i søknaden (kun kostnadmessig, effekten antas å være lik Miniderm placebo) er følgende:

Apobase blå, Apobase rød, Aderma Exomega, LRO lipikar, Decubal Clinic Cream, Vitapan, Locoreference cream.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Legemiddelverket anser utfallsmålene fra studien som relevante.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som god nok til å dokumentere effekten av Canoderm for den ømsøkte gruppen.

2.2.3 Oppsummering

Legemiddelverket anser at pasientene som ble inkludert i studiene ligner de pasientene som vil bruke Canoderm dersom den blir refundert, når det gjelder den voksne populasjonen. Legemiddelverket tar en pragmatisk tilnærming og antar at barn kan ha samme nytte som voksne. Legemiddelverket antar derfor at studieresultatene kan overføres til pasienter under 18 år.

Legemiddelverket anbefaler ikke å begrense refusjon til pasienter som oppsøker spesialist. En slik tilnærming vil medføre at en rekke pasienter ville bli henvist til spesialisthelsetjenesten av formelle og ikke faglige grunner. Effektdata fra studiene samt indikasjon tillater bruken av Canoderm uansett alder eller alvorlighetsgrad (mild, moderat eller alvorlig). En innskrenking via legespesialist vil ikke medføre en bedre overføring av studiedata til omsøkt pasientpopulasjon men kun en kunstig og ikke gunstig begrensning av tilgang til Canoderm og en lavere budsjettkonsekvens.

Legemiddelverket anser intervensjonen som relevant i klinisk praksis. Legemiddelverket anser komparator brukt i studien som relevant for refusjonssøknaden. Legemiddelverket anser utfallsmålene fra studien som relevante.

Oppsummert anser Legemiddelverket innsendt klinisk dokumentasjonen som relevant for refusjonssøknaden.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV UREA (CANODERM)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har i samarbeid med svenske IHE utarbeidet en kostnads-effektivitetsanalyse. Modellen er basert på effektdata fra COMPADRE-studien og Oslo Economics har bistått med kostnadsdata og budsjett. Søker har modellert tid til tilbakefall, QALY og kostnader for de to helsetilstandene eksemfri og eksem. IKER er beregnet med en discrete event microsimulation modell.

I modellen starter alle pasienter i helsetilstanden eksemfri etter å ha fått tre ukers behandling med steroidkrem. Tid til tilbakefall måles fram til hendelse eller til studiets

slutt etter 180 dager. Ved tilbakefall antas det at pasienten mottar en ny behandling med steroidkrem i tre uker og returnerer til modellsimuleringen som eksemfri og kan trekke en ny tid til tilbakefall fra de empiriske data. Simuleringen har en tidshorisont på 1 år med 10 000 pasienter simulert 1000 ganger. Modellen ekstrapolerer utover studietiden på 180 dager presentert i en Kaplan Meier overlevelsesanalyse ekstrapolert med en parametriske Weibull kurve. Sekvensen fortsetter i totalt 365 dager.

Hovedutfallet er tid til tilbakefall og er en stokastisk variabel. Resten av parameterne er deterministisk og uttrykt som gjennomsnittsverdier. Hovedanalysen er basert på Cox regresjon og inkluderer behandling, SCORAD ved Besøk 1 og historisk alvorlighet av atopisk eksem som forklaringsvariabler.

Den helseøkonomiske modellen indikerer at Canoderm har lavere årskostnader og bedre effekt og er dermed kostnadseffektiv sammenlignet med komparator.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv med tidshorisont på 1 år.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Det søkes om refusjon for pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem som oppsøker spesialist. Pasientpopulasjonen tilsvarer pasientene i COMPADRE. Pasientene i modellen er over 18 år (gjennomsnittlig 30 år) med median alvorlighetsgrad på 6 som tilsvarer moderat alvorlighet [10]. De randomiserte gruppene er sammenlignbare når det gjelder kjønn, alder, rase, sykdomshistorie og alvorlighetsgrad. Full Analysis Set (FAS) er den primære analysegruppa fra COMPADRE studiet.

3.1.3 Intervensjon

I modellen antas det at Canoderm smøres på eksemområdet minst to ganger daglig fram til eksemet kommer tilbake eller fram til studiets slutt. Mengde vedlikeholdskrem i gram er et vektet gjennomsnitt av målt bruk i begge behandlingsarmer i den kliniske studien. Man har antatt at mengde steroidkrem utgjør halvparten av forbruket av vedlikeholdskrem. Ved hvert tilbakefall behandles pasienten med steroidkrem i tre uker, og trer deretter tilbake i modellen som eksemfri med vedlikeholdskrem.

3.1.4 Komparator

Modellen kan ikke bruke samme komparator som i COMPADRE ettersom Miniderm placebo ikke finnes på det norske marked. Komparator er derfor en rekke relevante basekremer (omtalt i avsnitt 2.2.1) der anbefaling om påføring og effekten er omtrent som for Miniderm placebo.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Effekt

I base case analysen har søker basert klinisk effekt på resultater fra COMPADRE. Tid til tilbakefall for de simulerte pasientene er tilfeldig trukket ut fra de empiriske pasientene i COMPADRE studiet. Den parametriske Weibull kurven er brukt for å ekstrapolere de 183 dagene utover studietiden som var 182 dager. Valg av parametriske kurve ble gjort av dermatologisk ekspert som tok høyde for sesongvariasjoner som påvirker tilbakefall. Det blir videre ansett som sannsynlig med flere tilbakefall i løpet av et år. Sannsynlighet for ny tid til tilbakefall ble satt til 0.5 i base case.

Bivirkninger

Canoderm har vært godt tolerert i den kliniske studien, og det har ikke blitt registrert bivirkninger av en alvorlighet eller hyppighet som påvirker den legemiddeløkonomiske analysen i særlig grad. Antallet bivirkninger var tilnærmet likt mellom behandlingsgruppene i studiet.

