

Refusjonsrapport

Alitretinoin (Toctino) til behandling av alvorlig kronisk håndeksem.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

02-06-2014

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 representerer en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Toctino er indisert for bruk hos voksne som har alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på behandling med sterke topikale kortikosteroider. Pasienter som hovedsakelig har hyperkeratotisk eksem vil trolig få en bedre effekt av behandlingen enn hvis eksem hovedsakelig er av pomfolyks karakter.

Bakgrunn:

Alitretinoin er et derivat av vitamin A til behandling av alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på behandling med sterke steroidkremer/salver. Behandlingen gis som en kapsel daglig i 12 til 24 uker. Ved tilbakefall kan behandlingen gjentas. En klinisk studie viste respons hos 48 % og 28 % av pasientene behandlet med hhv. alitretinoin 30 mg og 10 mg, sammenlignet med 17 % av de som fikk placebo.

Refusjonssøker har levert en kostnad-per-QALY analyse (CUA) med placebo som komparator. Justert med innspill fra Legemiddelverket viser analysen at alitretinoin 30 mg er kostnadseffektiv behandling, med en kostnad per QALY på kr 475 000 sammenlignet med placebo.

Legemiddelverket vurderer at alitretinoin benyttes etter at lokale behandlinger er vurdert eller prøvd. Vi vurderer derfor at alitretinoin kan dekke et behov der det ikke finnes god alternativ behandling i dag. Vi vurderer derfor placebo som riktig komparator. Det er ikke kjent om alitretinoin er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med lokale aktive behandlinger til den aktuelle pasientpopulasjonen, eksempelvis lysbehandling med UVB.

Vedtak:

Legemiddelverket mener at behandling av alvorlig kronisk håndeksem med alitretinoin oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

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

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	5
1 BAKGRUNN	6
1.1 VALG AV KOMPARATOR	6
1.1.1 <i>Kostnadseffektivitet av alitretinoin mot lys- eller strålebehandling</i>	7
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALITRETINOIN (TOCTINO)	8
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	8
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ALITRETINOIN (TOCTINO)	9
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	9
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	12
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	12
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	12
3.1.4 <i>Komparator</i>	12
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	12
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	15
3.2 RESULTATER	16
3.2.1 <i>Effekt/helsenytt/QALYs</i>	16
3.2.2 <i>Kostnader</i>	16
3.2.3 <i>Kostnadseffektivitet</i>	17
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	17
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	17
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	17
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	19
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	19
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	21
3.5 OPPSUMMERING	21
4 ALVORLIGHETSBEREGNING	21
5 DISKUSJON	22
5.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	22
6 BUDSJETTKONSEKVENSER	23
7 KONKLUSJON	25
REFERANSER	26
VEDLEGG 1 – BEREGNING AV ALVORLIGHET	27

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: GlaxoSmithKline AS

Preparat: Toctino
Virkestoff: alitretinoin

Indikasjon: Toctino er indisert for bruk hos voksne som har alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på behandling med sterke topikale kortikosteroider. Pasienter som hovedsakelig har hyperkeratotisk eksem vil trolig få en bedre effekt av behandlingen enn de hvis eksem hovedsakelig er av pomfolyks karakter.

ATC-nr: D11AH04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 28-05-2013
Saksbehandling startet: 04-06-2013
Opphold i saksbehandlingen: 172 dager
Vedtak fattet: 02-06-2014
Innstilling sendt til departementet: 02-06-2014
Saksbehandlingstid: 191 dager

1 BAKGRUNN

GlaxoSmithKline (GSK) søker om forhåndsgodkjent refusjon for alitretinoin (Toctino) til voksne med alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på behandling med sterke topikale kortikosteroider. Alitretinoin er et derivat av vitamin A. Behandlingen gis som en kapsel daglig (10-30 mg) i 12 til 24 uker, avhengig av respons. Ved tilbakefall kan pasienter ha nytte av flere behandlinger.

GSK har overtatt Toctino av Basilea Pharmaceuticals A/S. Basilea Pharmaceuticals A/S søkte om forhåndsgodkjent refusjon for alitretinoin i 2009. Denne søknaden ble avslått. Legemiddelverket viser til refusjonsrapport fra 2011 [1].

Legemiddelverket har vurdert at legemiddelforskriften § 14-13 faglige kriterier om hhv. alvorlighet, langvarighet og effekt er oppfylt. Dette er det gjort rede for i refusjonsrapporten fra 2011 [1]:

- Kronisk håndeksem er en alvorlig sykdom.
- Ved alvorlig, kronisk håndeksem er det behov for behandling over en langvarig periode.
- Alitretinoin har godt dokumentert klinisk effekt på kronisk, alvorlig håndeksem hos pasienter som ikke responderer på topikal behandling med sterke steroider.

Forrige refusjonssøknad ble avslått fordi Legemiddelverket mente at det ikke var tilstrekkelig dokumentert at alitretinoin er kostnadseffektivt sammenlignet med alternativ behandling.

Helse- og omsorgsdepartementet opprettholdt vedtaket fra Legemiddelverket etter klage fra refusjonssøker.

I ny refusjonssøknad har Legemiddelverket kun vurdert om det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt for alitretinoin.

1.1 Valg av komparator

For pasienter med kronisk håndeksem, som ikke responderer på lokalbehandling med sterke steroider, finnes det flere behandlingsalternativer som tilbys i klinisk praksis. Dette er lokale behandlinger som stråle- eller lysbehandling (Bucky eller UVB), eller andre legemidler.

Legemiddelverket mener imidlertid at alitretinoin i hovedsak ikke vil fortrenge disse behandlingene, men benyttes *etter* at de lokale behandlingene er prøvd eller vurdert som ikke hensiktsmessige for pasienten. Vi vurderer derfor at alitretinoin kan dekke et behov der det ikke finnes god alternativ behandling i dag.

Ifølge refusjonssøker finnes det ikke norske retningslinjer for behandling av kronisk håndeksem.

Legemiddelverket har kontaktet Norsk forening for dermatologi og venerologi med spørsmål om behandlingsforløp og hvilke behandling(er) alitretinoin i hovedsak vil erstatte. I følge foreningens leder, dr. med Petter Gjersvik, er behandlingsforløpet beskrevet av Diepgen et al 2007 i hovedsak dekkende for norsk praksis[2]:

- Hudbeskyttelse – unngå kontakt med evt. irritanter eller allergener, bruk av hansker
- Topikal behandling – sterke kortikosteroider, lysbehandling, strålebehandling mm.
- Systemisk behandling – alitretinoin, evt. andre legemidler som mangler spesifikk dokumentasjon for alvorlig kronisk håndeksem

Gjersvik mener UVB- og Buckybehandling er aktuelt kun hos noen få selekterte pasienter.

I et møte mellom refusjonssøker og Legemiddelverket 03-12-2013 opplyste spesialist i hudsykdommer dr. med Jan-Øyvind Holm at det er vanlig å prøve lokale behandlinger før man tar i bruk systemiske behandlinger, som alitretinoin.

