



Refusjonsrapport

Alitretinoin (Toctino) til behandling av
kronisk håndeksem

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

07-03-2011

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 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 de hvis eksem hovedsakelig er av pomfolyks karakter.”

Bakgrunn:

Basilea Pharmaceuticals AS har fremlagt to randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier for hhv første og påfølgende behandlingssyklus, samt en kostnadseffektivitetsanalyse der alitretinoin sammenliknes med placebo. Dette er nyttige studier og analyser i og for seg, men ikke tilstrekkelig til å dokumentere at alitretinoin er kostnadseffektiv behandling sammenliknet med alternativ behandling som i dag brukes i Norge.

Legemiddelverket mener at de forelagte data og analyser gir for liten og usikker kunnskap om effekt og kostnadseffektivitet av alitretinoin sammenliknet med alternativ behandling, til at forhåndsgodkjent refusjon kan innvilges.

Vedtak:

Refusjonssøker har ikke vist at kostnadene ved bruk av alitretinoin (Toctino) står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnadene ved alternativ behandling, jf. legemiddelforskriftens § 14-13. Legemiddelverket finner derfor at alitretinoin (Toctino) ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	5
1 BAKGRUNN	6
1.1 ALVORLIG KRONISK HÅNDEKSEM	6
1.2 BEHANDLING AV KRONISK HÅNDEKSEM	7
1.2.1 <i>Behandling med alitretinoin (Toctino)</i>	8
1.2.2 <i>Valg av komparator</i>	9
1.2.3 <i>Behandling med komparator</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALITRETINOIN (TOCTINO)	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE STUDIER	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden</i>	11
2.2.2 <i>Oppsummering</i>	13
3 INNSENDETE ØKONOMISKE ANALYSER AV ALITRETINOIN (TOCTINO)	14
3.1 COST-UTILITY ANALYSE: ALITRETINOIN VS PLACEBO.....	14
3.1.1 <i>Analysemodell</i>	14
3.1.2 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytte</i>	14
3.1.3 <i>Kostnader</i>	15
3.1.4 <i>Resultat</i>	15
3.2 KOSTNADSANALYSE: ALITRETINOIN VS. HHV. BUCKY, UVB OG CIKLOSPORIN	16
3.2.1 <i>Analysemodell</i>	16
3.2.2 <i>Antagelser</i>	16
3.2.3 <i>Resultat</i>	17
4 DISKUSJON	18
4.1.1 <i>Refusjonsverdighet i hht. legemiddelforskriften</i>	18
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	19
6 KONKLUSJON	20
REFERANSER	21

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Basilea Pharmaceuticals A/S

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: D11A X19

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 16-11-2009
Informasjon om at MT foreligger: 05-07-2010
Saksbehandling startet: 12-07-2010
Opphold i saksbehandlingen: 6 dager
Vedtak fattet: 07-03-2011
Saksbehandlingstid: 232 dager

Det ble avholdt formøte i 2009 før innsending av søknaden, der Basilea Pharmaceuticals presenterte sine forslag til omfang av helseøkonomisk analyse. Underveis i saksbehandlingen ba Legemiddelverket om utfyllende opplysninger, og det ble avholdt to telefonkonferanser.

1 BAKGRUNN

1.1 Alvorlig kronisk håndeksem

Håndeksem er en relativt vanlig hånddermatose med ulik etiologi og alvorlighet. Tilstanden kan ha et vekslende forløp, med perioder med forbedring mellom akutte episoder. Tilstanden kan variere fra å være mild til alvorlig. I noen tilfeller utvikler tilstanden seg til en kronisk lidelse (1).

Kronisk håndeksem har ofte opphav i allergisk eller irritativ kontaktdermatitt. Endogene faktorer, som atopi, spiller også en stor rolle i utviklingen av håndeksem. Kronisk håndeksem er ofte karakterisert ved tykk, skjellende hud som gir opphav til smertefulle fissurer. Alternativt kan huden ha blemmer eller hudløse områder, rødhet og ødem (1).

Smertefulle fissurer og blemmer kan forhindre praktisk arbeid i tillegg til andre daglige gjøremål, noe som kan innebære en klar funksjonshemming og økonomiske tap både for individet og samfunnet (2). I en undersøkelse fra Danmark viste det seg at yrkesrelatert håndeksem medførte forlenget sykefravær for 19,9%, og tap av arbeid blant 23% i løpet av et år (3).