Helsenytte

Søker samlet inn data på helserelatert livskvalitet (QALY) med bruk av det generiske EQ-5D og VAS på flere tidspunkt gjennom COMPADRE studiet. Søker valgte ikke å anvende de erfaringsbaserte VAS-verdiene. I stedet ble nytteverdier målt med TTO på den generelle befolkningen fra Storbritania benyttet [11]. En OLS analyse har produsert en disutility som gir en bedre match med modellen for tilstanden eksem. Nyttverdier som er brukt i tabellen er presentert i Tabell 5.

Tabell 5 Effekt og nytteverdier i base case

Sannsynlighet for nytt tilbakefall	0,5
Nytteverdi: Eksemfri	0,938
Nytteverdi: Eksem, dekrement	-0,108

3.1.6 Kostnader (input data)

Søker har kun inkludert direkte kostnader i base case deretter indirekte kostnader (produksjonstap) i sensitivitetsanalyse. Preparatkostnader er hentet fra Apotek 1. Oslo Economics har utlevert enhetskostnader for helsetjenester. Det er ikke foretatt diskontering ettersom de har en tidshorisont på 1 år. Legemiddelverket etterspurte begrunnelse for valg av tidshorisont på 1 år og anser antagelsen om relativ lik effekt per år som relevant. Kostnad for referansekrem er beregnet som et gjennomsnitt mellom flere relevante kremer på markedet, se Tabell 6 under. Det er ikke beregnet kostnader for ubrukte rester i pakning ettersom det forventes kontinuerlig bruk grunnet kronisk tilstand.

Tabell 6 kostnadsberegning i søknad

DIRECT COSTS	PRICE (NOK, excl. VAT)
Trial creams	
Canoderm, per 500g	383.20
Reference Cream, per 500g	
- Apobase Blå	199.00
- Apobase Rød	201.40
- Aderma Exomega	409.00
- LRP Lipikar	329.00
- Decubal Clinic Cream	205.47
- Vitapan	511.60
- Locoreference cream	302.86
- Mean	308.33
Steroids	
Hydrocortisone, per 100g (market share between the relevant steroid creams ²⁸)	
- Mildison (44.84%)	95.12
- Locoid (34.19%)	102.00
- Hydrokortison CCS (20.97%)	387.60
- Weighted mean	158.81
Mometasone, per 100g (market share between the relevant steroid creams ²⁸)	
- Eocon (80.64%)	149.36
- Flutivate (18.49%)	150.16
- Owixan (0.87%)	148.08
- Weighted mean	149.50
Physician visit	
GP visit	334.75
Specialist visit	
- Private practicing specialist	513.93
- Outpatient clinic visit	774.67
- Mean	644.30
Phone consultation/no visit	
- Phone consultation	88.00
- No visit	0.00
- Mean	44.00
INDIRECT COSTS	
Production loss - 2 hours	712.41
Average monthly wage, 2012 NOK	39 600.00
Average monthly wage, 2014 NOK (CPI increased 2.8% from 2012 to 2014)	40 708.80
Hourly wage (assuming 4 weeks/month and a 37.5h work week)	271.39
Adding a 40% payroll taxes	108.56
Average hourly cost of an employee	379.95

Når det gjelder ressursbruk er følgende antagelser om doseringer gjort:

-Mengde vedlikeholdskrem er et delt daglig gjennomsnitt mellom Canoderm (10,4g) og referansekremen (13,7 g) basert på faktisk bruk i COMPADRE. Et vektet gjennomsnitt blir begrunnet med at det ikke var statistisk forskjell i bruk mellom gruppene,

og at total bruk varierer mellom pasientene ettersom det varierer hvor lenge de har deltatt i studiet.

-Mengde steroidkrem ble ikke målt i den kliniske studien. Mengde i gram antas å utgjøre halparten av mengden vedlikeholdskrem basert på anbefaling om påsmøring.

-Beregning av antall kontakter mellom pasient og lege ved tilbakefall er basert på opplysninger fra svenske og norske spesialister. Det er antatt at av de 65 % i gruppen telefon/ingen kontakt vil halvparten kontakte lege over telefon. Grunnet denne antagelsen og sammenslåing av gruppene i modellen er telefontaksten oppført som halvparten av den norske taksten for telefonkontakt. Tabell 7 under viser antatt ressursbruk og kalkulerte kostnader som inngår i base case.

Tabell 7 Ressursbruk og kostnadsdata i base case

Input	Ressursbruk	Kostnad (gjennomsnittlig.)
Canoderm	11, 84 g	383,20
Komparator	11,84 g	308,33
Mometasone (62%)	5,92 g	149,50
Hydrokortison(38%)	5,92 g	158,81
Fastlege	25 %	334,75
Spesialist	10%	664,30
Telefon/ingen kontakt	65%	44
Produksjonstap	2 timer legebesøk	712

3.2 Resultater

Base case viser en kostnadsreduksjon på kr 98 når produksjonstap er ekskludert. Kostnadsbesparelsen kommer av lavere forbruk av steroidkrem og legebesøk når pasientene bruker Canoderm som vedlikeholdsbehandling sammenlignet med komparator.

Den kliniske studien hadde en varighet på tiden til tilbakefall eller til 6 mnd og resulterte i 7 dagers median forskjell i time to relapse (Canoderm 22 dager, komparator 15 dager). I mikrosimuleringen modelleres denne effektforskjellen ut over den kliniske studiens varighet, og gir oss en estimert effektforskjell etter 1 år, gitt de overnevnte antagelser og effektdata. Resultatet etter 1 år med Canoderm som vedlikeholdsbehandling er 55 færre dager med eksem i løpet av 1 år sammenlignet med referansekremen. Basert på nytteverdiene tilegnet helsetilstandene med eksem og eksemfri resulterer denne effektforskjellen i en QALY-gevinst på 0,016. Resultatene fra base case er presentert i Tabell 8 under.