På bakgrunn av dette vurderer Legemiddelverket at alitretinoin ikke vil erstatte UVB eller Bucky i særlig grad, men i hovedsak kan betraktes som et nytt behandlingsalternativ. Dette tilsier at placebo er riktig komparator i en legemiddeløkonomisk analyse.

Legemiddelverket har lagt vekt på den legemiddeløkonomiske analysen med placebo som komparator i denne refusjonsvurderingen.

1.1.1 Kostnadseffektivitet av alitretinoin mot lys- eller strålebehandling

I forrige søknad ble det av refusjonssøker forventet at alitretinoin ville fortrenge diverse alternative behandlinger – som Bucky, UVB, azatioprin, ciklosporin, acitretin og metotreksat. Norske klinikere fremhevet den gangen Bucky og UVB som de viktigste alternativene. På bakgrunn av dette ble det derfor den gangen vurdert at en eller flere av disse behandlingene burde være komparator i kostnadseffektivitetsanalysene.

Til denne nye søknaden har Ipsos MMI på oppdrag fra refusjonssøker utført en spørreundersøkelse blant 67 norske dermatologer for å kartlegge hvilke alternativer som brukes i behandlingen av kronisk håndeksem. Undersøkelsen finner at det er vanligst å forskrive stereoidkrem/salve, men også UVB, Bucky og alitretinoin blir brukt. Pasientgruppen det søkes refusjon for er imidlertid pasienter som *ikke* responderer på steroidsalve/krem. Legemiddelverket mener derfor at spørsmålene i denne spørreundersøkelsen ikke er utformet slik at de gir svar på hva som er relevant(e) komparator(er) i andrelinjebehandling av kronisk håndeksem.

Det mangler studier der alitretinoin er sammenlignet direkte eller indirekte med UVB, Bucky eller andre behandlingsalternativer ved kronisk håndeksem. Det er derfor vanskelig å vurdere effekten av alitretinoin i forhold til andre behandlingstilbud for denne pasientgruppen. Et flertall av de spurte legene vurderte at alitretinoin hadde bedre eller tilsvarende effekt som hhv UVB (68%) og Bucky (57%).

Beregning av kostnader for behandling med UVB eller Bucky er også usikre. Det finnes ingen standard praksis om hvor ofte og hvor lenge behandling gis med hhv. UVB eller Bucky. GSK skisserer fire ulike scenarier for lysbehandling med UVB. Behandlingsforløp mellom de fire scenarioene varierer fra 6 uker til 6 måneder.

Dokumentasjon av effekt og kostnader for de ulike behandlingene er svært begrenset. Likevel brukes disse behandlingene. Basert på uttalelser fra kliniske eksperter og internasjonale retningslinjer vurderer vi at alitretinoin i all hovedsak benyttes *etter* at lokale behandlinger, inkludert UVB og Bucky, allerede er prøvd eller vurdert som ikke hensiktsmessig.

Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadseffektiviteten av alitretinoin mot andre aktive behandlinger som også brukes mot kronisk håndeksem.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALITRETINOIN (TOCTINO)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

	BAP00089 (Ruzicka et al) [3]	BAP00091 (Bissonnette et al) [4]
Design	Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Varighet 12 eller 24 uker	Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Varighet 12 eller 24 uker
Pasientpopulasjon	Pasienter (18-75 år) med alvorlig kronisk håndeksem av minst 6 mnd varighet som var refraktære overfor standard behandling n=1032	Respondere ("clear/almost clear") fra Ruzicka-studien med tilbakefall innen 24 uker etter avsluttet behandling ble rerandomisert til opprinnelig behandling eller placebo. Alle respondere på placebo fikk placebo igjen. n=117
Intervensjon	Alitretinoin 10 mg én gang daglig Alitretinoin 30 mg én gang daglig	Alitretinoin 10 mg én gang daglig Alitretinoin 30 mg én gang daglig
Komparator	Placebo kapsel én gang daglig	Placebo kapsel én gang daglig
Utfallsmål (primært endepunkt)	PGA (Physician's Global Assessment): respons definert som "clear" eller "almost clear".	PGA (Physician's Global Assessment): respons definert som "clear" eller "almost clear".

Resultat/respons (”clear + almost clear” målt ved PGA)	Doseavhengig responsrate observert	Blant tidligere respondere fikk de som ble rebehandlet med alitretinoin høyere respons enn de som ble behandlet med placebo.
Alitretinoin 10 mg	115/418 (27,5%)	A10: 10/21 (47,6%), P: 1/10 (10%)
Alitretinoin 30 mg	195/409 (47,7%)	A30: 39/49 (79,6%), P: 2/24 (8,3%)
Placebo	34/205 (16,6%)	Placebo: 9/13 (69,2%)
Tid til tilbakefall		
Alitretinoin 10 mg	6,4 mnd	Ikke undersøkt
Alitretinoin 30 mg	5,5 mnd	
Placebo	5,4 mnd	
	Vanligste bivirkninger: hodepine, slimhinneeffekter, nedsatt TSH nivåer og hyperlipidemi	Hodepine, erytem, tørr munn, hypertensjon, nasofaryngitt

A10/ A30: alitretinoin 10 mg eller 30 mg. P: placebo

Vi viser til refusjonsvurderingen fra 2011 der Legemiddelverket har vurdert at studiepopulasjon, intervensjon og endepunkter i disse studiene er relevante for refusjonssøknaden [1].

Komparator i studiene er placebo. Data fra disse to studiene brukes i den legemiddeløkonomiske analysen der alitretinoin sammenlignes med placebo.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ALITRETINOIN (TOCTINO)

Refusjonssøker har levert to legemiddeløkonomiske analyser av alitretinoin:

- Kostnad-per-QALY analyse (CUA) med placebo som komparator.
- Kostnadsminimeringsanalyse med UVB lysbehandling som komparator.

Legemiddelverket mener at placebo er den mest relevante komparatoren for å vurdere kostnadseffektiviteten av alitretinoin. Dette er begrunnet i kapittel 1.1. Det er derfor CUA-analysen med placebo som komparator som er vurdert i denne rapporten.

Legemiddelverket hadde flere innspill til søkers initiale innsendte modell. Søker har besvart disse spørsmålene i brev av 30. april 2014 og oppdatert sin analyse. Vi tar utgangspunkt i den oppdaterte analysen i den videre vurderingen.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har sendt inn en kostnadseffektivitetsanalyse (CUA) der alitretinoin sammenlignes mot placebo. Modellen for å analysere kostnadseffektiviteten er en såkalt “Time-in state cost-utility cohort model”. I denne modellen beregnes hver syklus andelen av pasientgruppen som befinner seg i ulike predefinerte helsetilstander. Helsetilstanden til pasienten kan forbedres basert på effektdataene fra Ruzicka- og Bisonette-studiene.

Modellen er delt inn i to faser: Pasienter som er i behandling (on-treatment) og pasienter som er av behandling (off treatment).