Alvorlig kronisk håndeksem kan være en stor belastning for den enkelte, og kan ha stor innvirkning på sykefravær og andre sosiale og psykologiske forhold. Alvorlig kronisk håndeksem er forbundet med signifikant nedsatt livskvalitet, og kan sammenlignes med utbredt eksem eller psoriasis (1, 4).

Alvorlighetsgraden av kronisk håndeksem kan måles ved ulike skalaer - for eksempel en faktor eller sum av forhåndsdefinerte individuelle symptomer, en totalvurdering utført av behandlende lege (PGA, Physician's Global Assessment), eller en indeks som HECSI (Hand Eczema Severity Index). Påvirkning av livskvalitet kan for eksempel måles ved det sykdomsspesifikke instrumentet DLQI (Dermatology Life Quality Index). I en studie ble livskvalitet målt ved DLQI funnet å være markert nedsatt blant pasienter med håndeksem, og var signifikant korrelert med alvorlighetsgrad målt ved HECSI (4). Økt alvorlighetsgrad målt ved PGA er også funnet å være korrelert med økende DLQI (5).

DLQI er en relativt vanlig brukt dermatologispesifikk skala som måler 10 livskvalitetsrelaterte dimensjoner på fire nivåer. DLQI gir en total score mellom 0 og 30, med 30 som den mest alvorlige hudrelaterte tilstand. Til sammenligning er det blant annet krav til DLQI > 10 for psoriasis pasienter dersom de skal få forskrevet biologiske legemidler i helseforetakene (6).

PGA Physician's Global Assessment klassifiserer alvorlighetsgraden på følgende måte (7):

Tabell 1: PGA Physician's Global Assessment

PGA severity	Features	Intensity	Area involved
Severe	Erythema, scaling, hyperkeratosis, lichenification. Vesiculation oedema, fissures, pruritus/pain	At least one moderate or severe At least one severe	> 30% of affected hand surface
Moderate	Erythema, scaling, hyperkeratosis, lichenification. Vesiculation oedema, fissures, pruritus/pain	At least one mild or moderate At least one moderate	10 – 30% of affected hand surface
Mild	Erythema, scaling, hyperkeratosis, lichenification. Vesiculation oedema, fissures, pruritus/pain	At least one mild At least one mild	< 10% of affected hand surface
Almost clear	Erythema, scaling, hyperkeratosis, lichenification. Vesiculation oedema, fissures, pruritus/pain	At least one mild Absent	< 10% of affected hand surface
Clear	Erythema, scaling, hyperkeratosis, lichenification. Vesiculation oedema, fissures, pruritus/pain	Absent Absent	Not detectable

Den foreliggende søknad dreier seg om *alvorlige* former for kronisk håndeksem.

Alvorlig kronisk håndeksem tilfredsstiller legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet.

1.2 Behandling av kronisk håndeksem

Pasienter med kronisk håndeksem har i de fleste tilfeller behov for langvarig behandling med gjentatte "kurer" over flere år. Behandlingen følger vanligvis følgende trinn (1):

- Hudbeskyttelse – unngå kontakt med evt. irriteranter eller allergener, bruk av hansker
- Topikal behandling – fuktighetskremer, glukokortikoidpreparater, strålebehandling
- Systemisk behandling – for eksempel ciklosporin

Norsk legemiddelhåndbok (8) fremhever følgende behandlingsalternativer for kronisk håndeksem (gjelder for en "kur"):

Sterke glukokortikoidpreparater (kremer på dagtid og ev. salve til natten). Påsmøres 1–2 ganger daglig i 1–3 uker, deretter 1–2 ganger per uke som nedtrapping over 4–6

uker for å hindre raskt tilbakefall. Samtidig bør det benyttes fuktighetsbevarende midler flere ganger daglig.

Beskyttende og mykgjørende fete kremer er av stor nytte ved kronisk irritativt håndeksem. Antihistaminer har liten effekt ved allergisk kontakteksem og kronisk eksem fordi patogenesen styres av aktiverte T-lymfocytter og ikke av mastceller/histamin. Behandling med UVB-stråling eller grensestråler kan ha god effekt (8).