Tabell 8 Resultat base case: Effekt, kostnad (NOK) og IKER

	Canoderm	Referansekrem	Inkrement
Krem	2473	1586	887
Steroid	837	1339	-502
Avtaler	801	1285	-484
Produksjonstap	0	0	0
Total	4111	4210	-98
QALY	0,911	0,895	0,016
Dager med eksem	92	148	-55
IKER			Dominant

Resultatene fra base case analysen presentert i tabell 7 viser en kostnadsbesparelse og QALY-gevinst ved å påføre Canoderm som vedlikeholdskrem sammenlignet med referansekremen, og er dermed å betraktes som det dominante behandlingsalternativet.

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har levert en og toveis deterministisk og probabilistisk sensitivitetsanalyse.

Deterministisk sensitivitetsanalyse

Søker har utført flere enveis sensitivitetsanalyser og to flerveis scenarionalyser, et for beste og et for verste utfall i hht kostnadseffektivitet for Canoderm. Følgende parametere ble variert grunnet usikkerhet i antagelsene gjort i base case:

- Mengde vedlikeholdskrem
- Mengde steroidkrem
- Pris komparatorkrem
- Pris steroidkrem
- Produksjonstap
- Allokering av legekontakt
- Valg av parametrisk kurve
- Sannsynlighet for ny tid til tilbakefall
- HRQoL, fra COMPADRE og svensk erfaringsbasert indeks[12]
- Worst and best case scenario, og new time to relapse med parametrisk kurve.

Canoderm forholdt seg dominant i de fleste deterministiske sensitivitetsanalysene bortsett fra fire; Maks mengde vedlikeholdskrem: ICER=kr42000. Minimum pris på komparator: ICER= kr28000. Minimum mengde steroidkrem: ICER=9000. Worst case scenario: ICER=kr 380 000. Den inkrementelle økningen på 0.016 QALY viser seg robust i alle sensitivitetsanalysene. Canoderm er innenfor det som normalt anses som kostnadseffektivt i de innsendte sensitivitetsanalysene. Kostnadseffektiviteten framstår som robust overfor endringer i ressursbruk, kostnadsdata, pris og QALY.

Søker har også utført et tornadodiagram som viser prosentvis endring i kostnadseffektivitet for hvert scenario i sensitivitetsanalysen sammenlignet med base case. Etter endringer i

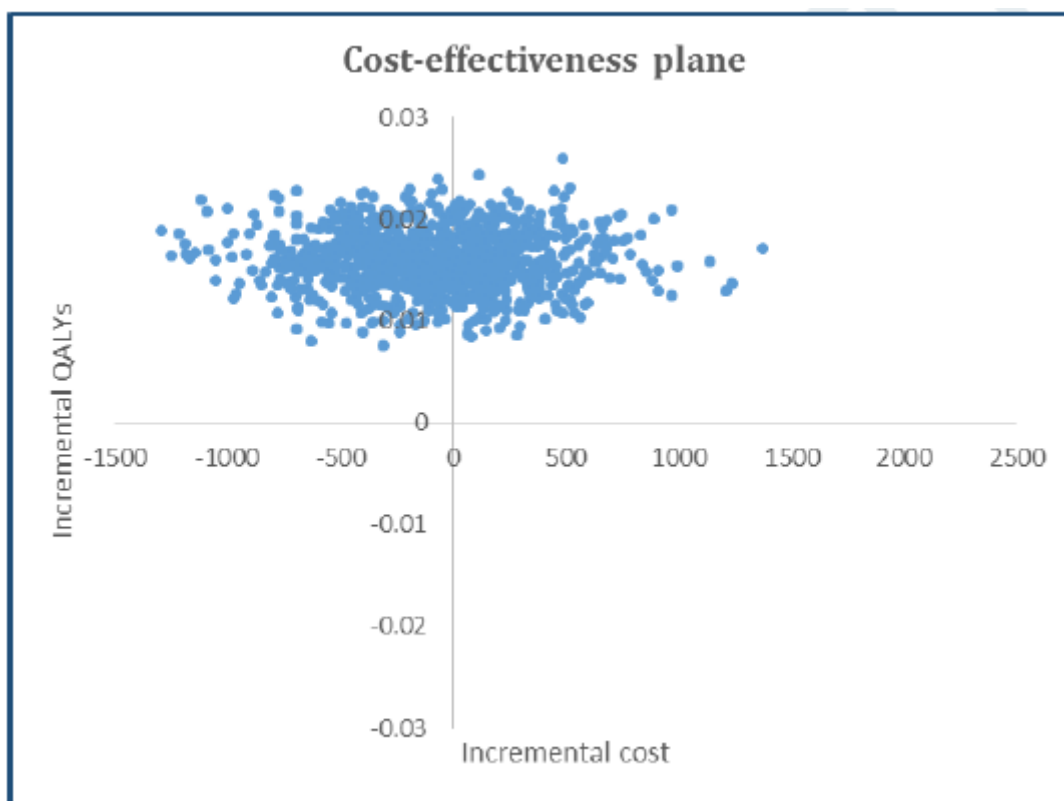
tornadodiagrammet etterspurt av Legemiddelverket var det pris, mengde vedlikeholdskrem og den indirekte kostnaden produksjonstap som hadde størst innvirkning på IKER. Dette vil si at det er usikkerheten rundt disse parameterne som er viktigst å ta hensyn til i en beslutningssammenheng.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse

Søker har utført probabilistisk sensitivitetsanalyse for å undersøke usikkerhet rundt parameterne videre ved å tilegne sannsynlighetsdistribusjoner til de ulike antagelsene på samme tid.