Pasientene kan være i «off treatment» av følgende grunner:

- Pasienter som enten er i tilstanden «severe» etter 12 uker behandling eller i «moderate» eller «mild» etter 24 uker. Disse pasientene forblir i helsetilstanden «refractory».
- Pasienter som har forbedring til tilstanden «clear/almost clear». Disse pasientene havner i helsetilstanden «remission» og forblir «off-treatment» til tilbakefall av symptomer til enten «severe» eller «moderate». Etter tilbakefall av symptomer starter pasienten på behandling igjen.

Det antas at alle pasienter i «remission» får tilbakefall og ny behandling. Tid til ny behandling er satt til 36 uker fra start av forrige behandlingsperiode.

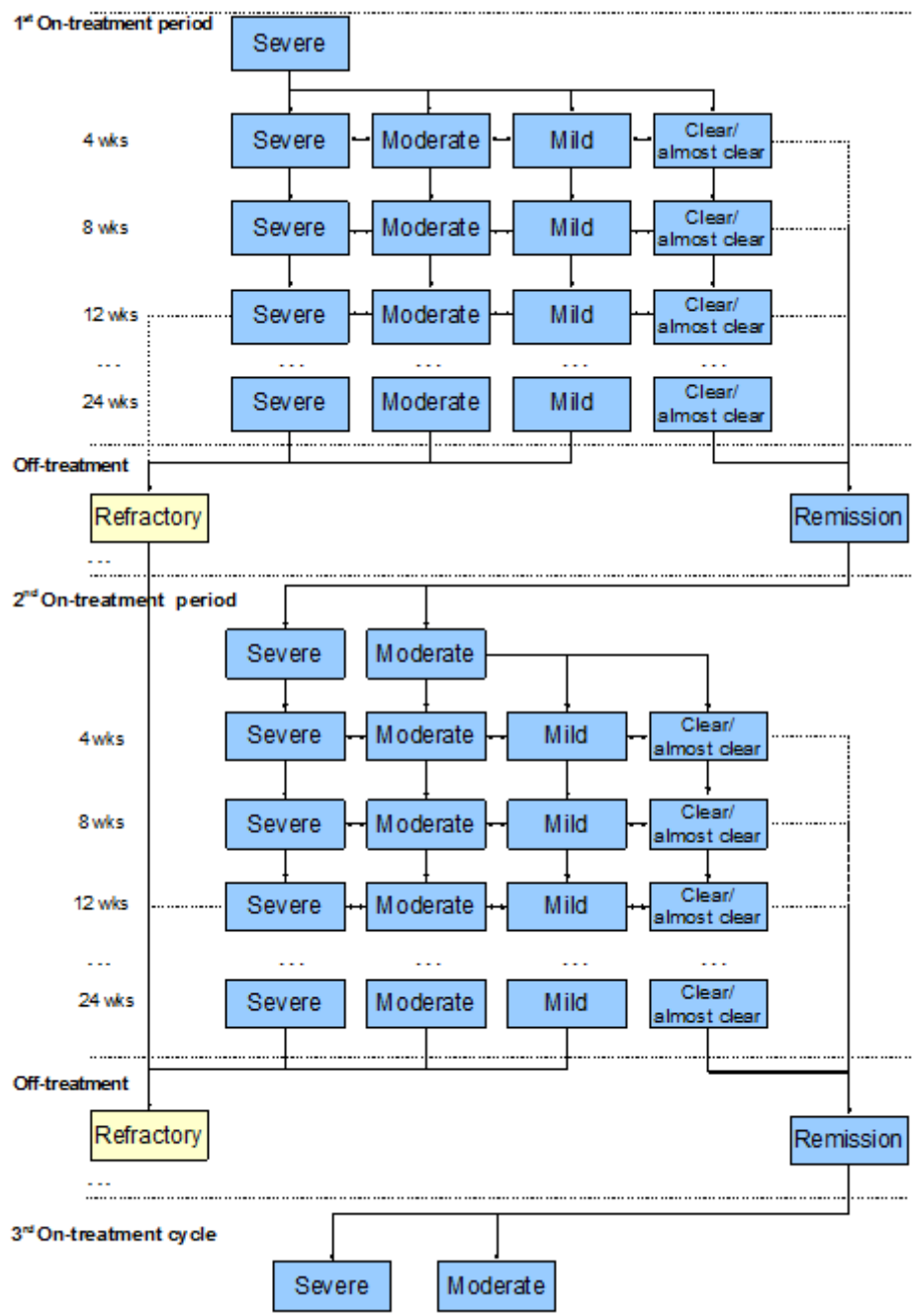
Pasientene som er «on treatment» er i en av følgende tilstander: «severe», «moderate», «mild» eller «clear/almost clear»

En behandlingsperiode er 24 uker. Denne er igjen delt inn i 6 sykluser på 4 uker. Behandling stoppes tidligere enn 24 uker hvis pasienten har nådd tilstanden «clear/almost clear» tidligere eller hvis pasienten fortsatt er «severe» etter 12 uker.

Tidshorisont er 2 år.

Modellen samler opp helsenytt (QALY) og kostnader over tid tilknyttet de ulike helsetilstandene. Kostnader og helsenytt er diskontert med 4 %.

Figur 1 Modellstruktur



3.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er gjort med et begrenset samfunnsperspektiv. Merverdiavgift og skattefinansiering av legemidler og offentlige helsetjenester er ikke inkludert.

Resultatene presenteres med og uten produksjonsvirkninger.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

I modellen inkluderes voksne pasienter med alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på behandling med sterke topikale kortikosteroider.

Det antas at andelen kvinner i fertil alder er 15 %. Dette tilsvarer andelen kvinner i alderen 18-45 år som ble inkludert i studien til Ruzicka [3]. På grunn av den teratogene effekten av alitretinoin er det ekstra kostnader knyttet til graviditetsforebyggende program for denne subpopulasjonen.

3.1.3 Intervensjon

Alitretinoin kapsler 30 mg en gang daglig. I tillegg gis fuktighetsbevarende krem.

3.1.4 Komparator

«Placebo», dvs. «best supportive care» i form av fuktighetsbevarende krem.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Effekt

Effektdata for alitretinoin og placebo for de første 24 ukene er hentet fra studien til Ruzicka et al 2008 [3].

Tabell 1 Effektdata alitretinoin vs. placebo (Kilde: Ruzicka-studien - data on file)

Uke	Alitretinoin 30 mg				Placebo - BSC			
	Severe	Moderate	Mild	Clear/ almost clear	Severe	Moderate	Mild	Clear/ almost clear
0	1,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,394	0,374	0,161	0,072	0,587	0,338	0,055	0,020
8	0,214	0,345	0,204	0,236	0,446	0,373	0,147	0,034
12	0,201	0,285	0,233	0,280	0,397	0,333	0,225	0,044
16	0,172	0,246	0,243	0,339	0,358	0,348	0,201	0,093
20	0,170	0,231	0,192	0,408	0,348	0,299	0,245	0,108
24	0,162	0,216	0,145	0,478	0,333	0,304	0,196	0,167

Effektdata for alitretinoin og placebo for neste behandlingsperiode er hentet fra studien til Bissonnette 2010 [4]. I denne studien fikk pasientene, som responderte på behandling i Ruzicka-studien og deretter hadde tilbakefall, en ny behandlingsperiode med alitretinoin.

