

Refusjonsrapport

Ingenolmebutat (Picato) til behandling
av aktiniske keratoser

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

27-02-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt 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 representere 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 ingenolmebutat (Picato) 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 ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose hos voksne.

Bakgrunn:

Virkningsmekanismen av ingenolmebutat til bruk ved aktinisk keratose (AK) er ikke fullt ut kjent. In vivo- og in vitro-modeller kan tyde på at ingenolmebutat induserer lokal lesjon celledød og fremmer en inflammatorisk respons.

Det foreligger ikke studier der ingenolmebutat er sammenlignet med annen aktiv AK behandling. Effekten av ingenolmebutat er undersøkt i bla. fire dobbeltblinde placebokontrollerte studier som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen – to av studiene evaluerte effekten på AK lokalisert til hode og ansikt, og de to andre hovedsakelig på bryst (overkropp) og ekstremiteter. Dosering og doseringsregime er ulikt for hode/ansikt og bryst/ekstremiteter. De kliniske studiene er av god kvalitet og viser at ingenolmebutat har en klinisk relevant effekt ved behandling av AK som er signifikant bedre enn vehikkel (placebo). Effekten på hode/ansikt er bedre enn effekten på overkropp/ekstremiteter.

LEO Pharma har søkt om refusjon for Picato 150 mikrogram/g (ingenolmebutat 0,015%) og Picato 500 mikrogram/g (ingenolmebutat 0,05%) for pasienter som dekkes av indikasjonen. Søker har sendt inn en helseøkonomisk analyse der Picato sammenlignes med andre tilgjengelige behandlinger for AK hos voksne pasienter. En nettverksmetaanalyse er grunnlaget for inputdata som er benyttet i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket har vurdert de to styrkene av Picato, som benyttes på ulike kroppsdeler, hver for seg. Vi har vurdert at imiquimod 5% (Aldara), som allerede har forhåndsgodkjent refusjon for bruk på hode, bør være komparator for Picato 0,015%. Når det gjelder bruk på kropp, har ikke andre legemidler forhåndsgodkjent refusjon i dag. Som et minimum må Picato være kostnadseffektivt mot ingen behandling (placebo), i tillegg til den behandling som virkelig vil bli foretrekket (legemidler brukt utenfor indikasjon, f.eks MAL-PDT eller imiquimod, eller kryoterapi ved få lesjoner).

Resultat

Hode/ansikt:

Søker benytter den indirekte sammenligningen i nettverksmetaanalysen til å hevde at ingenolmebutat har bedre effekt (målt som komplett lesjonsfrihet) enn imiquimod. Legemiddelverket mener at nettverksmetaanalysen og den benyttede modellen med de svakhetene som er omtalt i rapporten, ikke kan benyttes til å hevde at ingenolmebutat har bedre effekt enn imiquimod. Legemiddelverket godtar en antagelse om tilsvarende, men ikke bedre effekt. Resultatene som er levert og Legemiddelverkets egne supplerende analyser viser at ingenolmebutat 0,015% administrert en gang daglig i tre dager er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med imiquimod 5% gitt tre ganger per uke i fire eller åtte uker. I henhold til analysene er ingenolmebutat 0,015% dominant i forhold til imiquimod 5%, da helsenytten er marginalt bedre (skyldes at tid til optimal effekt for ingenolmebutat i modellen er satt litt kortere enn for imiquimod på grunn av kortere behandlingstid for ingenolmebutat) samtidig som kostnadene forbundet med behandlingen er noe lavere.

Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlig at Picato 0,015% er en kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser på hode.

Overkropp/ekstremiteter:

Effekten av ingenolmebutat på kropp er lavere enn effekten på hode/ansikt. Legemiddelverkets og søkers analyser indikerer at ingenolmebutat 0,05% administrert en gang daglig i to dager ikke er kostnadseffektiv sammenlignet med ingen behandling av aktiniske keratoser. Behandling med ingenolmebutat 0,05% gir en IKER på rundt 800.000 NOK i henhold til Legemiddelverkets beregninger, Legemiddelverket har derfor ikke gått videre med å vurdere kostnadseffektiviteten i forhold til mulige andre behandlinger.

Legemiddelverket mener derfor at analysen viser at det ikke er sannsynlighetsovervekt for at Picato 0,05% er en kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser på overkropp/ekstremiteter.

Vedtak:

Picato 500 µg/g til behandling av AK på kropp og ekstremiteter innvilges ikke forhåndsgodkjent refusjon.

Etter en totalvurdering har Legemiddelverket vedtatt at Picato 150 µg/g til behandling av AK på hode/ansikt kan innvilges forhåndsgodkjent refusjon med følgende vilkår:

Refusjonsberettiget bruk:

Flere enn 10 behandlingskrevende ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske aktiniske keratoser (AK) i ansiktet og hodebunnen hos voksne når størrelse og antall lesjoner begrenser effektiviteten og/eller akseptbarheten av kryoterapi.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
S80	Solutløst keratose/ solforbrenning	54, 136	L57.0	Aktinisk keratose	54, 136

Vilkår:

- 54 Skal være instituert av spesialist i hud og veneriske sykdommer eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.
- 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	8
1 BAKGRUNN	9
1.1 AKTINISKE KERATOSER	9
1.2 BEHANDLING	9
1.2.1 Behandling med ingenolmebutat (Picato)	10
1.2.2 Valg av komparator	11
1.2.3 Behandling med komparator hode/ansikt (imiquimod, Aldara)	11
1.2.4 Behandling med komparator overkropp/ekstremiteter	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR INGENOLMEBUTAT (PICATO)	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	13
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.2.1 De sentrale studienes relevans for refusjonssøknaden (PICO)	15
2.2.2 Nettverksmetaanalysens relevans for refusjonssøknaden	16
2.2.3 Oppsummering	17
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV INGENOLMEBUTAT (PICATO)	17
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	18
3.1.1 Analyseperspektiv	19
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	20
3.1.3 Intervensjon	20
3.1.4 Komparator	21
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	21
3.1.6 Kostnader (input data).....	26
3.2 RESULTATER	28
3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs	28
3.2.2 Kostnader	29
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	30
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	30
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	33
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	33
3.4.2 Modellstruktur	33
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	33
3.4.4 Kostnadsdata	36
3.4.5 Resultater av analysen.....	36
3.4.6 Sensitivitetsberegninger.....	36
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	37
3.5.1 Egne beregninger av kostnadseffektivitet	37
3.5.2 Alvorlighetsgrad.....	39
3.6 OPPSUMMERING	40
4 DISKUSJON	41
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	41
4.1.1 Spesialistvilkår	42
4.1.2 Vilkår om antall lesjoner	42
5 BUDSJETTØKONSEKVENSER	42

6	KONKLUSJON	44
	REFERANSER	45

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: LEO Pharma A/S

Preparat: Picato
Virkestoff: ingenolmebutat

Indikasjon:

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

ATC-nr: D06B X02

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 23-04-2013
Saksbehandling startet: 30-04-2013
Opphold i saksbehandlingen: 123 dager
Vedtak fattet: 27-02-2014
Saksbehandlingstid: 180 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Aktiniske keratoser

Aktiniske keratoser (solare keratoser) er solinduserte lesjoner først og fremst på lyshudede individer. Aktiniske keratoser oppstår på solesponerte hudflater for eksempel i ansiktet, i hodet, brystet/hals og på hendene. Aktiniske keratoser (AK) forekommer oftere med økende alder, prevalens fra 10 % i alderen 20-29 år og 75 % i aldersgruppen 80-89 år. Sykdommen forekommer hyppigere hos menn enn hos kvinner.

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

AK kan ses på som en premalign tilstand og har et potensiale til å progrediere til plateepitelkarsinom. De fleste tilfeller av AK progredierer ikke til kreft, og så mange som 26 % av tilfellene går spontant tilbake, likevel oppstår 60 % av alle tilfeller med plateepitelkarsinom fra aktiniske keratoser. Etter at det har oppstått plateepitelkarsinom er risikoen for metastaser estimert til 0,5-3,3 %.

Aktiniske keratoser i seg selv er antagelig ikke en alvorlig tilstand. Behandling begrunnes ut fra a) tendens til å progrediere til plateepitelkarsinom (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 på grunn av at antall/utseende gir grunn til bekymring for overgang til SCC, vurderer Legemiddelverket at aktiniske keratoser tilfredsstiller legemiddelforskriftens §14-3 faglige kriterier mht alvorlighet.

For kvantitativ beregning av alvorlighet, se pkt 3.5.2.

1.2 Behandling

Behandling av aktiniske keratoser har som mål å stanse sykdomsutviklingen, forhindre utvikling til hudkreft og det kan være ønskelig å behandle av kosmetiske grunner. 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 over en lang periode. Kriteriet mht langvarighet i legemiddelforskriftens § 14-3 anses å være oppfylt.

Det finnes forskjellige behandlinger for aktiniske keratoser i ansikt/hodebunn og aktiniske keratoser på kroppen.

Kryoterapi – frysebehandling med flytende nitrogen

Enkel behandling, og den mest brukte når det er snakk om behandling av få lesjoner. Forutsatt rett teknikk er helbredelsesratene mellom 75 % og 99 %. Ikke akseptabel behandling når store deler av huden er involvert eller ved multiple lesjoner.

Solaraze (diklofenak) 3 % krem

Behandlingen benyttes på overfladiske eller utbredte aktiniske keratoser. Behandlingen benyttes i liten grad, i følge tall fra Reseptregisteret var det kun 708 brukere av Solaraze i 2012. Solaraze kan brukes på lesjoner både i ansiktet og på kroppen, men kan gi lokale hudreaksjoner.

Fluoracil krem 5 % krem

Kun tilgjengelig på registreringsfritak i Norge, og er følgelig lite i bruk. Kan være effektivt når store områder av huden skal behandles.

Aldara (imiquimod)

Benyttes ved behandling av aktiniske keratoser i ansiktet. Lokale hudreaksjoner er svært vanlig, kurasjonsraten er ca 50 %. I en sammenlignende studie mot 5-FU og kryoterapi ga imiquimod best resultat. Har ikke godkjent indikasjon for behandling av AK på kropp/ekstremiteter. Aldara har forhåndsgodkjent refusjon med visse vilkår.

Fotodynamisk behandling

Aktiniske keratoser egner seg godt for fotodynamisk behandling (PDT). Behandlingen innebærer en påføring av en fotosensibiliserende krem (eks. Metvix – metylaminolevulinat) på lesjonene etterfulgt av eksponering med lys av en bestemt bølgelengde, noe som fører til celledød. Fotodynamisk behandling tolereres godt, og har et bra kosmetisk resultat. Kurasjonsrater på mellom 69 % og 93 %. MAL-PDT (metylaminolevulinat) har ikke godkjent indikasjon for behandling av AK på kropp/ekstremiteter.

1.2.1 Behandling med ingenolmebutat (Picato)

Picato inneholder virkestoffet ingenolmebutat og er godkjent i Norge i to ulike styrker, henholdsvis 150 mikrogram/g og 500 mikrogram/g.