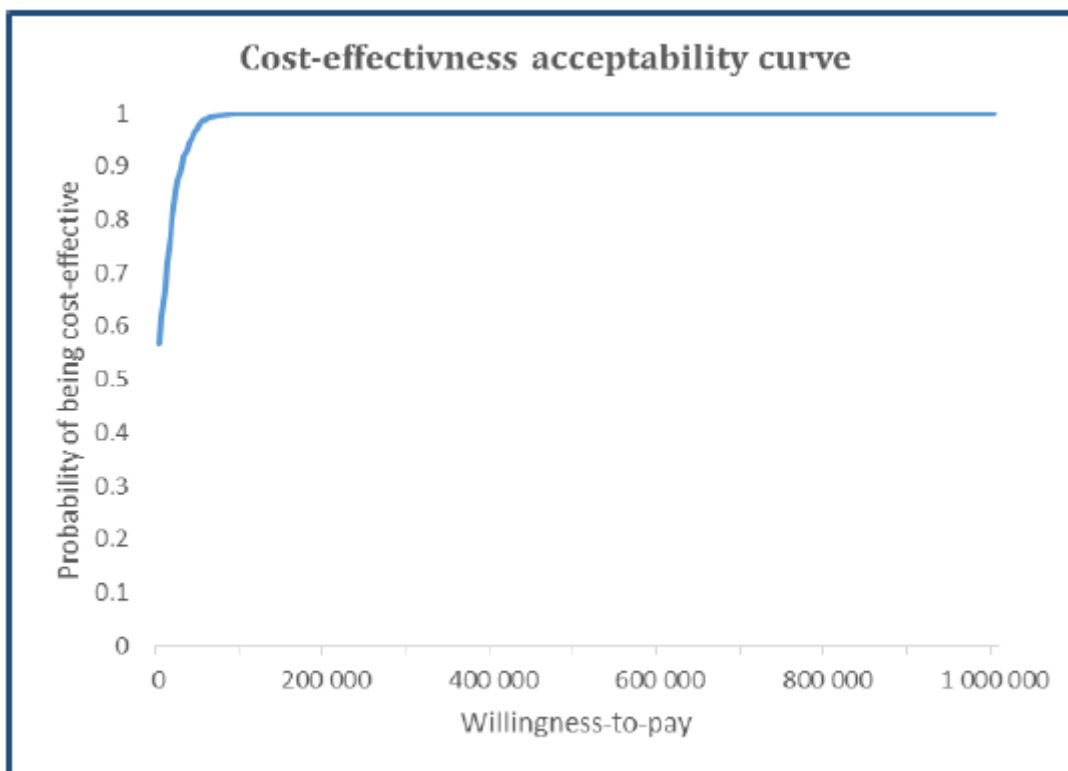
Ny tid til tilbakefall ble gitt en standardfeil på 0,25. Standardfeil til nytteverdiene ble hentet fra studiet. De resterende parametere ble tilegnet en standardfeil på 10 % i begge retninger. Modellen simulerer 10 000 pasienter per simulering og utfører 1000 simuleringer. Resultatene er levert i form av IKER, kostnad-effekt plot og kost-effekt aksept kurve.

Figur 1 Probabilistisk sensitivitetsanalyse



I Figur 1 viser kost-effekt planet sannsynlighetsfordelingen for at behandling med Canoderm sammenlignet med referansekremen er kostnadseffektiv. Plasseringen av den plottede skyen indikerer høy sannsynlighet for at Canoderm gir noe økt nytte, men det er mer usikkert til hvilken kostnad.

Figur 2 Cost- Effectiveness Acceptability Curve(CEAC)



Figur 2 illustrerer hvor sannsynlig det er at Canoderm er kostnadseffektivt som en funksjon av betalingsvillighet gitt antagelsene lagt til grunn i base case. Kurven viser at ved en betalingsvillighet på så lavt som 100 000 per QALY er det tilnærmet 100 % sannsynlighet for at Canoderm er et kostnadseffektivt alternativ.

3.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Populasjon

Det søkes refusjon for alle pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem. Analysen er basert kun på voksne over 18 år.

På samme grunnlag som nevnt i avsnitt 2.2. Iantar Legemiddelverket denne tilnærmingen som akseptabel selv om barn er en stor del av relevant pasientpopulasjon.

Intervensjon og komparator

Legemiddelverket ba om utfyllende opplysninger angående bruk av et vektet gjennomsnitt av vedlikeholdskrem (både Canoderm og Miniderm placebo) i modellen. Forbruk av krem kan være noe usikkert da mengde påsmøring kan variere etter størrelsen på eksemet, preferanse, konsistens, selv om man følger anbefaling om påføring. Et vektet gjennomsnitt