I modellen var det først lagt inn at pasienter som hadde nådd tilstanden “clear/almost clear” etter 4 uker, stoppet behandling. I preparatomtalen for Toctino står det at et behandlingsforløp kan vare i 12 til 24 uker, avhengig av respons. Legemiddelverket mener derfor at det ikke kan forventes at behandling blir stoppet etter 4 uker i klinisk praksis. Studiene til Ruzicka og Bissonnette var også designet slik at pasienter som var “clear/almost clear” etter 12 uker stoppet behandling, mens resten fortsatte behandling i 24 uker. Effektdata som brukes i modellen er altså basert på minimum 12 ukers behandling. Merkostnaden for alitretinoin kan derfor bli undervurdert ved å modellere behandlingsstopp etter 4 uker. I oppdatert analyse av 30-04-2014 endret derfor refusjonssøker behandlingstid for pasienter i “clear/almost clear” til minimum 12 uker.

Bivirkninger

I modellen er kostnader knyttet til hodepine inkludert. Dette er den vanligste bivirkningen av alitretinoin. Data brukt i modellen er hentet fra Ruzicka-studien, der 20 % i alitretinoin-gruppen og 6 % i placebo-gruppen rapporterte hodepine.

I Ruzicka et al er den kumulative andelen frafall i intention to treat- populasjonen 25,9% og 33,2% for hhv. alitretinoin 30 mg og placebo [3]. De fleste stoppet behandlingen i løpet av de første 12 ukene. Utilstrekkelig respons på behandlingen og bivirkninger var hovedårsakene til at pasientene trakk seg fra behandlingen.

Frafall fra studien var først modellert ved at det for hver syklus er et antall pasienter fra de ulike helsetilstandene hvor kostnader til alitretinoin-behandling trekkes fra. Disse pasientene trekkes imidlertid ikke fra modellens helsetilstander, hvilket innebærer at modellen adderer flere pasienter enn de som først startet. Pasientene som falt ut av studien generer dermed implisitt fortsatt QALYs, men ingen behandlingskostnader. En annen måte å modellere frafall på, ville være å modellere dette som en egen helsetilstand.

Søker foreslår i oppdatert analyse av 30-04-2014 en pragmatisk løsning på håndtering av frafall ved å fjerne de ekstra pasientene i modellen. Dette vil øke IKER isolert sett fordi behandlingskostnadene ikke lenger trekkes fra, samtidig som effektdataene ikke berøres.

Helsenytte

Livskvalitet er ikke undersøkt direkte i studiene. For kostnadseffektivitetsanalysen er det benyttet en indirekte overføring av verdier fra PGA-status til QALY-vekter:

- I base-case er DLQI (Dermatology Life Quality Index) data for hver PGA helsetilstand hentet fra Augustin et al 2011[5], en tysk cost-of-illness studie med 223 pasienter med kronisk håndeksem under behandling.

- Woolacott et al 2006 [6] har estimert en sammenheng mellom DLQI skår og EQ-5D vektor hos *psoriasis*pasienter. DLQI-skår konverteres til EQ-5D skår ved bruk av følgende algoritme: $EQ-5D \text{ utility score} = 0,956 - (0,0248 \times DLQI \text{ Total Score})$.

Søker fraviker livskvalitetsdataene fra Augustin et al[5] for «clear/almost clear». Dette er fordi Augustin et al rapporterer lavere livskvalitet ved «clear/almost clear» enn «mild». Søker har derfor antatt et livskvalitetsestimert som er litt høyere enn for tilstanden «mild».

Det er ingen livskvalitetsdata for helsetilstandene «Remission» og «Refractory». Søker antar at «Remission» er lik «Clear/almost clear».

I opprinnelig analyse antok søker videre at helsenytte for «Refractory» var lik «Severe». Legemiddelverket mener imidlertid at en slik antagelse ikke tar hensyn til at pasienter i denne tilstanden kan ha enten «severe», «moderate» eller «mild» alvorlighetsgrad. «Refractory» er en absorberende helsetilstand som samler opp pasienter som er «severe» etter 12 uker behandling og «moderate» eller «mild» etter 24 ukers behandling. Refusjonssøker endret derfor helsenytte for «Refractory» til et gjennomsnitt av helsenytte i «severe», «moderate» og «mild», dvs. fra 0,681 til 0,768.

I modellen er det også mulig å velge QALY-verdier basert på en fase II studie med alitretinoin 10 mg, 20 mg og 40 mg og placebo (BAP00003). Responsdata (PGA) er hentet fra BAP00003 [7]. DLQI data fra samme studie foreligger, Data on file og Freemantle et al [8].

Søker har ikke modellert med redusert livskvalitet ved bivirkninger.

Tabell 2 Helsenytte for hver helsetilstand brukt i modellen. Kilde: Refusjonssøknad, oppdatert i brev av 30-04-2014.

Health state	BAP00003	Augustin et al., 2011 (Base-case)
Severe	0,582	0,681
Refractory	0,582	0,768
Moderate	0,713	0,790
Mild	0,809	0,834
Clear/almost clear	0,913	0,892
Remission	0,913	0,892

3.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Refusjonssøker har tilbudt en redusert refusjonspris for alitretinoin.

Tabell 3 Legemiddelkostnader

Legemiddel	Styrke	Antall	Maks AUP/Refusjonspris	eks. mva.	Pris per tablett
Toctino	30 mg	30			
Toctino	10 mg	30			

Det er knyttet ulik ressursbruk til fasene «On-treatment», «Refractory» og «Remission». I alitretinoin-armen er det inkludert kostnader for legemiddel, fuktighetskrem, besøk til dermatolog, graviditetsforebyggende program og test av blodlipider. I placebo-armen er det inkludert kostnader for fuktighetskrem og besøk til dermatolog.

Dermatologbesøk var i den opprinnelige analysen satt til en gang hver måned i «On-treatment» og «Refractory», og til en gang hver tredje måned i «Remission». Dette gjaldt både alitretinoin- og placeboarmen. Legemiddelverket mener at månedlige dermatologbesøk for både alitretinoin og placebo er noe høyt i «Refractory». Som tidligere nevnt vil denne fasen ikke bare inkludere pasienter som er «severe», men også «moderate» eller «mild». I oppdatert analyse har refusjonssøker justert antall dermatologbesøk i denne fasen til en gang hver tredje måned i begge armer.