Ved alvorlig kronisk håndeksem er det behov for behandling over en langvarig periode. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

1.2.1 Behandling med alitretinoin (Toctino)

Toctino kapsler er myke kapsler som inneholder alitretinoin 10 mg eller 30 mg. Alitretinoin er et derivat av vitamin A. I motsetning til andre retinoider, som er spesifikke agonister for enten RAR- eller RXR-reseptorer, bindes alitretinoin til medlemmer av begge reseptorfamilier. Virkningsmekanismen for alitretinoin ved kronisk håndeksem er ukjent. Alitretinoin har vist immunmodulerende og antiinflammatoriske effekter som er relevante for hudinflammasjon (9).

Det er knyttet forskrivningsvilkår til alitretinoin, og preparatet skal bare forskrives av dermatologer eller leger som har erfaring med bruk av systemiske retinoider (9).

Toctino skal ikke forskrives hvis pasientens eksem kan kontrolleres i tilstrekkelig grad med standardtiltak, inkludert beskyttelse av huden, unngåelse av allergener og irriterende stoffer og behandling med sterke, topikale kortikosteroider (9).

Dosering (9)

Anbefalt startdose for Toctino er 30 mg én gang daglig. Dosereduksjon til 10 mg én gang daglig kan vurderes hos pasienter med uakseptable bivirkninger ved høyere doser.

Et behandlingsforløp med Toctino kan vare i 12 til 24 uker, avhengig av respons. Opphør av behandlingen skal vurderes for pasienter som fortsatt har alvorlig sykdom etter de første 12 ukene med behandling. Ved tilbakefall kan pasienter ha nytte av flere behandlinger med Toctino.

Effekt

Det er vist i placebokontrollerte fase III studier at alitretinoin har effekt på kronisk håndeksem ved behandling i 12 til 24 uker hos pasienter som har mangelfull effekt eller er intolerante overfor sterke steroidkremer. Responsen er doseavhengig. Responsen er bedre blant pasienter med håndeksem av hyperkeratotisk enn pomfolyks karakter.

Bivirkninger (9)

Alitretinoin er sterkt teratogent, og skal ikke forskrives til kvinner i fertil alder med mindre et graviditetsforebyggende program blir fulgt.

Bivirkningene som er observert oftest under behandling med alitretinoin er hodepine, rødming og endrede laboratorieverdier bestående av økte nivåer av triglyserider, økt kolesterol, reduserte nivåer av tyreoidestimulerende hormon (TSH), og reduserte nivåer av fri T4. Disse reversible bivirkningene er doseavhengige og kan derfor lindres med dosereduksjon.

Dessuten er en rekke andre bivirkninger blitt assosiert med retinoider: Psykiatriske virkninger, spesielt depresjon og humørsvingninger samt selvmordstanker. Inflammatorisk tarmsykdom, diabetes mellitus, fargeblindhet (svakket fargesyn) og intoleranse mot kontaktlinser. Endringer i benmineralisering og ekstra-ossøs forkalkning er også blitt assosiert med systemisk retinoid behandling.

1.2.2 Valg av komparator

I en situasjon der kronisk håndeksem er refraktært overfor lokalbehandling med sterke steroider, finnes det ikke særlig utvalg av godt dokumentert behandling. Norske klinikere fremhever Bucky (grensestråler) og UVB som viktigste alternativer for denne pasientgruppen i dag, i tillegg til at medikamentell behandling med andre legemidler av og til forsøkes, selv om disse ikke har spesifikk dokumentasjon for alvorlig kronisk håndeksem.

Ifølge søkers budsjettkonsekvensanalyse vil alitretinoin fortrenge diverse alternativ behandling – som Bucky, UVB, azatioprin, ciklosporin, acitretin og metotreksat. Ut fra dette burde en eller flere av disse behandlingene vært komparator i kostnadseffektivitetsanalysene i søknaden. Det er imidlertid et problem at dokumentasjonen av effekt og kostnader for disse behandlingsalternativene synes svært mangelfull. Søker har ikke utført randomiserte, kliniske head to head studier der alitretinoin sammenliknes med aktiv behandling. Det finnes dessuten lite med relevante kliniske studier av behandlingsalternativene som er egnet for indirekte sammenligning med alitretinoin.