Picato er godkjent til lokalbehandling av ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose hos voksne. Picato 150 mikrogram/gram benyttes ved AK i ansiktet og i hodebunnen, mens Picato 500 mikrogram/g benyttes ved AK på kroppen og ekstremiteter.

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

Ved behandling av AK i ansiktet eller hodebunnen skal Picato påføres det affiserte området en gang daglig i 3 dager, ved behandling av AK på kropp og ekstremiteter skal Picato påføres det affiserte området en gang daglig i 2 dager.

De vanligste rapporterte bivirkningene av Picato er lokale hudreaksjoner, inkludert erytem, flassing/avskalling, skorpedannelse, hevelse, blemmer og sår der hvor ingenolmebutat gelen appliseres. Etter påføring vil de fleste pasienter (> 95 %) få en eller flere lokale hudreaksjoner (1). Alvorlige lokale hudreaksjoner forekom med en insidens på 29 % i ansiktet og hodebunnen og med en insidens på 17 % på kroppen og ekstremiteter (1).

1.2.2 Valg av komparator

Hode/ ansikt

Imiquimod har forhåndsgodkjent refusjon for behandling av aktiniske keratoser på hode og i ansikt med følgende refusjonsberettiget bruk:

«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».

Legemiddelverket mener det er relevant å sammenligne ingenolmebutat med imiquimod (med godkjent styrke/dosering/behandlingsregime) når det gjelder behandling av AK på hode/ansikt.

Overkropp/ ekstremiteter

Imiquimod har ikke godkjent indikasjon ved behandling av overkropp eller ekstremiteter. På overkropp/ekstremiteter er sannsynligvis kryoterapi eller fotodynamisk terapi mest benyttet. Kryoterapi er imidlertid mest brukt når det er snakk om behandling av få lesjoner, og antas benyttet i mindre grad når antall lesjoner er høyt. Fotodynamisk behandling har ikke indikasjon for behandling av overkropp/ekstremiteter. Kostnadseffektivitet av kryoterapi eller av MAL-PDT (fotodynamisk terapi med metylaminolevulinat) ved behandling av AK på kropp eller ekstremiteter er ikke tidligere vurdert. Når kostnadseffektiviteten av de antatt mest benyttede behandlingalternativene er ukjent, mener Legemiddelverket at ingenolmebutat 0,05% som et minimum må være kostnadseffektivt i forhold til placebo dersom det skal innvilges forhåndsgodkjent refusjon for denne styrken/bruken. Dersom ingenolmebutat ikke er kostnadseffektivt mot placebo, vil Legemiddelverket ikke gå videre med å vurdere kostnadseffektiviteten mot annen aktiv behandling.

1.2.3 Behandling med komparator hode/ansikt (imiquimod, Aldara)

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.

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, flassing/avskalling, skorpedannelse, ødem, blemmer, sår dannelse, væsning. Systemiske reaksjoner relatert til immunstimulering og cytokinfrigjøring kan også forekomme.

Følgende opplysninger er hentet fra preparatomtalen til Aldara (2): 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 leverenzym er rapportert etter markedsføring, og sjeldne tilfeller av forverring av autoimmun sykdom er rapportert. Alvorlige hudreaksjoner rapportert etter markedsføring inkluderer erytema multiforme, Steven Johnsson-syndrom og kutan lupus erythematosus.

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.

1.2.4 Behandling med komparator overkropp/ekstremiteter

Legemiddelverket vil vurdere kostnadseffektiviteten til ingenolmebutat i forhold til placebo.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR INGENOLMEBUTAT (PICATO)

Søker har sendt inn en helseøkonomisk analyse som sammenligner ingenolmebutat med hhv. kryoterapi, fotodynamisk terapi, fluorouracil, diklofenak, imiquimod og placebo ved bruk til behandling av aktiniske keratoser på hode/ansikt og på overkropp/ekstremiteter.

De ulike behandlingsalternativene har varierende indikasjoner, markedsføringstillatelse og refusjonsstatus.

Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier med imiquimod eller andre relevante legemidler. De kliniske dataene for ingenolmebutat er utelukkende placebokontrollerte. Effektdata som er benyttet i modellen er generert fra en nettverksmetaanalyse basert på et systematisk litteratursøk, der studier med ulike doseringsregimer er inkludert uavhengig av om det er i henhold til norsk markedsføringstillatelse og klinisk praksis eller ikke. Disse effektdata er presentert for hhv. en ordinær indirekte sammenligning av ingenolmebutat og behandlingsalternativene, justert ved hjelp av «Bucher indirect comparison» metoden, og for en «mixed treatment comparison» der random effects modellen viste bedre tilpasning enn fixed effects modellen.

Nettverksmetaanalysen gir sammenlignbare odds ratios (OR) for de ulike behandlingsalternativene (i forhold til placebo). Effekt av de ulike legemidlene, dvs. input i modellen, er den naturlige logaritmen til OR fra nettverksmetaanalysen, som deretter er brukt til å utlede odds for «complete clearance» og sannsynligheten for «complete clearance» for de ulike behandlingsalternativene.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Ingenolmebutat

Ansikt/hodebunn

	PEP005-16 (3-5)	PEP005-25 (3-5)
Design	Multisenter, dobbeltblinde, RCT	
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med 4-8 ikke-hypertrofiske, ikke-keratotiske AK innenfor 25 cm ² . n= 269	Voksne pasienter med 4-8 ikke-hypertrofiske, ikke-keratotiske AK innenfor 25 cm ² . n= 278
Intervensjon	Ingenolmebutat gel 0,015%, applisert 1x daglig i 3 dager	Ingenolmebutat gel 0,015%, applisert 1x daglig i 3 dager
Komparator	Vehikkel (placebo)	Vehikkel (placebo)
Utfallsmål (primært endepunkt)	Komplett respons definert som ingen klinisk synlige AK lesjoner i det behandlede området	Komplett respons definert som ingen klinisk synlige AK lesjoner i det behandlede området
Resultat Total respons (evaluert dag 57)	Ingenolmebutat: 37,0% (50/135) Placebo: 2,2% (3/134)	Ingenolmebutat: 47,2% (67/142) Placebo: 5,1% (7/136)
Residivrate (12 mnd)	53,9 % (3)	

Overkropp/ekstremiteter

	PEP005-14 (3-5)	PEP005-28 (3-5)
Design	Multisenter, dobbeltblind, RCT	
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med 4-8 ikke-hypertrofiske, ikke-keratotiske AK innenfor 25 cm ² . n= 255	Voksne pasienter med 4-8 ikke-hypertrofiske, ikke-keratotiske AK innenfor 25 cm ² . n=203
Intervensjon	Ingenolmebutat gel 0,05%, applisert 1x daglig i 2 dager	Ingenolmebutat gel 0,05%, applisert 1x daglig i 2 dager
Komparator	Placebo gel (vehikkel)	Placebo gel (vehikkel)

Utfallsmål (primært endepunkt)	Komplett respons definert som ingen klinisk synlige AK lesjoner i det behandlede området	Komplett respons definert som ingen klinisk synlige AK lesjoner i det behandlede området
Resultat	Ingenolmebutat: 27,8% (35/126) Placebo: 4,7% (6/129)	Ingenolmebutat: 42,0% (42/100) Placebo: 4,9% (5/103)
Residivrate (12 mnd)	56,0 % (3)	

Imiquimod¹

	1473-IMIQ (Jorizzo et al) (6)	1487-IMIQ (Alomar et al) (7)
Design	Dobbelblind RCT	Dobbelblind 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)*

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

For ingenolmebutat er den mest relevante dokumentasjonen de fire dobbeltblinde placebokontrollerte studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen – to av studiene evaluerte effekten på AK lokalisert til hode og ansikt, og de to andre hovedsakelig på bryst (overkropp) og ekstremiteter. Dosering og doseringsregime er ulikt for hode/ansikt og bryst/ekstremiteter. Studiene ser ut til å være av god kvalitet, og er oppsummert av Lebwohl et al (4) og i EPAR (3). Det foreligger ingen studier der ingenolmebutat blir sammenlignet med aktiv komparator, slik at relativ effekt må baseres på indirekte

¹ De to dobbeltblinde RCT for imiquimod med behandlingsregime godkjent i EU. Ikke spesifikt sendt inn av søker, men presenteres for oversiktens skyld.

sammenligninger via placebo. I de pivotale studiene er det kun klinisk fravær av AK som blir vurdert som respons, og disse studiene mangler histologisk bekreftelse av effektdataene. For imiquimod (komparator) ble det funnet en høy grad av samsvar mellom den kliniske vurderingen og de histologiske funnene.

2.2.1 De sentrale studienes relevans for refusjonssøknaden (PICO)²

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Studiene dokumenterer effekten av ingenolmebutat vs. placebo med hensyn til fjerning av lesjoner hos pasienter med ikke-hypertrofiske og ikke-hyperkeratotiske lesjoner hos en pasientpopulasjon som hovedsakelig har en lys hudtype. *Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen er relevant for omsøkt pasientgruppe.*

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Ingenolmebutat er benyttet i studiene i samsvar med det som har blitt doseringsanbefalingen i preparatomtalen, dvs behandling med 0,015% gel i 3 dager for AK på hode og i ansikt og 0,05% i 2 dager for AK på bryst og ekstremiteter. *Intervensjonen er benyttet i henhold til klinisk praksis i studiene.*

Komparator i forhold til klinisk praksis

Komparator i studiene (både for hode og for kropp) er placebo. For sammenligningen av AK behandling på hode/ansikt er bl.a. imiquimod benyttet som komparator i den helseøkonomiske analysen. Flere av imiquimodstudiene inngår i nettverksmetaanalysen. Noen av studiene, men ikke alle, er relevante for klinisk praksis i Norge (og EU). *Legemiddelverket hadde foretrukket en analyse som baserte seg kun på godkjent regime for imiquimod.*

For sammenligningen av AK behandling på kropp er bl.a. kryoterapi, fotodynamisk behandling, diklofenak og ingen behandling benyttet i den helseøkonomiske analysen. *Dette dekker sannsynligvis klinisk praksis.*

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Primært endepunkt i studiene er pasientbasert komplett respons, dvs hvor stor andel av pasientene som var helt fri for AK lesjoner 57 dager (2 mnd) etter behandling. Andel pasienter med partiell respons (definert som mer enn 75 % reduksjon i antall lesjoner) var sekundært endepunkt. *Legemiddelverket anser pasientbasert komplett respons for å være det utfallsmålet som har størst relevans i forhold til at ønsket helsegevinst er oppnådd og ytterligere kostnader ikke vil påløpe (i inneværende behandlingsomgang). Analysen har ikke tatt med at tilbakefall forekommer de første 12 mnd etter at behandlingseffekten er evaluert (57 dager), dette til tross for at tilbakefallsraten er så stor som 54-56% (3). Legemiddelverket mener dette gir en overestimering av behandlingseffekten sammenlignet med imiquimod, da tilbakefallsraten for imiquimod ser ut til å være lavere (hhv 39% og*

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome

17,4% i de to relevante studiene). Ingen av disse behandlingsalternativene har dokumentasjon med hensyn til utvikling av plateepitelkarsinom.