Kvinner i fertil alder er en subpopulasjon det er knyttet ekstra kostnader til fordi alitretinoin er teratogent. Dette antas å være ca. 15 prosent av pasientene, som tilsvarer andelen kvinner mellom 18 og 45 år i Ruzicka et al. Disse kostnadene er knyttet til et graviditetsforebyggende program som inkluderer prevensjonsmiddel, graviditetskonsultasjon hos dermatolog og graviditetstester.

Når det gjelder bivirkninger er kostnader til behandling av hodepine med paracetamol eller ibuprofen inkludert.

Indirekte kostnader

Det er grunn til å tro at kronisk håndeksem forårsaker sykemeldinger i både lengre og kortere perioder. I den grad alitretinoin kan redusere symptomene slik at flere kommer tilbake på jobb kan det gi produksjonsgevinster. Refusjonssøker har imidlertid ikke funnet relevant dokumentasjon på sykefravær ved kronisk håndeksem.

Legemiddelverket hadde flere innvendinger til refusjonssøkers beregning av fraværsdager og kostnader forbundet med dette i opprinnelig analyse. I oppdatert analyse av 30.04.14 er produksjonsvirkninger derfor ikke en del av base-caseanalysen.

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Resultatet av basecase-analysen er at alitretinoin 30 mg gir en gjennomsnittlig større helsegevinst enn placebo.

Tabell 4 Helsegevinst (QALY) for alitretinoin 30 mg og placebo i basecase-analysen

	Alitretinoin 30 mg	Placebo
	Mean	Mean
Quality adjusted life years (disc.)	1,56	1,51

3.2.2 Kostnader

Resultatet av basecase-analysen er at de totale direkte kostnadene er høyere for alitretinoin 30 mg enn for placebo. Legemiddelkostnader for alitretinoin utgjør om lag 80 % av de direkte kostnadene.

Tabell 5 Kostnader for alitretinoin 30 mg og placebo i basecase-analysen

	Alitretinoin 30 mg	Placebo
	Mean	Mean
Treatment costs (disc.)	26 661	2017
Monitoring costs (disc.)	356	0,00
Remission costs (disc.)	796	196
Refractory costs (disc.)	1 626	2 392
AE costs (disc.)	0,04	0,00
Total direct costs (disc.)	29 389	4 605

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Tabell 6 Resultater av basecase-analyse av alitretinoin 30 mg vs. placebo (Beregningene er avrundet)

	Alitretinoin 30 mg vs. Placebo
	Mean
Incremental QALYs	0,05
Incremental costs (direct only)	25 000
ICER (direct costs only)	475 000

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har evaluert parameterusikkerhet gjennom enveis sensitivitetsanalyse, probabalistisk sensitivitetsanalyse og scenarionalyser.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Modellpopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Populasjonen i modellen er basert på pasientene som ble inkludert i studiene til Ruzicka [3] og Bissonnette [4]. Studiepopulasjonen består av voksne pasienter med kronisk håndeksem som har vart i minimum 6 måneder og som er refraktær overfor standard behandling, dvs. topikale steroider. Vi vurderer at denne studiepopulasjonen er relevant for den pasientgruppen som omfattes av indikasjonen til alitretinoin, og som sammenfaller med den populasjon det søkes refusjon for.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Dosereduksjon til alitretinoin 10 mg

Intervensjon i den legemiddeløkonomiske analysen er alitretinoin 30 mg én gang daglig. Ifølge preparatomtalen for Toctino, kan en dosereduksjon til 10 mg én gang daglig vurderes hos pasienter med uakseptable bivirkninger ved høyere dose. I preparatomtalen er det også anbefalt at høyrisikopasienter, dvs. pasienter med diabetes, fedme, kardiovaskulære risikofaktorer eller forstyrrelse i lipidmetabolismen starter med 10 mg én gang daglig.

I studiene var det ikke anledning til å redusere dosen fra 30 mg til 10 mg dersom pasienten opplevde bivirkninger. Dette kan ha ført til en høyere drop-out rate fra studiene enn det som vil være tilfelle i klinisk praksis. I klinisk praksis er det rimelig å anta at noen av disse pasientene i stedet vil få tilbud om å fortsette behandling med alitretinoin 10 mg. Videre kan det tenkes at noen av pasientene som fortsatte behandling med 30 mg i studiene, til tross for bivirkninger som hodepine og lipidforandringer, ville få tilbud om dosereduksjon til 10 mg i klinisk praksis.

Tall fra Farmastat viser at salget av alitretinoin-pakninger fordeler seg 20 % av 10 mg og 80 % av 30 mg de siste 12 månedene.

Kostnadseffektiviteten ved en slik dosereduksjon er ikke vurdert i den legemiddeløkonomiske analysen. De kliniske studiene viser at dosen på 10 mg gir en langsommere respons og lavere responsgrad enn 30 mg. Pris per tablett er lik for de to styrkene. Kostnadseffektivitet av 10 mg vil derfor være dårligere enn for 30 mg.

Legemiddelverket ba refusjonssøker om å utføre en ny legemiddeløkonomisk analyse med alitretinoin 10 mg som intervensjon. Refusjonssøker har imidlertid ikke levert en slik analyse. Dette begrunnes med at bruk av 10 mg ifølge refusjonssøker kun er ment å være midlertidig, ved oppstart hos høyrisikopasienter og ved bivirkninger. Refusjonssøker viser også til at det ikke finnes effektdata for 10 mg i relevante pasientgrupper, dvs. pasienter som bytter fra 30 mg til 10 mg pga. bivirkninger eller høyrisikopasienter som starter med 10 mg.

Fordeling av alvorlighetsgrad

Søker antar at alle pasienter som starter med alitretinoin er i tilstanden «severe», målt ved PGA-skår. I påfølgende behandlingssykluser er ca. 30 % av pasientene i tilstanden «moderate» og 70 % i tilstanden «severe» ved oppstart av ny alitretinoinkur. Dette er basert på Bissonette et al [4]. Bissonette studerte pasienter som hadde symptomnivå, målt ved mTLSS, på 75% av baseline eller høyere 24 uker etter Ruzicka-studien. I modellen gjenopptar pasientene behandling allerede etter 12 uker.

I klinisk praksis kan det tenkes at leger og pasienter vil starte behandling med alitretinoin også ved mindre alvorlig kronisk håndeksem. Dette vil spesielt gjelde for pasienter som har hatt en positiv respons med alitretinoin ved tidligere behandling.

Den innsendte modellen åpner ikke for å analysere et slikt scenario. Ved behandling av mindre alvorlige tilstander ville modellen generert mindre helsegevinst med alitretinoin-behandling. Modellering av et slikt scenario ville derfor kunne øke IKER.

Behandlingsstopp

I modellen er det lagt inn at pasienter som fortsatt er «severe» etter 12 uker, stopper behandling. Dette er i tråd med preparatomtalen for Toctino, som sier at opphør av behandlingen skal vurderes for pasienter som fortsatt har alvorlig sykdom etter de første 12

ukene med behandling. I Ruzicka-studien ble imidlertid disse pasientene behandlet i 24 uker, dvs. at effektdata brukt i modellen er basert på behandling i 24 uker. Ved å endre behandlingstid for pasienter i «severe» fra 12 uker til 24 uker, øker IKER med ca. 20 000 fra basecase.