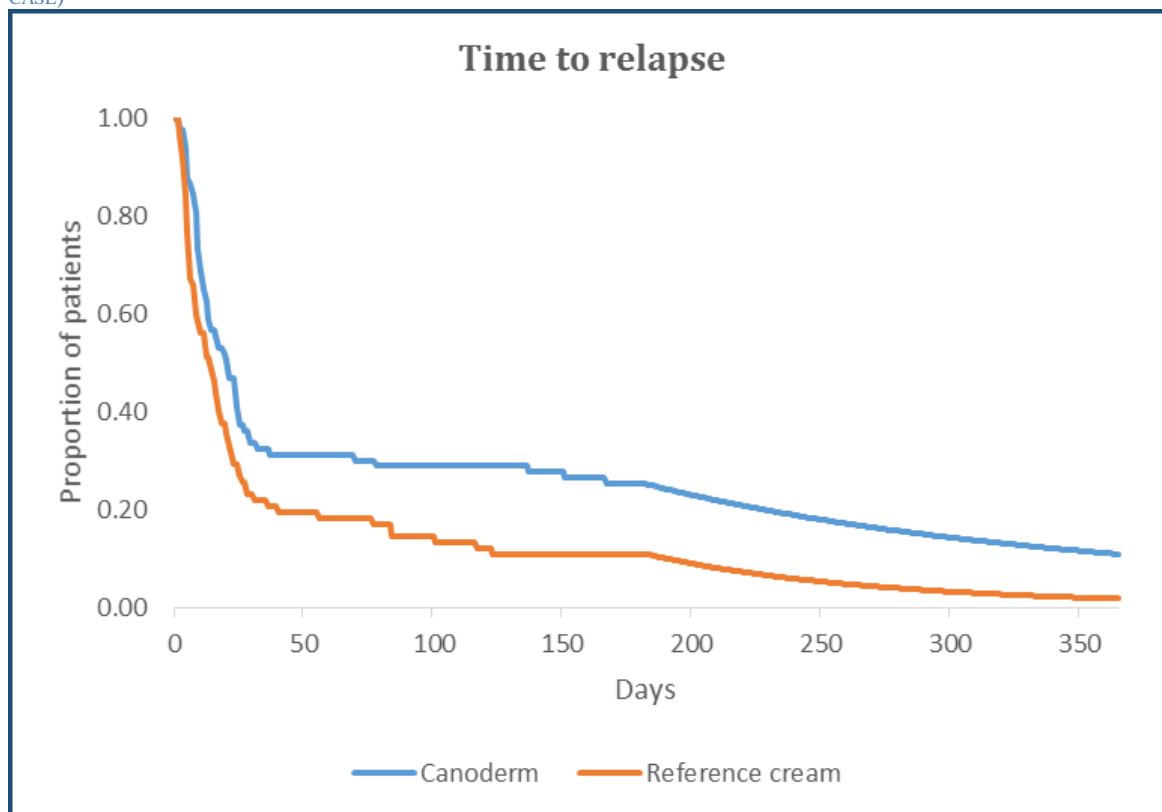
ble begrunnet med at forbruket av de to kremene ikke var statistisk forskjellige og at det målte forbruket varierte med tiden pasienten var med i studiet.

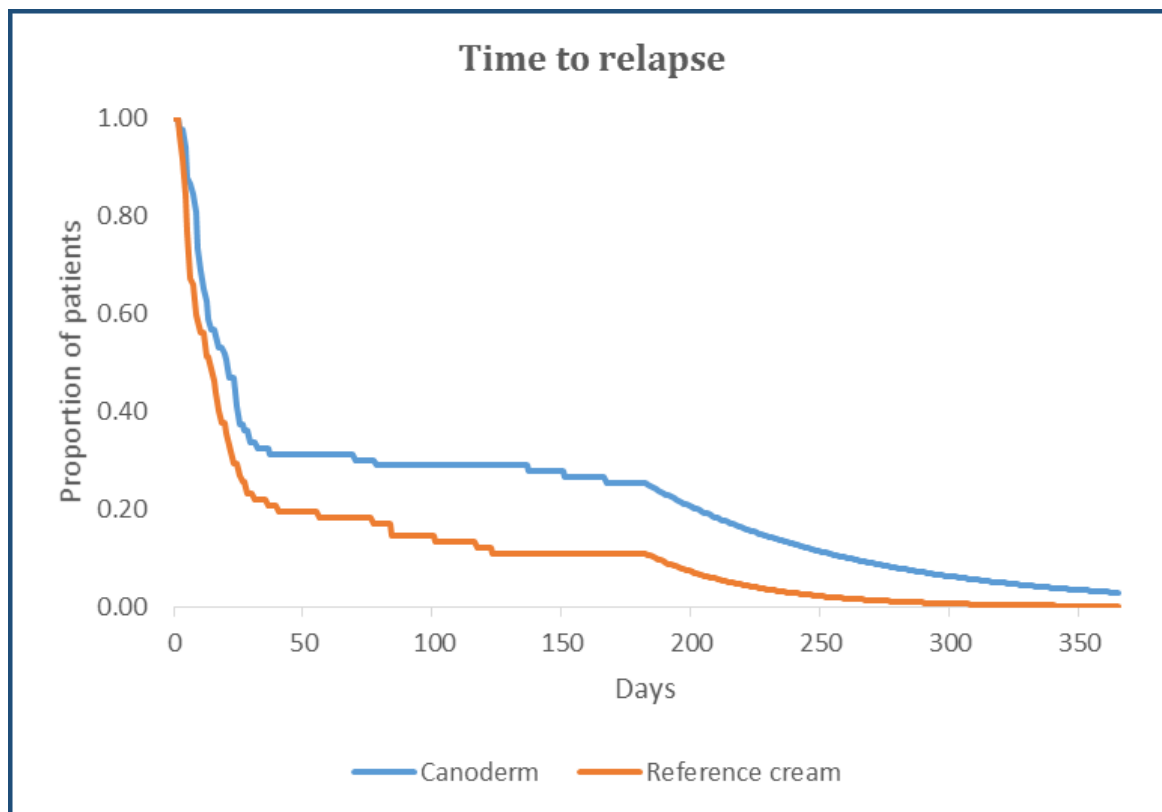
Utfallsmål

I modellen benyttes tid til tilbakefall målt som antall dager som hovedutfallsmål. Dette utfallsmålet ble benyttet i studiene, også uttrykt som HR, og det anses også relevant i klinisk praksis. Data fra studien tilsier at pasientene hadde (median) 7 flere eksemfrie dager enn komparator. Studiens varighet 180 dager mens modellen har ett års perspektiv. Derfor måtte det modelleres en ny distribusjon for å kunne ekstrapolere tid til tilbakefall til ett år.

I figurene under vises det både Weibull og eksponentielt ekstrapolering av tid til tilbakefall.