2.2.2 Nettverksmetaanalysens relevans for refusjonssøknaden

Søker leverte en nettverksmetaanalyse basert på 93 publikasjoner av 89 RCTer som rapporterte alle typer behandling av aktiniske keratoser. 69 av disse ble videre benyttet for å estimere input effektdata. Søker valgte ut en rekke godkjente og ikke-godkjente regimer av legemidler som komparatorer, både legemidler som er markedsført i Norge og legemidler som ikke er i bruk i Norge. I base case ble effekten på samtlige lokalisasjoner (hode, overkropp, andre lokalisasjoner) slått sammen, men med separate resultater for hode/ansikt og overkropp/ekstremiteter. Resultater er presentert som komplett lesjonsfrihet (complete clearance) og partiell lesjonsfrihet (partial clearance).

Når det gjelder behandling av AK i hode og på ansikt er Legemiddelverket opptatt av at det scenario som benyttes som komparator til ingenolmebutat skal være det godkjente behandlingsregimet for imiquimod. Søker var imidlertid ikke klar over at regimet «imiquimod 4 weeks» i den innsendte søknaden består av effekten av 4 og 8 ukers behandling med imiquimod, og det har også vært uklart for søker fra hvilke studier effektdataene for «imiquimod 8 weeks» var hentet fra. Dette regimet viser seg å være basert på et 16-ukers regime som ikke er godkjent i Norge/EU.

Det var stor grad av heterogenitet mellom studiene. Legemiddelverket har akseptert benyttelsen av nettverksanalysens MTC, random effects modell for sammenligning av effektdata for behandling av AK på hode/ansikt. Resultatene fra denne sammenligningen er i samsvar med den indirekte sammenligningen via placebo der Bucher metoden er benyttet («direkte metaanalyse» hvor kun relevante imiquimodstudier er sammenlignet med relevante ingenolmebutat studier).

Nettverksanalysen gir følgende input effekt data i modellen for behandling av AK på hode/ansikt:

	Responstrate fra studier (complete clearance)	OR fra MTC	Ln OR	Odds of complete clearance	Input i helseøkonomisk analyse: Probability of complete clearance
Imiquimod 3x/uke i 4 eller 8 uker	53,7% (6) 55,0% (7)	17,33	2,837	0,71	41,56 %
Ingenolmebutat 0,015%	37,0% (5) 47,2% (5)	19,02	3,089	0,91	47,78%

Nettverksanalysen gir følgende input effekt data i modellen for behandling av AK på kropp/ekstremiteter:

	Responstrate fra studier (complete clearance)	OR fra Bucher indirekte analyse	Odds of complete clearance	Input i helseøkonomisk analyse: Probability of complete clearance
Placebo		NA	0,04	4,00%
Ingenolmebutat 0,05%	27,8% (5) 42,0% (5)	9,597	0,40	28,57%

2.2.3 Oppsummering

De kliniske studiene er av god kvalitet og viser at ingenolmebutat har en klinisk relevant effekt ved behandling av AK som er signifikant bedre enn placebo.

Ingenolmebutat har klinisk godt dokumentert og relevant effekt blant pasienter med ikke-hypertrofiske, ikke-keratotiske AK, men det foreligger ikke direkte sammenlignende data med annen aktiv behandling. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht klinisk dokumentert effekt i den aktuelle pasientpopulasjonen anses som oppfylt.

I motsetning til imiquimod mangler ingenolmebutat histologisk bekreftede effektdata i de største kliniske studiene (3). Residivrate ved ingenolmebutat de første tolv måneder etter behandling ser ut til å være en del høyere enn ved imiquimod på hode og ansikt, og residivrate er ikke tatt med i søkers analyse med tidsperspektiv ett år. Søker kommer frem til, basert på nettverksmetaanalysen, at effekt inputdataene for ingenolmebutat er høyere enn for imiquimod. Tatt i betraktning at nettverksanalysen har tatt med atskillig fler behandlingsregimer enn de som er benyttet eller godkjent i Norge, blant annet ikke-godkjent dosering av imiquimod, og at modellen ikke har tatt hensyn til høy residivrate, finner Legemiddelverket det vanskelig å feste lit til at ingenolmebutat skal ha effektfordeler i forhold til imiquimod på hode/ansikt.

For ingenolmebutat (som for imiquimod) er effekten på hode/ansikt betydelig bedre enn effekten på andre lokalisasjoner.

Det finnes kun placebokontrollerte studier slik at indirekte sammenligninger med relevante komparatorer er nødvendig.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV INGENOLMEBUTAT (PICATO)

Søker har levert en cost-utility-analyse (CUA) der Picato sammenlignes med andre tilgjengelige behandlinger for AK hos voksne pasienter. Hovedutfallet er kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

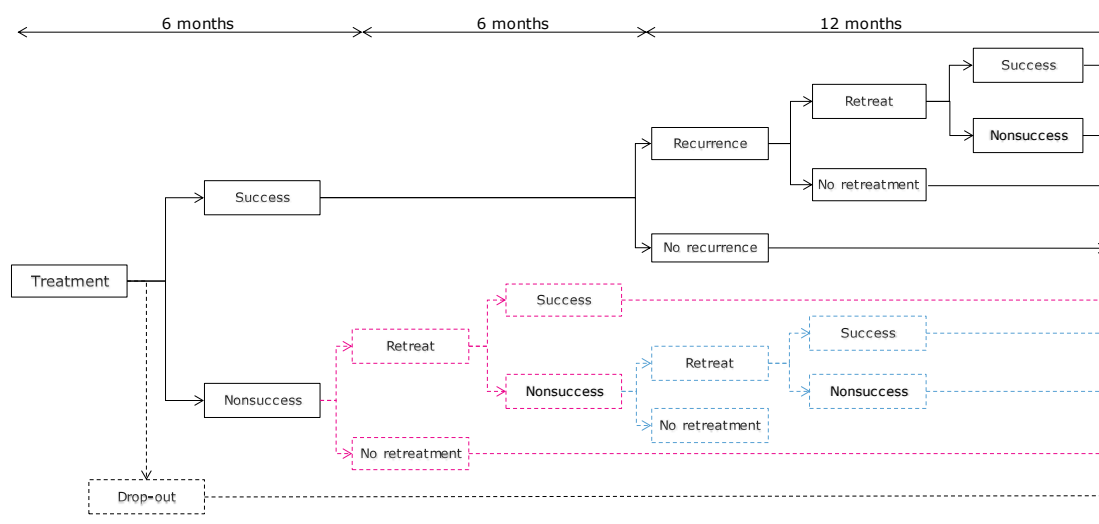
Analysen er basert på en modell som opprinnelig ble utviklet for UK National Health Service, men effektdataene er antatt å være relevante også for andre land. Alle kostnader reflekterer medisinsk praksis og enhetskostnader i Norge.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Formålet med den innsendte modellen er å vurdere kostnadseffektiviteten av Picato versus dens komparatorer i behandling av aktiniske keratoser. Ved å knytte kostnader og nytte til de tilstandene som modellen inneholder beregner modellen resultater for inkrementelle kostnader, inkrementell nytte og den inkrementelle kostnad-effekt-ratioen (IKER).

Modellen som analysen er basert på ble utviklet i Microsoft Excel 2010, og bruker en beslutningstre-tilnærming. Pasienten oppsøker en allmennlege og blir deretter henvist til hudspesialist. Der blir pasienten behandlet med en av terapiene beskrevet i Tabell 1. Modellen antar at alle pasientene fullfører en behandling. Effektdata er basert på et intention-to-treat datasett, som omfatter virkningen av å avbryte behandlingen av ulike årsaker, blant annet på grunn av bivirkninger.

Figur 1 Beslutningstre fra firmaets helseøkonomiske analyse



Modellen impliserer at en pasient enten vil respondere på behandlingen (suksess) eller ikke (ikke-suksess). Sannsynligheten for suksess har blitt utledet fra en nettverks metaanalyse som bygger på en systematisk litteraturgjennomgang (8). Tidspunktet for vurdering av behandlingen varierte fra fire dager til et år i RCTene. I modellen har man valgt å vurdere behandlingen etter 6 måneder, basert på midtpunktet til dette brede spennet. Et statistisk tidspunkt er krevet i en beslutningstre-struktur, slik at alle sammenligninger blir behandlet likt. Selv om det brukes statistiske tidspunkter i modellen for behandlingsvurdering, prøver den å ta hensyn til varierende tid for behandlingsrespons når det kalkuleres QALYs.

Suksess måles som “complete clearance”, det vil si at det ikke gjenstår noen lesjoner i det behandlede området. Dette er den strengeste definisjonen av behandlingssuksess. (Modellen tillater også vurdering av behandlingssuksess med «partial clearance», det vil si at $\geq 75\%$ av lesjonene er borte). Modellstrukturen impliserer at pasienter som oppnår suksess som en følge av behandlingen forblir uten AK i resten av en periode på 12 måneder.

I løpet av den valgte tidshorizonten på 12 måneder vurderer modellen behandlingstkostnader som består av kostnaden ved AK-terapi og assosierte helsetjenestekonsultasjoner. Forekomsten av bivirkninger som er relatert til AK-behandlingen blir også vurdert, der kostnad for helsetjenestekonsultasjoner og påfølgende behandlingstkostnader tas med.

Helsegevinster er i modellen kalkulert på basis av forbedringer i pasientenes helsenytte avhengig av behandlingssuksess, og reduksjoner i helsenytte på grunn av behandlingsrelaterte bivirkninger.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere er de viktigste for resultatene i modellanalysene:

For behandling av hode (dvs hode/ansikt):

- Nytteverdi for AK
- % henvist til spesialist for Picato 0,015% 1xdaglig (3 dager)
- % henvist til spesialist for Aldara 5% 3xuke (4 uker)
- Nytteverdi for complete clearance

For behandling av kropp (dvs overkropp/ekstremiteter):

- Nytteverdi for complete clearance
- Nytteverdi for AK
- Log odds ratio for complete clearance for Picato 0,05% (dvs effektestimater)

Vi vil i det følgende fokusere mest på disse parameterne i vår presentasjon og drøfting.

3.1.1 Analyseperspektiv

Base case analysen er gjort i et begrenset samfunnsperspektiv der man vurderer de direkte kostnadene ved AK. Indirekte kostnader, i form av tapt produktivitet, vurderes i en sensitivitetsanalyse.

Modellen har en 12-måneders tidshorizont. Søker valgte dette fordi flere studier rapporterer resultater for 6-12 måneder, og fordi det er rimelig i forhold til sykdommens natur. En lenger tidshorizont ville innebære mer usikkerhet i effektiviteten av behandlingsalternativene. Siden vi kun vurderer kostnader og konsekvenser i løpet av 12 måneder blir det ikke foretatt diskontering.