Gjentatt behandling

I modellen antas det nå at *alle* pasienter som responderer på første behandlingsperiode med alitretinoin, får tilbakefall av symptomer og starter på en ny behandlingsperiode. Dette er mulig en konservativ antagelse. Hvor stor andel av pasientene som får tilbakefall og som gjentar behandlingen er ikke kjent. Refusjonssøker viser til at det var 38 % av responderne i Ruzicka-studien som fikk tilbakefall innen 24 uker, og ble inkludert i Bisonette-studien for gjentatt behandling. Denne andelen kan imidlertid ikke overføres til klinisk praksis direkte. Det er ikke kjent om andre årsaker enn tilbakefall kan ha påvirket inklusjon av pasienter i Bisonette-studien, og heller ikke om det var pasienter som fikk tilbakefall *etter* oppfølgingsperioden på 24 uker. Hvis andelen pasienter som får tilbakefall og gjentatt behandling reduseres, vil IKER bli lavere. Modellen åpner imidlertid ikke for å analysere et slikt scenario.

3.4.2 Modellstruktur

Modellstrukturen synes å være relevant.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effekt

Effektdata er hentet fra studiene Ruzicka et al [3] for første syklus og Bisonette et al [4] for påfølgende sykluser. Det er en styrke ved analysen at effektdata er hentet direkte fra relevante kliniske studier.

Det var imidlertid kun 13 pasienter som fikk placebo i Bisonette-studien. Dette bidrar til usikkerhet i effektdata for placebo-armen i påfølgende sykluser.

Begge studiene måler effekten av behandling med alitretinoin i 24 uker. Vi har derfor ikke kunnskap om effekt og bivirkninger ved langtidsbruk av alitretinoin.

Bivirkninger

Betydningen av bivirkninger er trolig underestimert i modellen.

I modellen er det kun kostnader til paracetamol og ibuprofen ved hodepine som er inkludert. I søkers base-caseanalyse gir dette en gjennomsnittlig merkostnad på 4 øre i alitretinoinarmen, og er uten betydning for resultatet.

Det er naturlig å tenke seg at pasienter som får så store bivirkninger at de må gå på smertestillende også vil ha et tap i livskvalitet. Siden QALY-gevinsten med alitretinoin er

så liten, vil små endringer i livskvaliteten ha stor betydning på størrelsen av IKER. Det hadde vært interessant å se en sensitivitetsanalyse som inkluderer livskvalitetstap i forbindelse med bivirkninger. Dette ble ikke levert i svar fra refusjonssøker av 30-04-2014

Lipidendringer er også svært vanlig under behandling med alitretinoin. Dette omfatter økte nivåer av triglyserider (30 mg: 35,4 %, 10 mg: 17,0 %) og økt kolesterol (30 mg: 27,8 %; 10 mg 16,7 %) [9]. Dette er reversible og doseavhengige bivirkninger. Refusjonssøker antar at slike forbigående endringer ikke vil bli behandlet i praksis. Med unntak av kostnader til månedlig monitorering av lipidverdier, er kostnader knyttet til lipidendringer derfor ikke inkludert i analysen. Hos pasienter der triglyserider og kolesterol øker over et akseptabelt nivå, antar imidlertid Legemiddelverket at dette i klinisk praksis kan håndteres ved dosereduksjon til 10 mg, seponering av alitretinoin eller tillegg av kolesterolsenkende behandling.

Flere pasienter sluttet med alitretinoin i Ruzicka- og Bisonette-studiene grunnet bivirkninger. Dette var først modellert ved at det for hver syklus er et antall pasienter fra de ulike helsetilstandene hvor kostnader til alitretinoin-behandling trekkes fra, men uten at pasientene trekkes fra modellens helsetilstander, Søker har fjernet dette fra analysen. Dette har to virkninger på IKER, som trekker i hver sin retning:

- i) Behandlingskostnadene for pasienter som slutter med alitretinoin trekkes ikke lenger fra. Dette øker IKER.
- ii) Bivirkningene som fikk pasienten til å slutte med alitretinoin er forbundet med både et midlertidig og et langsiktig helsetap. Dette helsetapet er ikke inkludert i analysen. Dette reduserer IKER.

I hverken Ruzicka- eller Bisonette-studien ble pasientene gitt mulighet til dosereduksjon ved bivirkninger. Vi mener det hadde vært hensiktsmessig om modellen hadde inkludert både helsegevinst og bivirkninger ved dosereduksjon til 10 mg alitretinoin.

Helsenytt

Det mangler studier som viser en direkte sammenheng mellom alitretinoinbehandling og forbedring av livskvalitet hos pasienter med kronisk håndeksem. En sentral usikkerhet i analysen er derfor sammenhengen mellom forbedring av PGA-status og forbedring av livskvalitet. Refusjonssøkers tornadodiagram viser at resultatene av analysen er sensitive for endringer i helsenytt-data.

Scenarioanalysen med QALY-verdier fra BAP00003, gir lavere IKER enn i basecase.

I base-case er DLQI-data hentet fra Augustin et al 2011 [5]. Livskvalitet ved «clear/almost clear» har søker imidlertid antatt, da dataene fra Augustin et al var konstraintuitive ved at nytte i «clear/almost clear» blir lavere enn i «mild». Det synes derfor rimelig at helsenytt øker til 0,892 i «clear/almost clear» fra 0,834 i «mild».

Likevel eksemplifiserer dette usikkerheten ved de benyttede livskvalitetsdataene som er brukt i denne analysen.

3.4.4 Kostnadsdata

Søker har trukket fra moms på legemiddelkostnadene av p-piller og smertestillende legemidler, samt graviditetstest og hudkrem, ved å gange utsalgspris med 0,75. Den riktige metoden for å trekke fra moms vil være å gange med 0,8. Prisen på Yasmin p-piller, graviditetstest og hudkrem er også høyere enn søker har antatt[10]. Dette øker kostnadene ved alitretinoinbehandling marginalt.

I behandlingsfasen har søker antatt månedlige besøk til dermatolog for både alitretinoin- og placebo-armen. For placebo-armen er dette begrunnet med at pasientene sannsynligvis får alternativ behandling og derfor trenger regelmessig oppfølging. Kostnadene til denne alternative behandlingen er imidlertid ikke inkludert. Det er heller ikke effekt. Da mener Legemiddelverket det også synes urimelig å anta månedlige dermatologbesøk. Refusjonssøker ønsker imidlertid å opprettholde månedlige dermatologbesøk i begge armer, og begrunner dette med at effekten som er vist i de kliniske studiene er oppnådd med månedlig oppfølging.

En reduksjon i antall dermatologbesøk i placeboarmen fra en gang hver måned til en gang hver tredje måned i behandlingsfasen vil øke IKER.