1.2.3 Behandling med komparator

Kun fuktighetskrem	Fuktighetsbevarende midler skal alltid benyttes ved håndeksem, også i tillegg til eventuell annen behandling. Fuktighetsbevarende behandling alene er ikke tilstrekkelig som behandling av en forverring av alvorlig kronisk håndeksem.
Medikamentell behandling	
Ciklosporin	Har blant annet indikasjon ved alvorlig atopisk dermatitt der annen behandling ikke har ført frem eller er kontraindisert. På grunn av bivirkningsprofilen benyttes ciklosporin i praksis kun når eksemet er svært utbredt, og i liten grad når kun hender er affisert. Effekten på kronisk håndeksem er dårlig dokumentert.
Acitretin	Har ikke indikasjon for kronisk håndeksem. Finnes en studie ved mindre alvorlig CHE som viste klinisk bedring, men ingen "clear/ almost clear". Ikke dokumentert for steroidrefraktære pasienter.
Azatioprin	Har ikke indikasjon for kronisk håndeksem. Foreligger ikke dokumentasjon ved kronisk håndeksem.
Systemiske steroider (for eksempel prednisolon)	Dokumentasjon kun fra ukontrollerte studier, og ikke blant refraktære pasienter. Kan ha effekt, men kan kun benyttes i korte perioder pga bivirkningsprofilen.
Metotreksat	Har ikke indikasjon for kronisk håndeksem. Effektdokumentasjon mangler.
Stråle-/ lysbehandling	
Bucky (grensestråler)	Enkelte, små, anekdotiske studier. Noen viser lik effekt som placebo, andre viser bedre effekt.
UVB	Få studier med få pasienter. Ser ut til å redusere symptomer ved CHE, høy risiko for raskt tilbakefall etter behandling
PUVA	Tablett-PUVA eller bade-PUVA. Brukes lite pga mulig toksisitet. Mangler dokumentasjon.

Tabellen over er sammenstilt med utgangspunkt i et grundig litteratursøk og studiegjennomgang utført av Basilea Pharmaceuticals. Legemiddelverket har ikke funnet motstridende dokumentasjon.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALITRETINOIN (TOCTINO)

2.1 Oversikt over relevante studier

	BAP00089 (7) (BACH) n=1032	BAP00091 (10) n=117
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	Respondere ("clear/almost clear") fra BACH studien med tilbakefall innen 24 uker etter avsluttet behandling ble rerandomisert til opprinnelig behandling eller placebo. Alle respondere på placebo fikk placebo igjen.
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 Alitretinoin 30 mg 5,5 mnd Placebo 5,4 mnd	Ikke undersøkt
	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

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

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. Alvorligheten ble vurdert ved hjelp av PGA (Physician's Global Assessment), mTLSS

(modified Total Lesion Symptom Score) og en guide med bilder. Refraktær status ble vurdert som minst 8 ukers behandling med topikale steroider (hvorav 4 uker med sterkeste steroidklasse) uten respons eller med forbigående respons i tillegg til at standard fuktighetsbehandling og tilstrekkelig barrierebeskyttelse var benyttet uten forbedring. Pasientene måtte samtidig ha unngått eventuelle identifiserte allergener. Andre lidelser som kunne minne om kronisk håndeksem skulle være utelukket.

Studiepopulasjonen synes relevant for den pasientgruppen som omfattes av indikasjonen til alitretinoin og som sammenfaller med den populasjon det søkes om refusjon for.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Dosering og doseringsfrekvens i studien er i henhold til indikasjon og klinisk praksis. Både effekt og bivirkningsfrekvens ser ut til å være doseavhengig. I studien hadde man ikke anledning til å redusere dosen fra 30 mg til 10 mg dersom pasienten opplevde bivirkninger. Dette har sannsynligvis medført en høyere drop-out rate fra studien enn hva som kan være tilfelle i klinisk praksis.

Alle studiearmene fikk tilleggsbehandling med fuktighetskrem. Ingen annen behandling enn fuktighetskrem var tillatt i oppfølgingsfasen mellom respons og tilbakefall.