Det er pr nå ikke bevist at behandling av AK har noen påvirkning på progresjonsraten til SCC, og det er heller ikke bevist at behandlingen påvirker overlevelse. På grunn av dette vurderer ikke modellen progresjon til SCC eller assosiert påvirkning på kostnader, overlevelse og livskvalitet dette kan ha.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Modellen vurderer en hypotetisk kohort med immunkompetente voksne pasienter med klinisk bekreftet aktinisk keratose som dekker et område på 25 cm². Modellen kan simulere ulike alternativer for hvor AK er lokalisert:

- Hode + kropp
- Kun hode
- Kun kropp

Den valgte lokalisasjonen påvirker effektdata assosiert med den valgte behandlingen. I basecase analysen presenteres effektdata for behandling av hode + kropp for å inkludere så mye underlag/støtte som mulig. Dessuten presenteres dataene separat for behandling på hode og kropp. *Legemiddelverket ønsker å se på behandling av hode og kropp hver for seg, og har derfor brukt effektdata for kun hode og kun kropp, se valg av komparator, kapittel 1.2.3 og 1.2.4.*

Pasientpopulasjon brukt i modellen er i samsvar med pasientpopulasjon fra studiene. Denne er i samsvar med den norske pasientpopulasjonen som firma søker om forhåndsgodkjent refusjon for.

3.1.3 Intervensjon

Modellen vurderer alle behandlingsalternativer som er identifisert som førstelinjebehandling av AK i den systematiske litteraturgjennomgangen:

Tabell 1 List of treatment options included in the Norwegian analysis

Name and administration	Brand name	Included in the base case
Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	Picato (0.015%)	+
Ingenol mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)	Picato (0.05%)	+
Diclofenac (3%): 2 x daily (8 weeks)	Solaraze (3%)	+
Diclofenac (3%): 2 x daily (12 weeks)	Solaraze (3%)	+
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	Aldara (5%)	+
Imiquimod(5%): 3 x week (8 weeks)	Aldara (5%)	+
Cryotherapy	Cryosurgery	+
MAL + PDT	MAL + PDT	+
No treatment	NA	+

Forforkortelser: MAL, methyl aminolevulinat; N/A, not applicable; PDT, photodynamic therapy
Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse

I Norge er ikke 5-FU og imiquimod 3,75% tilgjengelig per i dag, og disse er derfor ikke vurdert i den innsendte rapporten.

3.1.4 Komparator

I den innsendte helseøkonomiske analysen sammenlignes ingenolmebutat med henholdsvis imiquimod, diklofenak, PDT, kryoterapi og ingen behandling.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Responsrater

Komplett og delvis responsrater ble av søker identifisert fra 69 artikler i den systematiske gjennomgangen for alle behandlingsvalg ved AK.

- Komplett respons er definert som ingen gjenværende lesjoner etter behandling
- Delvis respons er definert som en reduksjon på $\geq 75\%$ i antall lesjoner i målområdet. Data for delvis respons ble ikke brukt i base-case i rapporten.

Disse dataene ble videre kategorisert etter AK lokalisasjon: kun hode, kun kropp eller hode+kropp. En nettverksmetaanalyse ble brukt for å få komparative mean log odds ratios (LOR) for alle behandlingsvalg for de to resultatmålene. Disse LOR er gjort eksponensielle (exponentiated) og så brukt i baseline odds of clearance med behandlingsvalget. Dette er oppnådd gjennom å multiplisere odds of clearance med OR for den assosierte behandlingen. Oddsene er så omgjort til sannsynligheter for clearance for bruk som datainput i modellen. Hvis oddsen for en hendelse er kjent, blir sannsynligheten kalkulert som følger:

$$\text{Sannsynlighet} = \text{odds} / (1 + \text{odds})$$

Effektdata for kun hode og kun kropp, og komplett respons (complete clearance), er presentert i Tabell 2 og Tabell 3.

Tabell 2 Treatment response - head: complete clearance

Therapies	Probability of complete clearance	Log OR of complete clearance	Odds of complete clearance
Picato® (0.015%): 1 x daily (3 days)	47,78 %	3,089	0,91
Aldara® (5%): 3 x week (4 weeks)	41,56 %	2,837	0,71

Log OR were obtained from a network meta-analysis of data from 69 studies identified in the systematic review, these values are based on a random effects model

Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse

Tabell 3 Treatment response – body: complete clearance

Therapies	Probability of complete clearance	OR of complete clearance	Odds of complete clearance
Placebo	4,00 %	NA	0,04
Picato® (0.05%): 1 x daily (2 days)	28,57 %	9,597	0,40

Log OR were obtained from a network meta-analysis of data from 69 studies identified in the systematic review, these values are based on a random effects model

Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse

Clearance rate i placebo-armen varierer mye i studiene. I alle analysene brukte søker 4% clearance for vehicle behandling som søker mener er i tråd med de viktigste ingenolmebutat studiene. Denne andelen ble også anvendt i scenario-analysene.

To metaanalyser av AK-terapi har nylig blitt utgitt. Cochranes metaanalyse (9) presenterer ikke data som kan brukes i den økonomiske vurderingen, og nettverksmetaanalysen (10) blander sammen behandling av hode med behandling av kropp. På grunn av dette er ingen av disse metaanalysene nyttige for firmaets modelleringstilnærming.

Behandlingseffekt

Den optimale terapeutiske effekt av complete (eller partial) clearance vil kanskje ikke være synlig før etter flere uker etter at den foreskrevne behandlingen er avsluttet. Tidspunktet for måling av effekt ble i modellen satt som varigheten av behandlingen pluss minimumstiden etter behandlingsavslutning hvor optimal effekt oppnås (der dette er angitt i SPC). For imiquimod og diklofenak var dette 4 uker (2, 11). For andre behandlinger ble det anslått behandlingsvarighet pluss 4 uker.

Tabell 4 Time to optimal treatment effect

Therapies	Time to optimal effect (weeks)	Reference
Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	4	Assumption
Ingenol mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)	4	Assumption
Diclofenac (3%): 2 x daily (8 weeks)	12	Solaraze: Summary of product characteristics
Diclofenac (3%): 2 x daily (12 weeks)	16	Solaraze: Summary of product characteristics
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	8	Aldara 5% cream: Summary of Product Characteristics
Imiquimod (5%): 3 x week (8 weeks)	12	Aldara 5% cream: Summary of Product Characteristics
Cryosurgery	4	Assumption
MAL + PDT	4	Assumption
No treatment	NA	Assumption

Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse.

Residiv

Den systematiske gjennomgangen identifiserte 9 studier som rapporterte residiv av AK. Dette ble definert som en eller flere nye eller tilbakevendende lesjoner i det behandlede området som oppsto i inntil 1 år etter behandling. Søker valgte imidlertid ikke å utføre en nettverksmetaanalyse på grunn av at det ikke fantes residiv data for samtlige av behandlingene de ønsket å ha med i nettverksmetaanalysen. Et vektet gjennomsnitt ble i stedet estimert for hver behandling ved å kalkulere det totale antallet pasienter som opplever å få tilbakefall av AK som en prosentandel av totalt antall pasienter som får behandlingen (Tabell 5).

Tabell 5 Recurrence rates

Treatment	Probability of recurrence	Reference
Ingenol Mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	53.90%	Analysis of identified studies- LEO, Data on file (See Appendix D: Table 66)
Ingenol Mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)	50.00%	Analysis of identified studies- LEO, Data on file (See Appendix D: Table 66)
Diclofenac (3%): 2 x daily (8 weeks)	60.00%	Analysis of identified studies- LEO, Data on file (See Appendix D: Table 66)
Diclofenac (3%): 2 x daily (12 weeks)	60.00%	Analysis of identified studies- LEO, Data on file (See Appendix D: Table 66)
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	39.00%	Analysis of identified studies- LEO, Data on file (See Appendix D: Table 66)
Imiquimod (5%): 3 x week (8 weeks)	48.00%	Analysis of identified studies- LEO, Data on file (See Appendix D: Table 66)
Cryosurgery	90.00%	Analysis of identified studies- LEO, Data on file (See Appendix D: Table 66)
MAL + PDT	24.00%	Analysis of identified studies- LEO, Data on file (See Appendix D: Table 66)
No treatment	42.70%	Analysis of identified studies- LEO, Data on file (See Appendix D: Table 66)

Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse.

Bivirkninger

En rekke behandlingsrelaterte bivirkninger i form av lokale hudreaksjoner blir typisk assosiert med de terapiene som brukes ved behandlingen av AK. Disse inkluderer blant annet: kontakteksem, tørr hud, ødem, kløe, utslett, flassende utslett, hudhypertrofi, hudsår.

På grunn av manglende konsistens i rapportering og klassifisering av de ulike bivirkningene fant ikke søker det mulig å generere et robust nettverk og utføre en nettverksmetaanalyse. En vektet gjennomsnittsrate for bivirkningene ble derfor estimert for hver behandling ved å kalkulere totalt antall pasienter i alle de relevante studiene og totalt antall pasienter som opplevde en bivirkning for hver av de identifiserte behandlingene (Tabell 6).

Typisk vil ikke bivirkningene manifestere seg før 2-3 uker inn i behandlingsforløpet, og vil så avta ca 2-3 uker etter at behandlingen er avsluttet. Søker antok at bivirkningene ville

vare så lenge behandlingen pågikk. For Picato, som bare gis i 2 eller 3 dager, ble det antatt at varigheten av bivirkningene var 2 uker. Dette reflekterte den typiske varigheten av bivirkninger sett i studiene. Når det gjelder frysing og PDT er bivirkningene antatt å vare i 4 uker.

Tabell 6 Adverse event rate and duration

Treatment	% of pts experiencing AE	Average AE duration (weeks)	Reference
Ingenol Mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	31.25%	2	Analysis of identified studies- LEO, Data on file
Ingenol Mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)	35.11%	2	Analysis of identified studies- LEO, Data on file
Diclofenac (3%): 2 x daily (8 weeks)	43.21%	8	Analysis of identified studies- LEO, Data on file
Diclofenac (3%): 2 x daily (12 weeks)	43.21%	12	Analysis of identified studies- LEO, Data on file
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	64.48%	4	Analysis of identified studies- LEO, Data on file
Imiquimod (5%): 3 x week (8 weeks)	64.48%	8	Analysis of identified studies- LEO, Data on file
Cryosurgery	41.68%	4	Analysis of identified studies- LEO, Data on file
MAL + PDT	65.89%	4	Analysis of identified studies- LEO, Data on file
No treatment	0%	0	Assumption

Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse.