3.5 Oppsummering

Legemiddelverket mener legemiddelforskriftens kriterie om kostnadseffektivitet er oppfylt, dvs. at kostnadene ved bruk av alitretinoin står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi.

4 ALVORLIGHETSBEREGNING

Absolutt prognosetap er en beregning av det faktiske helsetapet målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden. *Relativt prognosetap* viser tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen.

Beregningene tar utgangspunkt i gjennomsnittsbefolkningens forventede livskvalitet uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE). Prognosetapet tilsvarer forskjellen mellom QALE og prognose med sykdom som behandles med dagens standardbehandling (komparator).

For å beregne QALE har vi benyttet svenske livskvalitetsdata [11] som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå [12]

Median alder hos pasientgruppene inkludert i Ruzicka-studien var 48 år. Forventet gjenstående levetid for en gjennomsnittlig 48-åring i Norge er 34 år. Forventet gjenstående kvalitetsjusterte leveår er 26 QALYs.

For å beregne livslang prognose med kronisk håndeksem gitt dagens standardbehandling har vi tatt utgangspunkt i median alder i Ruzicka-studien. Standardbehandling for pasienter med kronisk håndeksem tilsvarer komparator, som er Best Supportive Care. QALYtap for ett år tilsvarer tapet mellom full helse (clear/almost clear) og pasientens helsetilstand med kronisk håndeksem. Vi antar da at alle pasientene som behandles med BSC er i tilstanden «refractory», da dette er en absorberende tilstand i modellen.

Prognose for pasienter med kronisk håndeksem kan dermed beregnes ved å addere QALYvekt i refractory over antall gjenstående QALE. Prognose for kronisk håndeksem beregnes på denne måten til 22,3 QALYs.

Absolutt prognosetap blir da $26 \text{ QALYs} - 22,3 \text{ QALYs} = 3,7 \text{ QALYs}$. Det relative QALY-prognosetapet blir $3,7/26 = 14 \%$. For en detaljert beskrivelse av alvorlighetsgradsberegningen, se vedlegg 1.

Disse tallene er grove og usikre. Men tallene underbygger likevel en alvorlighetsgrad for tilstanden til pasientene i denne rapporten. For en generell beskrivelse av beregning av alvorlighetsgrad, se Fredrik Arnebergs hovedfagsoppgave fra 2012[13].

5 DISKUSJON

5.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Etter Legemiddelverkets vurdering er vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon oppfylt:

1. Kronisk håndeksem er en alvorlig sykdom.
2. Ved alvorlig, kronisk håndeksem er det behov for behandling over en langvarig periode.
3. Alitretinoin har godt dokumentert klinisk effekt på kronisk, alvorlig håndeksem hos pasienter som ikke responderer på topikal behandling med sterke steroider.
4. Legemiddelverket mener at kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt, dvs. at kostnadene ved bruk av alitretinoin står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Jo høyere andel pasienter som bruker alitretinoin 10 mg, jo dårligere vil kostnadseffektiviteten av alitretinoinbehandling være på gruppenivå. Dosering 10 mg daglig koster det samme, men gir en langsommere respons og lavere responsgrad enn 30 mg daglig. Kostnadseffektivitet av 10 mg vil derfor være dårligere enn for 30 mg. I dag er salgsandelen for 10 mg ca. 20 %. Preparatomtalen anbefaler dosering 10 mg til høyrisikopasienter og ved bivirkninger. Ved forhåndsgodkjent refusjon av alitretinoin er det derfor viktig at begge styrker er tilgjengelig på like vilkår, for å ivareta disse pasientgruppene.
- Alitretinoin er godkjent ved kronisk, alvorlig håndeksem. I klinisk praksis kan det tenkes at leger og pasienter vil starte behandling med alitretinoin også ved en mindre alvorlig tilstand, særlig hvis pasienten tidligere har respondert på alitretinoinbehandling.
- Om tilbakefall kan skje raskere enn forutsatt i denne analysen, dvs. raskere tilbakefall enn gjennomsnittlig 20 uker.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- Kronisk håndeksem er i noen tilfeller årsak til sykemeldinger. Hvis alitretinoin kan redusere symptomene slik at flere kommer tilbake på jobb, kan dette gi produksjonsgevinster.
- I modellen antas det nå at *alle* pasienter som responderer på første behandlingsperiode med alitretinoin får tilbakefall av symptomer og starter på en ny behandlingsperiode. Det kan tenkes at pasienter ikke vil få tilbakefall. Dette vil bidra til at det gjennomsnittlig vil ta lenger tid for tilbakefall enn forutsatt i denne analysen, dvs. 20 uker.

Det er ikke kjent om alitretinoin er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med annen aktiv behandling til den aktuelle pasientpopulasjonen, eksempelvis lysbehandling med UVB. Det mangler studier der alitretinoin er sammenlignet direkte eller indirekte med annen aktiv behandling. Det er derfor vanskelig å vurdere effekten av alitretinoin i forhold til eksisterende behandlingstilbud for denne pasientgruppen. For lysbehandling med UVB finnes det heller ingen standard praksis for hvor ofte og hvor lenge behandling gis. Beregning av kostnader for UVB-behandling blir derfor også usikker.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

For å beregne virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett har søker benyttet salgstall fra Farmastat, antall brukere fra Reseptregisteret og forventet vekst i salg med og uten forhåndsgodkjent refusjon. Alitretinoin blir per i dag refundert gjennom ordningen med individuell refusjon og dette salget kan derfor trekkes fra i beregningen av budsjettvirkningene.

Søker forutsetter en årlig salgsvekst av alitretinoin på 40 – 30% på individuell refusjon. Videre forventer søker at salget av alitretinoin vil være 52% høyere i 2017 om alitretinoin får forhåndsgodkjent refusjon sammenlignet med salg ved individuell refusjon. Legemiddelverket har lagt til grunn tilsvarende forutsetning og beregnet budsjettvirkninger til og med 2018.

Søker har tilbudt en pris på [redacted] kroner per pakke som blir gjeldene ved inklusjon i ordningen med forhåndsgodkjent refusjon.