Begrepet ”refraktær overfor topikale steroider” kan diskuteres. Selv om det kan forekomme pasienter som ikke kan benytte topikale steroider pga. allergi, vil det være sannsynlig at mange pasienter vil kunne få god effekt av steroider etter en periode der andre behandlingsstrategier er benyttet. Det er derfor usikkert om en pasient som får god effekt av alitretinoin og oppnår remisjon i flere måneder, fortsatt vil kunne sies å være refraktær overfor steroider. Sannsynligvis vil det være en bedre strategi å forsøke steroider igjen fremfor å rebehandle med alitretinoin umiddelbart.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Komparator i de innsendte studiene med alitretinoin er placebo. Det foreligger ikke andre studierapporter eller publikasjoner der alitretinoin er sammenlignet med annen aktiv behandling. Selv om det mangler dokumentasjon på effekt og sikkerhet av alternativ behandling av kronisk alvorlig håndeksem som er refraktær overfor steroider, blir alternativ behandling tilbudt pasientene i stor utstrekning. Med alternativ behandling mener vi ulike typer lysbehandling (UVB, Bucky, PUVA) i tillegg til behandling med medikamenter som for eksempel kan ha dokumentasjon på andre hudlidelser (ciklosporin, azatioprin, acitretin, metotreksat m.fl.). Basert på intervjuer med 3 norske kliniske eksperter mener søker at de mest benyttede alternativene i Norge er UVB, Bucky og ciklosporin.

Komparator i studiene og i søkers kostnadseffektivitetsanalyser er placebo, hvilket Legemiddelverket ikke anser som relevant hovedkomparator. Dette fordi det gis utstrakt tilbud om annen aktiv behandling til de aktuelle pasientene i klinisk praksis.

Resultater (endepunkter)

Primært endepunkt i studiene er responsgrad for de ulike styrkene av alitretinoin. Respons er definert som "clear" eller "almost clear" basert på legens vurdering av alvorlighetsgrad (PGA). Til støtte for legens vurdering foreligger det en tabell med definisjon av alvorlighetsklasser som tar hensyn til beskrivelse av utslettet, intensitet og utbredelse. Sekundære endepunkter er bl.a. tid til respons, delvis respons, modifisert symptom score (mTLSS), pasientens opplevelse av forbedring (PaGA), tid til tilbakefall etc.

Resultater fra BACH studien (7) viser doseavhengig responsrate av alitretinoin, med 47,7%, 27,5% og 16,6% respons (clear og almost clear) for hhv alitretinoin 30 mg, 10 mg og placebo. Median tid til tilbakefall var 5,5 mnd, 6,4 mnd og 5,4 mnd i de samme gruppene.

Bissonette et al (10) undersøkte effekten av rebehandling med alitretinoin etter tilbakefall. Respondere som hadde tilbakefall i løpet av 24 uker fikk høy grad av respons ved rebehandling med samme dose alitretinoin, 79,6% for alitretinoin 30 mg og 47,6% for alitretinoin 10 mg. Hele 69,2% av tidligere respondere på placebo fikk effekt av placebo på nytt.

Livskvalitet

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

- Det foreligger responsdata (PGA) fra en fase II studie med alitretinoin 10 mg, 20 mg og 40mg og placebo (BAP 00003)(11).
- DLQI data fra samme studie foreligger (Basilea: Data on file og Freemantle et al(5)).
- Woolacott et al (12) har estimert en sammenheng mellom DLQI score og EQ-5D vekter hos *psoriasis* pasienter.

Pasientene som var inkludert i effektstudien BAP00089, hadde i utgangspunktet PGA status "alvorlig". Det fremgår av omregningen fra søker at dette tilsvarer en gjennomsnittlig DLQI score på 15,08 (5). Til sammenligning kreves en DLQI >10 for forskrivning av biologiske legemidler til *psoriasis* (6).

Studielengde

Studiene går over 6 mnd, og effekt er målt etter hhv 12 uker og 24 ukers behandling. Pasienter som oppnådde status "clear" etter 12 uker stoppet behandlingen ved dette tidspunktet. Etter 24 uker ble behandlingen stoppet for samtlige pasienter uavhengig av om de hadde oppnådd liten eller stor forbedring. Det er ikke fremlagt data på mer enn 6 mnd sammenhengende behandling.

2.2.2 Oppsummering

De innsendte studiene viser at alitretinoin har godt dokumentert klinisk effekt på kronisk alvorlig håndeksem hos pasienter som er refraktære overfor topikal behandling med sterke steroider. Tid til tilbakefall etter en behandlingssyklus er relativt lang (median 5-6 måneder).