Avbrudd av AK-behandlingen (valgfri modellparameter)

Alle effektdata brukt i modellen er basert på en intention-to-treat populasjon, og tar derfor hensyn til avbrudd av behandling innen de respektive studier. Mange studier har diskutert begrensningene av etterlevelse i RCT og hvordan dette stemmer med klinisk praksis, men så lenge ikke spesifikke studier gjøres for å anslå etterlevelse baserer firmaet analysen på tilgjengelige data. På grunn av den betydelige reduserte behandlingsvarigheten ved Picato (2-3 dager versus ≥ 4 uker for andre behandlinger) og fordi bivirkningene oppstår etter avsluttet behandling, mener søker det rimelig å anta at avbruddssratene som skyldes bivirkninger eller mangel på motivasjon vil være lavere enn ved andre behandlinger. Som en valgfri modellparameter kan andelen pasienter som avbryter førstelinjebehandling defineres (se Tabell 7). I dette scenarioet antas det at disse pasientene har halvparten av behandlingsforløpet og så stanser behandlingen på grunn av bivirkninger eller mangel på motivasjon. Som resultat vil de pådra seg behandlingskostnader og vil oppleve bivirkninger i halvparten av den definerte behandlingsvarigheten. Pasientene vil deretter forbli i denne AK tilstanden i resten av modellens varighet.

Tabell 7 Discontinuation rates for scenario analysis. Data based on assumption.

Treatment	Discontinuation rate	Reference
Ingenol Mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	0%	Assumption
Ingenol Mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)	0%	Assumption
Diclofenac (3%): 2 x daily (8 weeks)	10%	Assumption
Diclofenac (3%): 2 x daily (12 weeks)	10%	Assumption
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	10%	Assumption
Imiquimod (5%): 3 x week (8 weeks)	10%	Assumption
Cryosurgery	0%	Assumption
MAL + PDT	0%	Assumption

Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse.

Livskvalitetsdata

I modellen anvendes nyttevekter for pasientene basert på behandlingsrespons og forekomst av bivirkninger. AK har en negativ effekt på helserelatert livskvalitet, men effektiv behandling kan medføre tilbakegang av AK. Nyttvektene som er tildelt hver helsetilstand er detaljert i Tabell 8. På linje med Wilson-studien (12) og den norske refusjonsrapporten for Aldara (13) benytter søker en livskvalitetsverdi for AK på 0,986. Dette er et vektet gjennomsnitt av verdiene fra studiene til Chen (14) og Littenberg (15).

Pasienter starter i modellen i helsetilstand «AK» (0,986). De forblir i denne AK tilstanden til optimal behandlingseffekt nås. Hvis behandlingssuksess oppnås, vil pasienter bevege seg over i en helsetilstand der de ikke har AK (livskvalitetsverdi = 1).

I søknaden har firmaet antatt en nedgang i nytte på 0,01 ved bivirkninger. I følge søker er begrunnelsen for denne relativt lave reduksjonen at man ikke ønsket at frysing og andre vanlig brukte behandlinger skulle komme ut med lavere 12-måneders QALYs enn ingen behandling. Det er antatt at ulempen ved bivirkninger oppstår rett etter at behandlingen starter, og varer så lenge behandlingen varer. Etter at bivirkningene har gitt seg vil livskvaliteten vende tilbake den opplevde helsetilstanden ved AK, inntil tidspunktet for optimal behandlingseffekt nås. Modellen antar at alle bivirkninger er like med hensyn til den ulempe de gir, men i praksis vil alvorligheten av bivirkningene variere med den type behandling som gis.

Tabell 8 Health state utility values

Health state	Utilities	References
Complete clearance	1.000	Assumption
AK	0.986	Wilson, 2010
	Disutility	
Adverse events	0.01	Assumption

Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse.

3.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Søker oppgir at alle kostnadstall som er brukt i modellen er i norske kroner fra 2012. Ulike lokalbehandlinger er tilgjengelig i flasker med oppløsning, kremtuber eller engangsposer med krem. Det er ikke mulig å foreskrive deler av flasker, tuber eller engangsposer, derfor er kostnaden per pasient per behandlingskur basert på det totale antall av komplette flasker/tuber/engangsposer som er nødvendig for å behandle et 25 cm² område med AK for den spesifiserte behandlingsvarigheten (se Tabell 9).

Legemiddelkostnadene «cost per course» er riktige i Tabell 9. Men de reelle kostnadene for imiquimodregimene er underestimert, da søker ikke var klar over at «imiquimod 4 weeks» også inkluderer en del pasienter som er blitt behandlet i 8 uker og som derfor har fått to kurer imiquimod. Riktig estimat for effekt (dvs for 4 og 8 ukers behandling) er imidlertid benyttet i modellen.

I Tabell 9 er «cost per course» for 8 ukers behandling feil, da dette refererer til 16-ukers behandling (et regime som ikke er godkjent i Norge).

Standard behandlingkostnader for diklofenak og imiquimod ble hentet fra prisdatabasen til Legemiddelverket. Kostnaden for PDT/MAL ble estimert på basis av honorartabellen til Legeforeningen. Kostnaden ved frysing ble basert på honorartabellen fra Legeforeningen. Fordi søker antok at ingenol mebutat sannsynligvis vil brukes for å behandle 10 eller flere lesjoner, antok de at frysing også ville implisere behandling av 10 lesjoner. Honorartabellen tillater legen å få refusjon for opp til 8 lesjoner per behandling, og søker brukte refusjonen av 8 frysinger som kostnaden for dette alternativet.

Tabell 9 Treatment costs per course. All pharmaceutical prices are AUP exclusive of VAT.

Treatment	Formulation	Pack size (units)	Pack price, NOK	Units / course	Cost per course, NOK	Reference
Ingenol Mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	Gel (Single dose tube)	3	795.68	3	795.68	LEO Pharma, data on file
Ingenol Mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)	Gel (Single dose tube)	2	837.52	2	837.52	LEO Pharma, data on file
Diclofenac (3%): 2 x daily (8 weeks)	3% cream (100 g tube)	1	789.36	1	789.36	The Norwegian Pharmaceutical Product Compendium
Diclofenac (3%): 2 x daily (12 weeks)	3% cream (100 g tube)	1	789.36	1	789.36	The Norwegian Pharmaceutical Product Compendium
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	5% cream (single use sachet)	12	575.76	12	575.76	The Norwegian Pharmaceutical Product Compendium
Imiquimod (5%): 3 x week (8 weeks)	5% cream (single use sachet)	12	575.76	24	1151.52	The Norwegian Pharmaceutical Product Compendium
Cryosurgery	NA	1	888.00	1	888.00	Normaltariff for spesialistpraksis 2012-2013
MAL + PDT	NA	1	Unit price based on fee schedule	1	1670.00	Normaltariff for spesialistpraksis 2012-2013
No treatment	NA	0	0.00	0	0.00	

Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse.

Kostnader ved legebek (pasientvurdering og behandlingsadministrering)

I basecase ble det antatt at alle pasienter med AK først ble identifisert hos allmennlege, og så henvist til hudlege for behandling.

Søker oppgir at HELFO data indikerer at få allmennleger tilbyr frysing. Aldara har forhåndsgodkjent refusjon kun når behandlingen er instituert av spesialist.

Firmaet la til 100 NOK i reiseutgifter for behandling hos allmennlege og 200 NOK i reiseutgifter for behandling hos spesialist.

Tabell 10 Cost of GP and dermatologist visit.

Cost of GP and dermatologist visit Contact type	Cost	Reference
GP	NOK 428.00	Normaltariff for spesialistpraksis 2012-2013
Dermatologist	NOK 702.71	Normaltariff for spesialistpraksis 2012-2013

Tabellen er hentet fra firmaets helseøkonomiske analyse.

Kostnader ved bivirkninger

Mange bivirkninger går over av seg selv og krever ingen intervensjon. Men en andel av pasientene vil gå til allmennlegen (eller spesialist). Søker har ikke empiriske data for andelen som går til allmennlege på grunn av bivirkninger, og i basecase analysen har de derfor antatt at 33% av pasientene som opplever bivirkninger vil gå til allmennlegen og at 10% av disse igjen vil få foreskrevet et «topical corticosteroid». Firmaet antok at pasientene fikk foreskrevet en tube med Terra-Cortril til en kostnad på 70,56 NOK ekskl mva. Modellen antar at en tube med Terra-Cortril vil vare i 4 uker og derfor vil antall tuber nødvendig for å behandle bivirkninger for hvert behandlingsvalg variere tilsvarende.

Indirekte kostnader

Kostnader for samfunnet

Panelet med hudleger som søker har benyttet indikerte at de nesten aldri sykmeldte pasienter på grunn av AK eller behandling av AK. I tillegg er de fleste pasienter med AK pensjonert på grunn av aldersprofilen på sykdommen. Indirekte kostnader (produktivitetstap) eller verdien av fritid ble derfor ikke inkludert i basecase analysen.

3.2 Resultater

Søker har sendt inn resultater for sammenligninger med alle behandlingsvalg ved AK, men Legemiddelverket anser det som mest relevant å sammenligne følgende (se kapittel 1.2.2):

Hode

Picato 0,015% en gang daglig i tre dager og Aldara 5% tre ganger i uken i fire uker (som inkluderer effekten av Aldara gitt som en eller to behandlinger á 4 uker)

Kropp

Picato 0,05% en gang daglig i to dager og ingen behandling.

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Hode

Tabell 11 viser QALY (gjennomsnittlig QALYs per pasient per år) ved å behandle AK på hode med Picato 0,015% en gang daglig i tre dager og Aldara 5% tre ganger i uken i fire uker.

Tabell 11 Treating AK on head locations only: QALYs for the treatment options.

Treatment	QALYs
Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	0.9921
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	0.9904

Inkrementelle QALYs er dermed 0,0017.

Kropp

Tabell 12 viser QALY ved å behandle AK på kropp med Picato 0,05% en gang daglig i to dager og ingen behandling.

Tabell 12 Treating AK on non-head locations only: QALYs for the treatment options.

Treatment	QALYs
Ingenol mebutate (0.05%): 1 x day (2 days)	0.9896
No treatment	0.9860

Inkrementelle QALYs er dermed 0,0036.

3.2.2 *Kostnader*

Hode

Tabell 13 viser kostnad ved å behandle AK på hode med Picato 0,015% en gang daglig i tre dager og Aldara 5% tre ganger i uken i fire uker.

Tabell 13 Treating AK on head locations only: Costs for the treatment options (2012 NOK).

Treatment	One year costs (NOK)
Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	2,322.61
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	2,501.75

Inkrementelle kostnader er dermed NOK -179,14.

Kropp

Tabell 14 viser kostnad ved å behandle AK på kropp med Picato 0,05% en gang daglig i to dager og ingen behandling.

Tabell 14 Treating AK on non-head locations only: Costs for the treatment options (2012 NOK).

Treatment	One-year costs (NOK)
Ingenol mebutate (0.05%): 1 x day (2 days)	2 369.99
No treatment	0.00

Inkrementelle kostnader er dermed NOK 2369,99.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket ønsker å vurdere kostnadseffektiviteten for complete clearance for hode og kropp separat, og har derfor anvendt separate effektdata for hode og kropp i vurderingen.

Hode

Tabell 15 Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) for the treatment comparisons in head locations only.