Figur 3 KAPLAN-MEIER SURVIVAL CURVE (FOR 182 DAYS) EXTRAPOLATED USING A PARAMETRIC WEIBULL CURVE (BASE CASE)



Figur 4 KAPLAN-MEIER SURVIVAL CURVE (FOR 182 DAYS) EXTRAPOLATED USING A PARAMETRIC EXPONENTIAL CURVE

Valget av Weibull distribusjonen for å ekstrapolere tid til tilbakefall synes begrunnet for å ta hensyn til sesongvariasjoner. Fra Weibull kurven har firma beregnet 55 flere eksemfrie dager sammenlignet med komparator. Dette medfører at pasientene i løpet av ett år har 55 dager med bedre livskvalitet og mindre steroid forbruk enn pasientene i komparator armen.

Det andre utfallsmålet som benyttes i modellen er HRQoL. Søker hadde tilgang til tre sett med nytteverdier, hvorav et av dem stammer fra COMPADRE basert på måleinstrumentet VAS. Valg av QALY-indeks kan ha betydning for kostnadseffektivitet ettersom det kan være store forskjeller relatert til instrumentet og om det er erfaringsbasert eller ikke. Selv om valg av QALY-verdier fra Storbritania var svakt begrunnet, ble alternative nytteverdier inkludert i sensitivitetsanalysen og reduserer usikkerheten rundt utfallsmålene.

Legemiddelverket anser hovedutfallsmålet brukt i modellen som relevant.

Legemiddelverket mener at å benytte Weibulldistribusjon for å ekstrapolere tid til tilbakefall, kan overestimere effekten av Canoderm.

3.4.2 Modellstruktur

En kostnadseffektivitetsanalyse er en egnet modell i denne sammenheng. Modellen opererer med kun to helsetilstander, denne forenklingen er litt grov med tanke på at dette er

en kroniske tilstand hvor det er vanlig med tørr hud utenom eksemutbruddene. Legemiddelverket innhentet nærmere begrunnelse for valg av tidsperspektiv på 1 år i modellen og denne ble vurdert som rimelig, men det foreligger likevel usikkerhet rundt langtidseffekten av en slik krem.

Legemiddelverket er enig i valget av modell.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effektdata

I COMPADRE ble det dokumentert en median forbedring på 7 dager med vedlikeholdsbehandling med Canoderm sammenlignet med referansekrem. Modellsimuleringen med 1 års tidshorisont resulterte i en forskjell på 55 dager uten eksem i løpet av et år. Denne forskjellen er vurdert som betydelig tatt i betraktning belastningen ved moderate til alvorlige utbrudd. Søker har vedlagt skriftlige bekreftelser fra flere klinikere som vurderer denne effektforskjellen som betydelig. De kliniske vurderingene av bivirkninger og tilbakefall synes velbegrunnet.

Helsenytte

QALY-vektene som er anvendt i base case ble ikke begrunnet i søknad. Legemiddelverket ba om en redegjørelse for valget av QALY vekter for de to helsetilstandene. Valget ble begrunnet med at populasjonsbasert EQ-5D er det mest brukte og anbefalte instrumentet og at den britiske nytteindeksen er mye brukt.

Valg av instrument er omdiskutert. Legemiddelverket anbefaler EQ-5D og TTO metoden fordi dette instrumentet best reflekterer pasientens preferanse ettersom valgene innebærer risiko. I noen tilfeller kan andre instrumenter være gode alternativ. Bruken av den britiske indeksen kan ha noen svakheter ettersom den er basert på data fra den generelle friske befolkningen og siden det er vist at EQ-5D er noe mindre sensitiv for nytteforskjeller i øverste del av skalaen. Modellen var fleksibel nok til å kunne gjøre egne beregninger på alternative nytteverdier. En svensk erfaringsbasert indeks og erfaringsbaserte VAS-verdier fra COMPADRE ble inkludert i sensitivitetsanalysen. Dette resulterte i endringer i IKER, men ikke så betydelig at det vil påvirke beslutningen om refusjon i stor grad.

I hvilken grad de anvendte nytteverdiene målt på voksne reflekter opplevd nytte for barn er ikke diskutert i søknaden. Legemiddelverket legger til grunn at barn opplever minst like god nytte som voksne.

3.4.4 Kostnadsdata

Kostnadsdata som blir brukt i modellen er hentet fra Apotek 1 og Oslo Economics har samlet enhetskostnader for legebruk fra offentlige instanser. Legemiddelverket vurderer kostnadene som relevante og godt dokumentert. Det usikre momentet er ressursbruken av legekontakt ved hvert tilbakefall da dette kan være antatt noe for høyt for en

pasientpopulasjon med en slik kronisk hudsykdom. Konsekvensen av et for høyt anslag er et positivt utslag på IKER og dermed kan kostnadseffektiviteten vurderes som noe usikker. På den andre siden vil ikke justeringen av dette anslaget påvirke beslutningen om kostnadseffektivitet i veldig stor grad ettersom IKER i base case og i de fleste scenarier er dominant. Dette blir tatt hensyn til i sensitivitetsberegningene.

3.4.5 Resultater av analysen

Antagelsene som er lagt til grunn i base case har resultert i at Canoderm er det dominante behandlingsalternativet. Resultatene virker robuste i den forstand at ingen av parameterne i modellen gjør ekstreme utslag på resultatene dersom de varieres innen gitte intervaller. I de fleste scenarier ligger Canoderm innenfor det som normalt anses som kostnadseffektivt.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Legemiddelverket identifiserte noen mangler i sensitivitetsanalysene og ba om et nytt tornadodiagram med følgende endringer: ta ut worst og best case scenario, inkludere en variasjon på pris og forbruk for Canoderm og en 25% forbruksreduksjon på referansekrem.