Alitretinoin tilfredsstillter legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

Hovedproblemet ved søknaden er at det mangler studier der alitretinoin er sammenlignet direkte eller indirekte med relevant komparator. Det er derfor vanskelig å vurdere effekten av alitretinoin i forhold til eksisterende behandlingstilbud som blir gitt for denne pasientgruppen.

3 INNSENDE ØKONOMISKE ANALYSER AV ALITRETINOIN (TOCTINO)

Søker har sendt inn to analyser. Hovedanalysen er en kostnadseffektivitetsanalyse av cost-utility-typen, der alitretinoin sammenliknes med placebo. Utfallsmålet er kostnader per kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Tilleggsanalysen er en kostnadsanalyse der kostnadene knyttet til behandling med alitretinoin sammenliknes med kostnadene ved alternative behandlinger – hhv. Bucky, UVB og ciklosporin. Populasjonen i begge analysene er voksne som har alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på behandling med sterke topikale kortikosteroider.

Vi vil i det følgende kort presentere de to analysene og vurdere dem.

3.1 Cost-utility analyse: Alitretinoin vs placebo

3.1.1 Analysemodell

Det er brukt en Markov-modell der en hypotetisk kohort med 1000 pasienter følges fra de får alitretinoin i anbefalt startdose på 30 mg eller placebo, til disse behandlingene ikke gir tilfredsstillende resultat og pasientene da får alternativ behandling (UVB, Bucky, acitretin, azatioprin, metotreksat og ciklosporin). Alle pasientene, i begge modellarmer, får også fuktighetskrem. Modellsyklene er 12 til 24 uker. Modellen simuleres til alle pasientene er over på alternativ behandling. Dette skjer etter om lag 22 år. Kostnader og QALYs er diskontert med 2,5 % per år. Perspektivet i analysen ser ut til å være samfunnets, men legemiddelkostnadene er regnet i AIP, og ikke i AUP eks mva som et samfunnsperspektiv skulle tilsi.

3.1.2 Effekt, bivirkninger og helsenytte

Tre helsestadier er brukt i modellen: ”Clear/almost clear”; ”mild/moderate non-responders” og ”severe non-responders”. Til disse stadiene er det knyttet ulike kostnader og livskvalitetsvekter. Stadiene er basert på kategoriene og kriteriene i Physician’s Global Assessment (PGA), se Tabell 1: PGA Physician’s Global Assessment.

- De som kommer i clear/almost clear-stadiet, overføres til vedlikeholdsbehandling (dermatologisk rådgiving og behandling med fuktighetskrem) til de eventuelt får tilbakefall.

- De som kommer i stadiet ”mild/moderate non-responders” holdes på sin respektive behandling (alitretinoin eller placebo) inntil de enten responderer (når stadiet ”clear/almost clear”) eller fortsatt er i ”mild/moderat”-stadiet etter 24 uker og da settes over på alternativ behandling.
- De som er ”severe non-responders” i slutten av 12.uke tas av alitretinoin- og placebo-behandlingen og settes over på alternativ behandling.

Rater for behandlingsrespons og tilbakefall for hhv. alitretinoin og placebo er hentet fra studiene BAP00089 (første behandlingssyklus) (7) og BAP00091 (rebehandling av respondere) (10). QALY-vektene er basert på en transformasjon av DLQI-vekter fra BAP00003-studien av alitretinoin, til EQ-5D-vekter. Kliniske eksperter er brukt for å anslå omfang og ressursbruk/kostnader knyttet til alternativ behandling (UVB, Bucky, acitretin, azathioprin, metotrexat og cyclosporin) i Norge.

Bivirkninger av behandling er ikke eksplisitt med i QALY-vektene.

3.1.3 Kostnader

I begge armer i analysen er følgende kostnader tatt med: Kostnader til fuktighetskrem, besøk hos hudlege og alternativ behandling.

For alitretinoin-pasientene er i tillegg følgende kostnader tatt med: Legemiddelkostnader for alitretinoin, kostnader til prevensjon (tilleggs-kostnader for kvinnelige pasienter), monitorering av lipidnivåer, og behandling av hodepine-episoder (mulig bivirkning av alitretinoin). Produktivitetstap for ”severe non-responders” kan inkluderes i sensitivitetsberegninger.

3.1.4 Resultat

Resultatet av søkers hovedanalyse er vist i Tabell 2: Resultater. I følge søker er alitretinoin kostnadseffektiv sammenliknet med placebo for pasientgruppen det søkes om refusjon for. Indirekte kostnader er ikke inkludert i resultatene i tabellen.