Base case	Comparator	Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)
Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)		NA
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)		-110,097 NOK per QALY Imiquimod is dominated

Vi ser at IKER for Picato versus Aldara er -110.097 NOK.

Kropp

Tabell 16 Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) for the treatment comparisons in non-head locations only.

Base case	Comparator	Ingenol mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)
Ingenol mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)		NA
No treatment		666 393 NOK per QALY

Vi ser at IKER for Picato versus ingen behandling er 666.393 NOK.

3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Søker har levert flere sensitivitetsanalyser. Enveis-sensitivitetsanalyser som vist i Tabell 17 for hode og Tabell 18 for kropp, og probabilistiske analyser. Resultatene gir et bilde av hvilke parametere som er viktige for resultatene.

Hode

Tabell 17 Univariate sensitivity analysis results for ingenol mebutate (0,015%) once daily for 3 days vs. imiquimod (5%) for 4 weeks.

Variable	CE with low value	CE with high value
Utility value for AK	-31,670 Negative numerator, positive denominator	-476,717 Negative numerator, positive denominator
% referred to secondary care for Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	-272,054 Negative numerator, positive denominator	51,860 Negative numerator, positive denominator
% referred to secondary care for Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	105,717 Positive numerator and denominator	-326,039 Positive numerator and denominator
Utility value for Complete clearance	-476,717 Negative numerator, positive denominator	-110,097 Negative numerator, positive denominator
Time for clearance (optimal effect) for Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	-244,709 Negative numerator, positive denominator	-86,347 Negative numerator, positive denominator
Number of primary care contacts for Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	-44,335 Negative numerator, positive denominator	-175,859 Negative numerator, positive denominator
Number of primary care contacts for Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	-175,859 Negative numerator, positive denominator	-44,335 Negative numerator, positive denominator
Log Odds Ratio of complete clearance for Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks) vs. Placebo (Head)	-37,622 Negative numerator, positive denominator	72,937 Negative numerator and denominator
Disutility for AE	-143,159 Negative numerator, positive denominator	-34,701 Negative numerator, positive denominator
Log Odds Ratio of complete clearance for Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days) vs. Placebo (Head)	77,847 Negative numerator and denominator	-30,125 Negative numerator, positive denominator

% referred to secondary care for ingenolmebutate og imiquimod er oppdatert med tall fra søker fra februar 2014

Faktorene som påvirker kostnadseffektiviteten mest er:

- Nytteverdi for AK
- % henvist til spesialist for Picato 0,015% 1xdaglig (3 dager)
- % henvist til spesialist for Aldara 5% 3xuken (4 uker)
- Nytteverdi for complete clearance

Kropp

Tabell 18 Univariate sensitivity analysis results for ingenol mebutate (0,05%) once daily for 2 days versus no treatment

Variable	CE with low value	CE with high value
Utility value for Complete clearance	-17,550,728 Positive numerator, negative denominator	666,393 Positive numerator and denominator
Utility value for AK	153,467 Positive numerator and denominator	-17,550,728 Positive numerator, negative denominator
Odds ratio of complete clearance for Ingenol mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days) vs. Placebo (Non-head)	1,163,627 Positive numerator and denominator	304,696 Positive numerator and denominator
Disutility for AE	642,016 Positive numerator and denominator	1,036,731 Positive numerator and denominator
Probability of complete clearance for Placebo (Non-head)	839,591 Positive numerator and denominator	564,031 Positive numerator and denominator
% referred to secondary care for Ingenol mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)	592,298 Positive numerator and denominator	740,488 Positive numerator and denominator
Cost of Dermatologist contact	592,298 Positive numerator and denominator	740,488 Positive numerator and denominator
Time for clearance (optimal effect) for Ingenol mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)	613,341 Positive numerator and denominator	729,492 Positive numerator and denominator
Number of primary care contacts for Ingenol mebutate (0.05%): 1 x daily (2 days)	636,307 Positive numerator and denominator	696,479 Positive numerator and denominator
Cost of GP contact	636,307 Positive numerator and denominator	696,479 Positive numerator and denominator

% referred to secondary care for ingenolmebutate er oppdatert med tall fra søker fra februar 2014

Faktorene som påvirker kostnadseffektiviteten mest er:

- Nytteverdi for complete clearance
- Nytteverdi for AK

I tillegg er log odds ratio for complete clearance (effekt input i modellen) for Picato 0,05% en viktig faktor.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Analysene gjenspeiler stort sett den pasientpopulasjonen, intervensjonen, komparatoren og det utfallsmålet som er brukt i nettverksmetaanalysen. Det er en svakhet at residiv i den første 12 mnd-perioden ikke er medregnet.

3.4.2 Modellstruktur

Strukturen er basert på behandlingsforløpet i henhold til medisinsk godkjent indikasjon for 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. En viktig årsak til å behandle AK er imidlertid at lesjonene kan utvikle seg til SCC. Ingen kjente legemidler har imidlertid per i dag dokumentert effekt på utvikling av SCC.

Legemiddelverket er 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 ingenolmebutat eller komparator. Vi er innforstått med at analysen vil kunne få et annet utfall med klinisk dokumentasjon på utvikling av SCC.

Modellstrukturen impliserer at pasienter som oppnår suksess som en følge av behandlingen forblir uten AK i resten av en periode på 12 måneder. Dette forutsetter ingen residiv i perioden. På spørsmål fra Legemiddelverket svarer søker at det i modellen ikke er mulig å få inn residiv innenfor 12 måneder, og at det heller ikke anses som relevant.

Legemiddelverket er av den oppfatning at dette er svært relevant, og at det er en stor svakhet ved modellen at søker ikke har lagt inn residiv i den første 12-månedersperioden, særlig siden ingenolmebutat kan se ut til å ha høyere residivfrekvens enn imiquimod på hode/ansikt – se kapittel 2.2.1.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Det finnes ingen studier som sammenligner behandling med ingenolmebutat og imiquimod direkte. Når det ikke finnes effektdata fra en direkte sammenligning kan en indirekte sammenligning godtas. Effektdata er i stor grad basert på den innsendte nettverksmetaanalysen. Legemiddelverket har godtatt dette, se kapittel 2.2.2.

Helsenyttedata – complete clearance

Hode/ansikt

Basert på effektdataene fra søkers nettverksmetaanalyse, kommer ingenolmebutat numerisk, men ikke statistisk signifikant bedre ut enn imiquimod. Det er flere årsaker til at Legemiddelverket mener det er ikke er tilstrekkelig dokumentert at ingenolmebutat virkelig er bedre enn imiquimod:

- de pivotale studiene på ingenolmebutat mangler histologisk bekreftede effektdata
- modellen tar ikke hensyn til residivrate de første 12 måneder (og ingenolmebutat kan se ut til å ha høyere residivrate enn imiquimod). Det bemerkes at søker i «Tabell 5 Recurrence rates» har utelatt studien til Alomar et al (7) som viser en betydelig lavere residivrate for komparator³ enn den studien som søker har inkludert.
- resultater fra en nettverksmetaanalyse med stor heterogenitet er ikke et tilstrekkelig grunnlag for å hevde bedre effekt

Legemiddelverket mener at det med foreliggende datagrunnlag kan være grunn for å hevde tilsvarende, men ikke bedre effekt.

Kropp/ekstremiteter

Legemiddelverket mener at ingenolmebutat må være kostnadseffektivt også versus placebo dersom en slik behandling skal få forhåndsgodkjent refusjon til bruk på kropp. Søkers analyse kan benyttes til å se på sammenligning mellom ingenolmebutat og «ingen behandling». Hovedforskjellen er at «ingen behandling» i modellen er lagt inn med ingen effekt. I virkeligheten vil man forvente en viss spontan tilbakegang av AK, slik at Legemiddelverket mener at også placebo skal tillegges en viss effekt.

Bivirkninger – alle lokalisasjoner

Det er ikke godt dokumentert at færre får bivirkninger av ingenolmebutat enn av behandling med imiquimod.

Søker henviser til at tallene er hentet fra «analyse av identifiserte studier, LEO, data on file», men Legemiddelverket finner ikke samsvar mellom det beregnede gjennomsnittstallet i Tabell 6 og f.eks SPC for ingenolmebutat, eller de relevante imiquimod studiene for hode/ansikt (6, 7). For imiquimod benyttet ved AK på hode, har Alomar et al (7) rapportert 53,5% forekomst av «any AE», mens alvorlige bivirkninger (SAE) ble rapportert hos 5 (av 129) pasienter. Lebwohl et al (5) rapporterer at ingenolmebutat har en forekomst av behandlingskrevende AE på 37,2%, som omfatter færre bivirkninger enn «any AE». Likeledes angis behandlingskrevende SAE ved bruk av ingenolmebutat til 2,2% for AK på hode, mens det i SPC for Picato er angitt at «alvorlige lokale hudreaksjoner forekom med en insidens på 29 % i ansiktet og hodebunnen». Det

³ Søker har i ettertid (februar 2014) gjort en egen analyse der effektdata fra både Jorizzo og Alomar sammenlignes (i en ujustert indirekte sammenligning) med ingenolmebutat 0,015% (Lebwohl 2012).

synes å være lite samsvar mellom disse anslagene. Angivelse, klassifisering og rapportering av bivirkninger mellom ulike studier er ikke konsekvent, hvilket gjør det svært vanskelig å finne holdepunkter for reelle forskjeller mellom disse behandlingene.

Tilsvarende finner Legemiddelverket ikke at det er dokumentert at ingenolmebutat skal ha kortere varighet av bivirkninger enn imiquimod.

Disutility ved bivirkninger er skjønnsmessig anslått av søker til 0,01. Begrunnelsen for dette er svak, og det er ikke urimelig å anta at disutility ved å ha skorper eller sår i ansiktet kan være høyere enn denne antagelsen, se kapittel 3.1.5 - livskvalitetsdata.

Livskvalitetsdata

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

Både Chen (14) og Littenberg (15) 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. Fra de to studiepublikasjonene har vi imidlertid ingen eksplisitt informasjon om sykdom og livskvalitet for 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 ingenolmebutat. 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. 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. Hos Chen tilsvarende 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. Søker 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.

Legemiddelverket innser at det ikke alltid vil være mulig å finne livskvalitetsstudier som går akkurat på den pasientpopulasjonen man ønsker seg. Det er likevel en svakhet ved refusjonssøknaden at søker har benyttet disse studiene uten at styrker og svakheter ved disse og måten de blir brukt på er diskutert. Søker har imidlertid undersøkt usikkerheten i sensitivitetsanalyse. Til tross for den lave kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget godtar

Legemiddelverket disse livskvalitetsverdiene. Disse verdiene er tidligere benyttet i den helseøkonomiske analysen av Aldara, og er dessuten tilsynelatende relativt konservative i denne sammenheng.