Søker har levert to worst case scenarier hvor pris og mengde av Canoderm er økt, QALY-vektene variert og legekontakt er redusert. Dette resulterte i en IKER på omtrent 1,5 og 1,9 millioner noe som blir ansett som mindre sannsynlig, men det reflekterer samlet konsekvens av usikkerheten rundt bruksmengde av kremene, bruk av helsetjenester assosiert med tilbakefall og prisøkning. Utførte alvorlighetsberegninger i kap 1.1, viser imidlertid at atopisk eksem er forbundet med lav alvorlighetsgrad som er relevant å ta i betraktning sammen med usikkerhet rundt IKER.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket har utført noen sensitivitetsanalyser for å belyse noen flere scenarier utenom worst case scenariene som representerer ekstreme ytterpunkter. Stort sett var modellen fleksibel nok til å utføre egne beregninger, men ideelt sett skulle tidshorisont og en splittelse av telefon/ingen kontakt vært mulig. De utførte scenariene resulterte i en IKER fra omtrent NOK 41 500 -267 500. Selv om dette ikke vitner om en dominant behandlingsstrategi, er det fremdeles innenfor det som normalt anses som kostnadseffektivt.

Variasjon fra base case:

- 1) Vedlikeholdskrem 20 gram, ikke anta økt bruk av steroidkrem grunnet økt bruk av vedlikeholdskrem, 15% GP, 5% spesialist, 80% telefon/ingen kontakt(40/40). Dette gir en IKER på 41 536
- 2) Erfaringsbaserte nytteverdier fra Sverige [12] og beholdt endringene i scenario 1. Dette gir en IKER på 165 524.
- 3) 10 % prisøkning på vedlikeholdskrem og beholdt endringene over gir en IKER på 214 211

- 4) 10 % prisøkning på bare Canoderm og beholdt endringene over gir en IKER på 267 539

3.6 Oppsummering

Etter en helhetsvurdering av det innsendte kliniske studiet og helseøkonomiske modell finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at Canoderm er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ ved moderat til alvorlig atopisk eksem sammenlignet med en basekrem.

Legemiddelverket vurderer at Canoderm tilfredsstillende legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht kostnadseffektivitet, sammenlignet med basekrem uten aktivt virkestoff.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelforskriften § 14-13 stiller fire faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Etter Legemiddelverkets vurdering er vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon oppfylt:

- 1) Moderat til alvorlig atopisk eksem er en alvorlig sykdom som påfører pasient og familie flere betydelige belastninger og lavere livskvalitet. Selv om atopisk eksem er vurdert som en alvorlig tilstand er beregnet alvorlighetsgrad noe lavt.
- 2) Pasienter med atopisk eksem har behov for langtidsbehandling ettersom det er en kronisk lidelse med svingninger i utbrudd.
- 3) Søker har dokumentert klinisk effekt blant pasienter over 18 år. Legemiddelverket har antatt at effekten vil være omtrent like stor hos barn..
- 4) Det er sannsynlig at urea er kostnadseffektiv behandling ved atopisk eksem som vedlikeholdskrem sammenlignet med basekrem til tross for noen usikre momenter som nytteverdi, mengde krembruk, bruk av legekontakt og pris.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har opprinnelig levert en budsjettkonsekvens på omtrent 14,8 millioner femte året basert på egne antagelser.

Søker har gjort følgende antagelser for budsjettet:

- Basert på en sammensetning av tre register antar søker at prevalensen med moderat til alvorlig atopisk dermatitt som blir behandlet av spesialist eller på sykehus er på 22 898. Dette anslaget om relevant pasientpopulasjon er basert på foreslått refusjonsvilkår om at kun spesialister kan skrive Canoderm på blå resept.
- Søker antar videre at 30 % av disse vil få resept på Canoderm og at salget dermed gradvis vil øke til 6 869 pasienter i løpet av fem år.
- Pasientøkningen inkluderer en gradvis kostnadsvridning på 1000 (antagelse) pasienter som nå mottar støtte fra bidragsordningen § 5-22 og/eller individuell refusjon som vil gå over til Canoderm i løpet av fem år etter refusjonsvedtak.

Dette medfører en budsjettkonsekvens på omtrent 14,8 mill femte året, se Tabell 1 Tabell 9.

Tabell 9 Innsendt budsjettkonsekvens

	2015	2016	2017	2018	2019
Salg av Canoderm på forhåndsgodkjent refusjon	3 948 531	7 897 062	11 845 593	15 794 124	19 742 656
Egenandel 10%	394 853	789 706	1 184 559	1 579 412	1 974 266
Redusert bruk paragraf §5-22	0	600 000	1 200 000	2 400 000	3 000 000
Redusert bruk av stereoidkrem	-	-	-	-	-
Budsjettvirkning	3 553 678	6 507 356	9 461 034	11 814 712	14 768 390

Søkerens beregning av den totale pasientpopulasjonen og antagelsen om at 30 % av pasientene som oppsøker spesialist vil få resept på Canoderm anses som svært usikkert. Legemiddelverket ba om redegjørelse for denne antagelsen. Søker baserte dette anslaget på erfaringer og markedsandeler fra det svenske og finske markedet og anser 30 % som et høyt anslag.

Legemiddelverket har vurdert de budsjettmessige konsekvensene, og finner at pasientpopulasjon som vil bruke Canoderm dersom det innvilges forhåndsgodkjent refusjon i år fem (6 869) er underestimert. Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at en større pasientpopulasjon enn beregnet av søkeren som aktuelt for refusjon og en høyere andel av denne kan få Canoderm på blå resept. Dette fordi:

Det er usikkert i hvilken grad fastlegen vil anvende et bestemt verktøy for å fastsette alvorlighetsgraden av atopisk eksem og det kan forventes noen utglidning over pasienter med mild eksem kan forekomme. Firmaets forslag om å avgrense forskrivning til spesialist er etter Legemiddelverkets vurdering ikke i tråd med målet om et effektivt samspill mellom første – og annenlinjetjenesten der henvisninger til spesialist skal være faglig og ikke formelt begrunnet. Forslaget vil heller ikke hindre muligheten for en viss bruk også hos pasienter med mild eksem.