Tabellen under oppsummerer beregninger av budsjettvirkningene:

Ny forhåndsvarslet maksimalpris. (individuell refusjon)	4701,2
Refusjonspris alitretinoin (ved forhåndsgodkjent refusjon)	[redacted]

Budsjettvirkninger (avrundet)	2014	2015	2016	2017	2018
Scenario individuell refusjon					
Forventet antall solgte pakker	2017	2824	3672	4773	6204,9
Forventet vekst	40 %	40 %	30 %	30 %	30 %
Forventet salg (NOK - avrundet))	9 500 000	13 200 000	17 300 000	22 400 000	29 100 000
Scenario forhåndsgodkjent refusjon					
Forventet antall solgte pakker	2560	3840	5376	7258	9435,4
Forventet vekst	77 %	50 %	40 %	35 %	30 %
Forventet salg (NOK - avrundet))	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Differanse - Budsjettvirkninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Legemiddelverkets og søkers beregninger viser at virkningene på folketrygdens budsjett sannsynligvis vil overstige bagatellgrensen.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at behandling av alvorlig kronisk håndeksem med alitretinoin oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Legemiddelverket mener videre at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil være over bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Søknaden om refusjon for alitretinoin oppfyller dermed ikke vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og kan dermed ikke innvilges. Søknaden vil bli behandlet etter § 14-31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

Dette dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Statens legemiddelverk, 02-06-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Einar Andreassen
saksbehandler

Kirsti Hjelme
saksbehandler

REFERANSER

1. *Refusjonsrapport: Alitretinoin (Toctino) til behandling av kronisk håndeksem. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2.* 2011; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2012-2011/Toctino_kroniskhandeksem_2011.pdf.
2. Diepgen, T.L., et al., *Management of chronic hand eczema.* Contact Dermatitis, 2007. **57**(4): p. 203-10.
3. Ruzicka, T., et al., *Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.* Br J Dermatol, 2008. **158**(4): p. 808-17.
4. Bissonnette, R., et al., *Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema.* Br J Dermatol, 2010. **162**(2): p. 420-6.
5. Augustin, M., et al., *Cost-of-illness of patients with chronic hand eczema in routine care: results from a multicentre study in Germany.* Br J Dermatol, 2011. **165**(4): p. 845-51.
6. Woolacott, N., et al., *Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review.* Health Technol Assess, 2006. **10**(46): p. 1-233, i-iv.
7. Ruzicka, T., et al., *Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.* Arch Dermatol, 2004. **140**(12): p. 1453-9.
8. Freemantle, N., R. Aldridge, and G. Stanley, *Quality of life in chronic hand eczema as measured by the Dermatology Life Quality index. Poster presentation, in ISPOR 12th annual European Congress 2009 Paris.*
9. *Preparatomtale Toctino.* 2013; Available from: http://www.legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/09-6715.pdf.
10. *Priser fra apotek.* 2012; Available from: www.apotek1.no.

VEDLEGG 1 – BEREGNING AV ALVORLIGHET

Vi har måttet skalere QALY-verdiene i søkers modell for å kunne sammenligne livskvalitetsvektene med de svenske livskvalitetsdataene. Dette skyldes at QALY-vekten for en person med fullstendig helse i søknad er 0,892. QALY-vekten for en gjennomsnittlig person med alder 48 i de svenske livskvalitetsdataene er lavere; 0,82. For å justere vekten av full helse fra de svenske livskvalitetsdataene med vektene brukt i søkers modell har vi brukt følgende formel for tilpasning.

$$Faktor_{48} = \frac{QALYvekt\ 48\ \text{år}}{QALYvekt\ full\ helse\ i\ søknad} = \frac{0,82}{0,892} = \mathbf{0,9193}$$

Denne faktoren har blitt kalkulert for alle gjenværende leveår.

Helsetap per år er beregnet som differansen i QALY mellom full helse «clear/almost clear» og «refractory». Dette gir et QALY-tap per år på $0,892 - 0,768 = 0,124$.

Ved å multiplisere Faktor_n for hvert år med QALY-tapet per år ved kronisk håndeksem beregner vi absolutt prognosetap, justert for de svenske livskvalitetsdataene.

Tabellen under viser beregningene for absolutt og relativ prognosetap:

Alder	QALY (justert for svenske livskvalitetsdata og forventet gjenstående levetid)	Faktor til justering	QALYtap i modellen	Faktorjustert QALY-tap per år
48	0,81842232	0,91751381	0,124	0,11377171
49	0,81656205	0,9154283	0,124	0,11351311
50	0,79972348	0,89655099	0,124	0,11117232
51	0,79740108	0,8939474	0,124	0,11084948
52	0,7949411	0,89118958	0,124	0,11050751
53	0,79235277	0,88828786	0,124	0,11014769
54	0,78965481	0,88526324	0,124	0,10977264
55	0,78636669	0,88157701	0,124	0,10931555
56	0,78298846	0,87778975	0,124	0,10884593
57	0,7795668	0,87395381	0,124	0,10837027
58	0,77534077	0,86921611	0,124	0,1077828
59	0,77089651	0,86423376	0,124	0,10716499
60	0,76630505	0,85908638	0,124	0,10652671
61	0,7610574	0,85320336	0,124	0,10579722
62	0,75508995	0,84651339	0,124	0,10496766
63	0,74864223	0,83928501	0,124	0,10407134
64	0,74151067	0,83128999	0,124	0,10307996
65	0,7331746	0,82194462	0,124	0,10192113

66	0,72469471	0,81243801	0,124	0,10074231
67	0,71558457	0,80222485	0,124	0,09947588
68	0,70554993	0,79097525	0,124	0,09808093
69	0,6961012	0,78038251	0,124	0,09676743
70	0,65533503	0,73468053	0,124	0,09110039
71	0,643231	0,72111098	0,124	0,08941776
72	0,63096522	0,70736012	0,124	0,08771265
73	0,61674579	0,69141905	0,124	0,08573596
74	0,60241015	0,67534771	0,124	0,08374312
75	0,58516978	0,65601993	0,124	0,08134647
76	0,566892	0,63552915	0,124	0,07880561
77	0,54751506	0,61380612	0,124	0,07611196
78	0,52718254	0,59101182	0,124	0,07328547
79	0,50482684	0,56594937	0,124	0,07017772
80	0,4267902	0,47846435	0,124	0,05932958
81	0,40325059	0,45207465	0,124	0,05605726
82	0,37907128	0,4249678	0,124	0,05269601
83	0,35191347	0,39452183	0,124	0,04892071
84	0,32445859	0,36374282	0,124	0,04510411
85	0,29571708	0,33152139	0,124	0,04110865
86	0,26753997	0,2999327	0,124	0,03719166
87	0,23817559	0,26701299	0,124	0,03310961
88	0,20859037	0,2338457	0,124	0,02899687
89	0,18001265	0,20180791	0,124	0,02502418
90	0,13263096	0,14868941	0,124	0,01843749
91	0,11010943	0,12344106	0,124	0,01530669
92	0,0891883	0,09998689	0,124	0,01239837
93	0,06985237	0,07830983	0,124	0,00971042
94	0,05411463	0,06066663	0,124	0,00752266
95	0,04063305	0,04555275	0,124	0,00564854
96	0,02896795	0,03247528	0,124	0,00402694
97	0,02045549	0,02293216	0,124	0,00284359
98	0,01399589	0,01569046	0,124	0,00194562
99	0,00935504	0,01048771	0,124	0,00130048
100	0,0055241	0,00619294	0,124	0,00076792
101	0,00330785	0,00370836	0,124	0,00045984
102	0,00201899	0,00226344	0,124	0,00028067
103	0,00130005	0,00145746	0,124	0,00018072
104	0,00087412	0,00097995	0,124	0,00012151
105	0,00050153	0,00056225	0,124	6,9719E-05

SUM - QALE 26,3905501

SUM - APT 3,6686415
RPT (APT/QALE) 0,13901345