3.4.4 *Kostnadsdata*

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene ved komparator for AK på hode (imiquimod 5%) er noe undervurdert, da en del pasienter kan ha behov for to kurer. Et gjennomsnitt av resultatene fra Jorizzo- og Alomar-studiene gir at 32% av pasientene fikk respons etter 1. behandling. Disse får en legemiddelkostnad tilsvarende en kur med Aldara. Hvis vi antar at alle de som ikke fikk respons etter første behandling får en kur til, vil disse pasientene få en legemiddelkostnad tilsvarende to kurer. Den gjennomsnittlige legemiddelkostnaden blir da ca 970 NOK i stedet for 575,76 NOK.

Kostnader ved legebesøk

Søker har benyttet normaltariiff for spesialistpraksis 2012-2013 og lagt til reiseutgifter for behandling hos hhv allmennlege og spesialist. *Legemiddelverket mener at kostnadene som er benyttet virker rimelige.*

Når det gjelder antall legebesøk mener Legemiddelverket at pasientene kan få noen flere legebesøk hos spesialist enn antatt hos søker:

Ingenolmebutat:

Legemiddelverket mener det virker rimelig at pasientene etter henvisning fra allmennlege først vil ha 1 oppstartsbesøk hos spesialist, og deretter 1 oppfølgingsbesøk for å vurdere effekt av behandlingen. Vi mener derfor at man i den helseøkonomiske analysen bør benytte 2 besøk hos spesialist i stedet for 1,5 som antatt hos søker.

Imiquimod:

Legemiddelverket mener det virker rimelig at pasientene etter henvisning fra allmennlege først vil ha 1 oppstartsbesøk hos spesialist, og deretter 1 oppfølgingsbesøk for å vurdere effekt av behandlingen. En del av pasientene vil trenge nok en behandling, som angitt i SPC og en påfølgende ny kontroll. Vi mener derfor at man i den helseøkonomiske analysen bør benytte 2,5 besøk hos spesialist i stedet for 2 som antatt hos søker.

3.4.5 *Resultater av analysen*

Analysen og resultatene er i hovedsak vurdert å være troverdige. Legemiddelverket mener imidlertid at enkelte av de sentrale parameterne bør ha andre verdier. Vi har derfor simulert modellen med disse verdiene – se kapittel 3.5.

3.4.6 *Sensitivitetsberegninger*

I søkers enveis-sensitivitetsanalyser ble alle modellparametere individuelt variert mellom deres definerte minimums- og maksimumsverdi. Søker angir at minimums- og maksimumsverdi typisk ble basert på 95% konfidensintervall. Der variasjonen ikke var

basert på 95% konfidensintervall valgte søker å variere med +/- 25% basert på en vurdering av rimelig usikkerhetsutfall gitt medisinsk praksis. Dette synes å være en rimelig variasjon.

Andel pasienter henvist til spesialist varierer i base case mellom 0 og 1 (eller 0% og 100%). Ettersom basecase er 150% for ingenolmebutat og 200% for imiquimod blir ikke dette riktig. På forespørsel fra Legemiddelverket har søker levert oppdaterte filer der % henvist til spesialist varierer mellom 113% og 188% for ingenolmebutat, og mellom 150% og 250% for imiquimod (+/- 25% konfidensintervall). Enveis-sensitivitetsanalysene endres da noe, men hovedresultatene om kostnadseffektivitet for ingenolmebutat er uendret.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

3.5.1 Egne beregninger av kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har valgt å vurdere kostnadseffektiviteten for behandling av hode og kropp hver for seg.

Hode

For ingenolmebutat 0,015% mener vi at den riktige komparatoren er imiquimod 5% tre ganger i uken i fire eller åtte uker i hht SPC for Aldara.

I Legemiddelverkets egen analyse for behandling av hode er alle forutsetninger som i søkers analyse, bortsett fra:

- A. at behandlingene har lik effekt (se diskusjon i kapittel 3.4.3, log-tall = 2,837 som for imiquimod)
- B. lik varighet av bivirkningene for begge behandlinger (= 4 uker som for imiquimod)
- C. likt antall pasienter som opplever bivirkninger (= 64,5% som oppgitt for imiquimod)
- D. økt antall besøk hos spesialist for ingenolmebutat (=2 besøk)
- E. økt antall besøk hos spesialist for imiquimod (=2,5 besøk)

Kostnaden for ingenolmebutat og imiquimod blir da høyere enn i basecase, mens QALY for ingenolmebutat blir noe lavere:

Tabell 19 Legemiddelverkets egne beregninger (hode)

Treatment	Costs	QALYs
Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	2721,70	0,9909
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	2853,10	0,9904

Kostnadsforskjellene i Tabell 19 skyldes hovedsakelig noe høyere antall legebesøk for imiquimod (noen pasienter trenger en ekstra behandlingsperiode).

Dersom en legger til grunn økt legemiddelkostnad for imiquimod 5% (=970 NOK i stedet for 575,76 NOK) blir tilsvarende resultater:

Tabell 20 Legemiddelverkets egne beregninger (hode)

Treatment	Costs	QALYs
Ingenol mebutate (0.015%): 1 x daily (3 days)	2721,70	0,9909
Imiquimod (5%): 3 x week (4 weeks)	3247,34	0,9904

Med forutsetningene over blir resultatet at behandling med ingenolmebutat 0,015% dominerer imiquimod. Det vil si at effekten er noe høyere og kostnadene noe lavere for ingenolmebutat 0,015%. Den svært beskjedne effektforskjellen skyldes at tid til optimal effekt for ingenolmebutat i modellen er satt litt kortere enn for imiquimod (skyldes hovedsakelig kortere behandlingstid for ingenolmebutat).

Kropp

For ingenolmebutat 0,05% er komparator diskutert i kapittel 1.2.2. Det er ikke kjent om kryoterapi eller annen medikamentell behandling (uten godkjent indikasjon) er kostnadseffektiv behandling av AK på kropp. Uavhengig av om ingenolmebutat 0,05% er kostnadseffektivt i forhold til disse behandlingalternativene eller ikke, mener Legemiddelverket at ingenolmebutat 0,05% også må være kostnadseffektivt i forhold til ingen behandling (placebo).

I Legemiddelverkets egen analyse for behandling av kropp er alle forutsetninger som i søkers analyse, bortsett fra:

- A. økt antall besøk hos spesialist for ingenolmebutat (=2 besøk)
- B. økt varighet av bivirkningen for ingenolmebutat (= 4 uker, som over for beregningene for hode)
- C. økt antall pasienter som opplever bivirkninger (= 64,5%)

Kostnaden for Picato blir da høyere enn i basecase, mens QALY for Picato blir noe lavere:

Tabell 21 Legemiddelverkets egne beregninger (kropp)

Treatment	Costs	QALYs
Ingenol mebutate (0.05%): 1 x day (2 days)	2763,54	0,9892
No treatment	0	0,9860

Vi ser her at QALY for behandling med Picato er lavere og kostnadene høyere enn i søkers analyse, og Picato blir derfor enda mindre kostnadseffektiv. IKER blir 864.000 NOK per vunnet QALY.

Dersom man i stedet legger inn 33,3% som bivirkningsfrekvens som angitt av Lebwahl et al (5) (behandlingsskrevende bivirkninger for ingenolmebutat), vil kostnadene forbundet med ingenolmebutat bli noe lavere (2718,75 NOK), og QALY noe høyere (0,9894), med en IKER på ca. 800.000 NOK. For begge scenarioene gjelder at det ikke er lagt inn noen effekt av «ingen behandling». Dette er ikke realistisk, da det som regel vil være en viss

andel av AK som forsvinner spontant, slik at IKER i begge disse tilfellene ville vært enda noe høyere.

3.5.2 Alvorlighetsgrad

I kapittel 1.1 er det gjort en kvalitativ vurdering av om AK tilfredsstillende alvorlighetskriteriet i legemiddelforskriftens §14-3. Legemiddelverket konkluderer med at AK i seg selv sannsynligvis ikke er en alvorlig tilstand, men at dersom en vurdering av risiko for overgang til SCC tilsier at lesjonene bør behandles, betraktes dette som tilstrekkelig alvorlig til å oppfylle kriteriet.

Med hensyn til det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet i legemiddelforskriften, kan det være interessant å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten av aktiniske keratoser. Vi har gjort tentative anslag på alvorlighetsgraden, og utført en beregning av alvorligheten av sykdommen ubehandlet. Dette er aktuelt fordi vi i den legemiddeløkonomiske analysen har sammenlignet ingenolmebutat med ingen behandling når det gjelder AK på kropp. En slik beregning av alvorlighet vil gi en større alvorlighetsgrad enn om en beregner alvorlighetsgraden av sykdommen i forhold til dagens behandling.

I 2012 ble det utgitt en masteroppgave basert på en gjennomgang av Legemiddelverkets refusjonsbeslutninger der man så på om det var mulig å karakterisere alvorlighetsgraden av sykdommene og helsetilstandene som legemidlene var rettet mot (16). Beregninger tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i udiskonterte QALYs som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling, dvs. med komparatorbehandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Gjennomsnittsalderen for pasienter med aktiniske keratoser oppgis i søknaden til å være 65 år. Forventet gjenstående kvalitetsjusterte leveår for en 65-åring er 14,24.

I søknaden er det ikke kjørt en livstidsmodell, men en analyse over 1 år. Vi måtte derfor utlede tallene for livstid selv. Vi hentet QALE fra Arnebergs tabell (fra 65 år og ut livet), og nivået på prognosen er derfor allerede justert ned, slik at det implisitt blir samme QALY-skala for beregning av QALE og prognose (fra 65 år og ut livet).

Vi har beregnet prognose for de aktuelle AK-pasientene uten behandling ved å multiplisere QALE-verdi for en gjennomsnittlig 65-åring (14,24) med livskvalitetsverdi ved å ha AK

(0,986). Prognosen for en ubehandlet 65-åring blir da 14,04 QALYs. Absolutt prognosetap blir 0,20 QALYs (14,24 – 14,04).

Beregningen av absolutt- og relativt prognosetap er oppsummert i Tabell 22.

Tabell 22 Alvorlighetsgrad

Forventet QALE for en 65-åring	14,24
Antall mistede QALYs ved AK (absolutt prognosetap) ¹	0,20
Mistet i prosent pga. AK (relativt prognosetap) ²	1,4 %

¹ Ved ingen behandling (representerer tall fra 65 år og ut livet). Ved behandling blir tallet enda lavere.

² Ved ingen behandling (representerer tall fra 65 år og ut livet). Ved behandling blir tallet enda lavere.

Beregningen av alvorlighetsgrad etter denne metodikken tar kun hensyn til tilstanden AK, og ikke til SCC. Beregningene over er usikre, men indikerer at AK for disse pasientene i liten grad er alvorlig i seg selv.

3.6 Oppsummering

Hode

Resultatene som er levert og våre egne supplerende analyser viser at ingenolmebutat 0,015% 1 gang daglig i 3 dager er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med imiquimod 5% 3 ganger per uke i 4 (eller 8) uker. Resultatene i sensitivitetsanalysene viser verdier som er innenfor det som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket mener derfor at analysen viser at det er sannsynlighetsovervekt for at ingenolmebutat 0,015% er en kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser, og at det faglige kriteriet i legemiddelforskriftens §14-3 om kostnadseffektivitet er oppfylt.