Pasientpopulasjonen kan også forventes noe høyere enn først antatt grunnet glidninger fra andre lignende hudlidelser som kan være vanskelige å skille fra atopisk eksem. Legemiddelverket mener at det er feil å beregne andel pasienter basert på en konstant for perioden 2013 til 2020 siden prevalensen av atopisk eksem øker mer enn den generelle befolkningsvekst (1.1% i hht SSB).

Legemiddelverket har gjort følgende endringer:

1. Legemiddelverket har beregnet pasientgrunnlaget basert på det totale antall pasienter fra Reseptregisteret. Dette inkluderer antall unike pasienter som fikk resept på topikale steroider for ICD/ICPC kodene atopisk eksem i 2013. Dette utgjør 115.876 unike pasienter.
2. Flyttet beregning av merutgifter fra 2015-2019 til 2016-2020 og beregnet en ny pasientpopulasjon ved å inkludere en befolkningsvekst på 1,1 % årlig fra 2013. Dette utgjør en pasientøkning som følger:

Tabell 10 Pasientgrunnlag, registerdata 2013 fram til 2020 med 1,1 % befolkningsvekst

Pasienter atopisk eksem	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Alle Pasienter atopisk eksem	115 876	117 060	118 347	119 649	120 965	122 296	123 641	125 001

3. Legemiddelverket antar det som rimelig at 15 % av disse pasientene er en plausibel andel som vil få forhåndsgodkjent refusjon gitt forutsetningene over. Legemiddelverket har i tillegg hentet data fra Farmastat. I 2014 var antall solgte 500 g krukker 19.000 og tall for 2015 viser en betydelig økning fra 2014. Dette understøtter Legemiddelverkets antakelse om at antall brukere av Canoderm kan øke ytterligere dersom Canoderm får forhåndsgodkjent refusjon.
4. Legemiddelverket antar videre at når en vedlikeholdskrem fører til flere eksemfrie dager, vil forbruket av steroidkrem reduseres. Ifølge den helseøkonomiske modellen medførte behandling med Canoderm en besparelse på 335 gram steroidkrem årlig.

Med disse endringene har Legemiddelverket kommet til en budsjettanalyse som vises i

Tabell 11

Tabell 11 Legemiddelverkets Budsjettscenario år 2016-2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Antall pasienter	4 750	8 300	11 850	15 200	18 750
Forventet salg	10 777 602	21 555 205	32 332 807	43 110 410	53 888 012
Minus egenandel 10%	1 077 760	2 155 520	3 233 281	4 311 041	5 388 801
Minus Indv.refusjon/ bidragsordning	0	600 000	1 200 000	2 400 000	3 000 000
Minus steroidkrem	2 355 491	4 710 982	7 066 473	9 421 965	11 777 456
Merkostnad	7 344 351	14 088 702	20 833 053	26 977 404	33 721 755

Legemiddelverket har også beregnet en best- og worst-case scenario. Oppsummert strekker budsjettkonsekvensen seg fra 16,2 – 70,4 millioner det femte året etter refusjonsvedtak avhengig om man medregner befolkningsvekst. Legemiddelverket mener disse scenarioene er svært usannsynlige og anslår budsjettkonsekvensen på 33,7 millioner femte året som mest sannsynlig.

Ut i fra vurderingen foran, mener Legemiddelverket at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil overstige bagatellgrensen på 25 millioner kroner fem år etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Det er vanskelig å tallfeste dette sikkert, men det synes realistisk å forvente budsjettkonsekvenser på minst 25 millioner kroner (AUP) i år 5.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at behandling med urea (Canoderm) oppfyller de fire faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon for behandling for atopisk dermatitt. Legemiddelverket mener at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil være over bagatellgrensen på 25 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon og kan derfor ikke innvilge forhåndsgodkjent refusjon etter § 2. Saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet. Søknaden er behandlet etter § 14-31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk
Statens legemiddelverk, 21.07.2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Christna Sivertsen
Pilar Martin Vivaldi
Saksbehandlere

REFERANSER

1. Legemiddelhåndbok, N. 25.06.15]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Batopisk+%2Beksem/20080>.
2. Eichenfield, L.F., et al., *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **71**(1): p. 116-132.
3. Smidesang, I., et al., *Atopic Dermatitis Among 2-Year Olds; High Prevalence, but Predominantly Mild Disease—The PACT Study, Norway*. Pediatric dermatology, 2008. **25**(1): p. 13-18.
4. Carroll, C.L., et al., *The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society*. Pediatric dermatology, 2005. **22**(3): p. 192-199.
5. Anderson, R.T. and R. Rajagopalan, *Effects of allergic dermatosis on health-related quality of life*. Current allergy and asthma reports, 2001. **1**(4): p. 309-315.
6. Chamlin, S.L. and M.-M. Chren, *Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis*. Immunology and allergy clinics of North America, 2010. **30**(3): p. 281-288.
7. Ring, J., et al., *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2012. **26**(9): p. 1176-1193.
8. Akdis, C.A., et al., *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report*. Allergy, 2006. **61**(8): p. 969-987.
9. Preparatomtale, *Canoderm SPC*, S. Legemiddelverk, Editor 2014.
10. Rajka, G. and T. Langeland, *Grading of the severity of atopic dermatitis*. Acta dermato-venereologica. Supplementum, 1988. **144**: p. 13-14.
11. Dolan, P., et al., *A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey 1995*: Centre for Health Economics University of York, UK.
12. Burström, K., et al., *Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states*. Quality of life research, 2014. **23**(2): p. 431-442.