Kropp

Legemiddelverkets og søkers analyser indikerer at Picato 0,05% 1 gang daglig i 2 dager ikke er kostnadseffektiv sammenlignet med ingen behandling av aktiniske keratoser. Legemiddelverkets beregninger gir en IKER på rundt 800.000 NOK.

Legemiddelverket mener derfor at analysen viser at det er sannsynlighetsovervekt for at ingenolmebutat 0,05% ikke er en kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser, og at det faglige kriteriet i legemiddelforskriftens §14-3 om kostnadseffektivitet er ikke oppfylt.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelforskriften § 14-3 stiller fire faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Denne rapporten skal vurdere Picato med tanke på om de fire kriteriene er oppfylt.

Alvorlig sykdom

Aktiniske keratoser er ikke i seg selv en alvorlig sykdom, men Legemiddelverket har vurdert at AK i noen tilfeller kan være en risikofaktor som kan medføre alvorlig sykdom (SCC). I utgangspunktet kunne vi ønsket at endepunktet SCC var benyttet i den helseøkonomiske analysen. Det finnes imidlertid ikke dokumentasjon på effekt av Picato (eller andre behandlinger) på utvikling av SCC, og dette er følgelig heller ikke modellert i analysen. Selv om dette er et usikkerhetsmoment i den legemiddeløkonomiske analysen, mener Legemiddelverket at kostnadseffektiviteten av de to medikamentene ingenolmebutat og imiquimod kan belyses tilstrekkelig ved resultatene basert på fjerning av AK-lesjoner, se kapittel 3.4.2. Dette forutsetter at en antar at de to medikamentene vil ha lik effekt på utvikling av SCC.

Langvarighet

Ingenolmebutat gis som en "kur", men tilstanden som behandles er langvarig. Aktiniske keratoser medfører risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode.

Vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning

Kravet om "vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning" synes oppfylt med hensyn til fjerning av AK lesjoner. Ingenolmebutat har dokumentert effekt på fjerning av lesjoner i den aktuelle pasientpopulasjonen. Effekten på hode/ansikt er bedre enn på overkropp/ekstremiteter.

Legemiddelverket anser den innsendte nettverksmetaanalysen som god nok dokumentasjon for at ingenolmebutat har omtrent lik effekt som imiquimod ved behandling av hode/ansikt. Men med stor heterogenitet i nettverksmetaanalysen, i tillegg til at modellen ikke har inkludert effekten av residiv for behandlingene, mener Legemiddelverket det ikke er grunnlag for å hevde at ingenolmebutat har bedre effekt enn imiquimod.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har valgt å vurdere kostnadseffektivitet for behandling på hode og kropp hver for seg:

Hode

Resultatene som er levert og våre egne supplerende analyser viser at ingenolmebutat 0,015% 1 gang daglig i 3 dager er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med imiquimod 5% 3 ganger per uke i 4 eller 8 uker. I henhold til analysene er ingenolmebutat 0,015% dominant i forhold til imiquimod 5%, da helsenytten er marginalt bedre samtidig som kostnadene forbundet med behandlingen er noe lavere.

Legemiddelverket mener derfor at analysen viser at det er sannsynlig at Picato 0,015% er en kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser på hode, og det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt.

Kropp

Legemiddelverkets og søkers analyser indikerer at ingenolmebutat 0,05% 1 gang daglig i 2 dager ikke er kostnadseffektivt sammenlignet med ingen behandling av aktiniske keratoser.

Vunne QALY i behandlingsarmen er ikke tilstrekkelig stor i forhold til kostnadene knyttet til behandlingen når det gjelder AK på overkropp/ekstremiteter.

Legemiddelverket mener derfor at analysen viser at det er sannsynlig at ingenolmebutat 0,05% ikke er en kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser på kropp, og det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet er ikke oppfylt.

4.1.1 Spesialistvilkår

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 imiquimod 5% og 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 faglige kriterium knyttet til alvorlighet, da hudspesialistene gjør en vurdering av hvilke lesjoner som er behandlingskrevende, og hvilke som kan observeres over tid.

4.1.2 Vilkår om antall lesjoner

Det er krav om mer enn 10 lesjoner for at sammenligningspreparatet, imiquimod, skal ha forhåndsgodkjent refusjon. Når den helseøkonomiske analysen av ingenolmebutat 0,015% er basert på en indirekte sammenligning med imiquimod 5%, og med de svakheter som er påpekt for nettverksmetaanalysen og modelleringen, vil det være nødvendig å stille krav til mer enn 10 behandlingskrevende lesjoner for forhåndsgodkjent refusjon av ingenolmebutat også. Pasienter med få lesjoner som kan behandles med for eksempel kryoterapi, vil derfor ikke kunne få ingenolmebutat eller imiquimod på forhåndsgodkjent refusjon.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I beregningen av merutgifter for Folketrygdens legemiddelbudsjett har Legemiddelverket satt opp en beregning med og en beregning uten forhåndsgodkjent refusjon for å få fram budsjettvirkningen av forhåndsgodkjent refusjon for ingenolmebutat 0,015% på hode/ansikt.

Antall pasienter

Legemiddelverket har innhentet data fra APOK for antall pasienter som har fått Aldara på blå resept (§2 eller §3) for refusjonskoden AK. Det var 3218 pasienter som brukte Aldara i 2012 (kun §2), og Legemiddelverket har valgt å bruke dette anslaget i budsjettanalysen. Dette antas å være bruk innenfor godkjent indikasjon og refusjonsvilkår, dvs. kun for hode/ansikt.

Data fra Reseptregisteret viser at totalt 6022 pasienter som er 40 år eller eldre løste inn en resept med legemidler som har AK som indikasjon (diklofenak og imiquimod) i 2011. Antall pasienter som løste inn en resept for et legemiddel mot AK per år økte fra 3405 til 6022 fra 2008-2011. Den årlige markedsøkningen var dermed ca 650 brukere pr år. Budsjettanalysen ble senere oppdatert med tall for 2012 som viser at økningen i bruken av Aldara var større i 2012 enn i foregående år. Den årlige markedsøkningen ble dermed 850 brukere pr år, og vi har i budsjettanalysen antatt at denne økningen vil fortsette fram til 2018.

Legemiddelverket antar at disse tallene representerer bruk på hode/ansikt, samt kropp i den grad diklofenak benyttes på kropp, og eventuelt imiquimod (utenfor indikasjon). Tallene vil inkludere bruk av Aldara til behandling av basalcellecarcinom.

Hvilke legemidler er inkludert i analysen?

Ifølge Reseptregisteret fikk svært få pasienter foreskrevet Metvix fordi dette legemiddelet vanligvis kjøpes av privatpraktiserende hudleger eller sykehus, og ikke av pasienter. MAL-PDT er derfor ekskludert fra budsjettanalysen. Diklofenak har ikke forhåndsgodkjent refusjon, og vi har derfor også ekskludert disse kostnadene i budsjettvirkningsanalysen. Vi regner derfor kun på kostnadene til Picato og Aldara i budsjettvirkningsanalysen.

Pris

Det er anvendt AUP inkludert merverdiavgift for Aldara og Picato 0,015% .

Beregninger

Det er rimelig å fremskrive vekst i markedet for legemidler mot AK på bakgrunn av markedsøkningen tidligere år.

Hvis vi antar at pasientantallet for Aldara holdes konstant både med og uten innvilgelse av refusjon vil Picato ta hele markedsøkningen hvis de får innvilget forhåndsgodkjent refusjon, og vi antar at Picato får 10% av markedsøkningen uten forhåndsgodkjent refusjon. Budsjettøkningen vil i dette scenariet komme under 5 millioner kroner i 2018.

Hvis totalmarkedet for legemidler mot AK i stedet holdes konstant (forhåndsgodkjent refusjon for Picato øker ikke totalmarkedet) når vi regner på budsjettvirkning med og uten forhåndsgodkjent refusjon, vil budsjettvirkningen være enda lavere enn i scenarioet over.

Worst case scenario

Hvis vi antar at totalmarkedet for behandling av AK på hode/ansikt øker på grunn av Picato, og Picato i tillegg tar 50% markedsandel fra Aldara, anser vi dette for å være et worst case scenario. Da er budsjettvirkningen på omtrent 3 millioner kroner i 2018. Selv om man inkluderer budsjettvirkningene ved bruk på kropp vil det i Legemiddelverkets beregninger ikke overstige 5 millioner kroner.

Konklusjon

Gitt Legemiddelverkets antagelser vil innvilgelse av refusjon for Picato 0,015% ved AK på hode/ansikt medføre en økning i legemiddelbudsjettet på under 5 millioner kroner i 2018. Det må føyes til at beregningene er usikre.

I beregningene har vi ikke tatt med statens fremtidige kostnader ved individuell refusjon fordi vi antar at disse vil være beskjedne. Inklusjon av slike kostnader ville redusert netto budsjettvirkning og således forsterket konklusjonen om at budsjettvirkningene ikke ser ut til å overstige 5 millioner kroner

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med ingenolmebutat 0,015% (Picato 150 µg/g) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Det er ikke sannsynlighetsovervekt for at ingenolmebutat 0,05% (Picato 500 µg/g) oppfyller kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 27-02-2014

Dette dokumentet er godkjent elektronisk.

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Marianne Rolstad
saksbehandler

Christina Kvalheim
saksbehandler

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Picato. 2012.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Aldara. 2009.
3. European Medicines Agency. Assessment report Picato. 2012(Procedure No. EMEA/H/C/002275).
4. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(11):1010-9. Epub 2012/03/16.
5. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Supplementary Appendix to: Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*, Online supplement. 2012;366(11):1010-9. Epub 2012/03/16.
6. 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;57(2):265-8. Epub 2007/05/22.
7. 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;157(1):133-41. Epub 2007/05/16.
8. LEO pharma. The cost-effectiveness of ingenol mebutate for the treatment of actinic keratosis, Appendix B. 2013.
9. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:CD004415. Epub 2012/12/14.
10. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):250-9. Epub 2013/04/05.
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Solaraze. 2011.
12. Wilson EC. Cost effectiveness of imiquimod 5% cream compared with methyl aminolevulinate-based photodynamic therapy in the treatment of non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic (solar) keratoses: a decision tree model. *PharmacoEconomics*. 2010;28(11):1055-64. Epub 2010/10/13.
13. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport Aldara. 2010.
14. 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. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research*. 2004;9(2):160-8. Epub 2004/04/16.
15. Littenberg B, Partilo S, Licata A, Kattan MW. Paper Standard Gamble: the reliability of a paper questionnaire to assess utility. *Medical decision making : an international*

- journal of the Society for Medical Decision Making. 2003;23(6):480-8. Epub 2003/12/16.
16. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-xArneberg.pdf?sequence=1>.