Tabell 2: Resultater

Toctino 30 mg		Placebo		Inkrementell		
Kostnader (mill. NOK)	QALYs	Kostnader (mill. NOK)	QALYs	Kostnader (mill. NOK)	QALYs	Kostn per vunne QALYs (ICER)
183,7	11 832	144,8	11 548	38,8	284	136 767

Kilde: Søker

Søker har også gjort diverse enveissensitivitetsanalyser, og konkluderer med at resultatet i hovedanalysen er robust overfor endringer i diskonteringsrate, tidshorisont, nyttevekter, effektiviteten av placebo og diverse kostnader.

Som nevnt foran i denne rapporten mener Legemiddelverket at komparator i kostnadseffektivitetsanalysen for refusjonssøknaden bør være den eller de alternative aktive

behandlingen som alitretinoin i særlig grad vil fortrenge. Dokumentert kostnadseffektivitet vs. placebo er ikke tilstrekkelig så lenge det finnes offentlig finansiert behandling som benyttes i stor utstrekning i dag.

Vi har derfor ikke vurdert søkers kostnadseffektivitetsanalyse av alitretinoin vs. placebo grundig. Legemiddelverket har imidlertid notert følgende usikre momenter knyttet til analysen: En modellstruktur der alternativ behandling gis etter placebo (og fuktighetskrem), synes lite realistisk. Nyttevektene er basert på en usikker overføring av livskvalitetsdata fra en skala (DLQI) til en annen (EQ-5D). Kostnader og implisitte effektdata for alternativ behandling er kun basert på kliniske eksperter vurderinger. Det kan også reises spørsmål om hvorvidt innhentingen av klinikernes vurderinger er metodologisk stringent nok.

På den annen side synes effektdokumentasjon mot placebo å være av relativt god kvalitet, noe som bidrar til å styrke kostnadseffektivitetsanalysen. En stor andel av pasientene får god bedring av kronisk alvorlig håndeksem, og tiden til tilbakefall ved behandling synes relativt lang, ved behandling med alitretinoin.

3.2 Kostnadsanalyse: Alitretinoin vs. hhv. Bucky, UVB og ciklosporin

3.2.1 Analysemodell

Tilleggsanalysen til søker er en kostnadsanalyse basert på en kostnadsmodell utviklet av NICE. Søker har i en viss grad tilpasset modellen til en norsk klinisk praksis. Tre norske klinikere har anslått omfang av ikke typer behandling av pasientgruppen i Norge. De tre antatt mest brukte behandlingsformene i Norge - Bucky, UVB og ciklosporin – inngår sammen med alitretinoin i modellen. Klinikere har for Bucky, UVB og ciklosporin anslått behandlingens lengde, tid til tilbakefall og andel av pasientene som responderer på behandlingene. Tilsvarende tall for alitretinoin er hentet fra kliniske studier. Kostnader ved bivirkninger er ikke inkludert.

3.2.2 Antagelser

Det antas at aktuell populasjon (over 18 år) er 8870 i Norge. Dette framkommer ved kombinasjon av følgende antakelser:

- Ett års prevalens av håndeksem: 10 %
- Andel med kronisk alvorlig håndeksem: 6 %
- Andel som ikke responderer på behandling med sterke topikale kortikosteroider
- Andel av disse som behandles: 80 %

Det antas følgende markedsandeler i dag for de tre alternative behandlingene som inngår i analysen:

- Bucky: 52,9 %
- UVB: 32,9 %
- Ciklosporin: 14,3 %

Etter at alitretinoin eventuelt får forhåndsgodkjent refusjon antas følgende markedsandeler (i år 5):

- Bucky: 49,2 %
- UVB: 30,6 %
- Ciklosporin: 13,3 %
- Alitretinoin: 7 %

Antakelser om behandlingstid og tid til tilbakefall:

	Behandlingslengde (uker)	Tid til tilbakefall (uker)	Antall behandlinger per år
Bucky	6	8,1	3,68
UVB	8	7,5	3,35
Ciklosporin	17,1	7,2	2,13
Alitretinoin	12,9	23,8	1,42

For UVB antas det 3 behandlingssesjoner per uke.

Det antas følgende responsrater:

	Adekvat respons etter første behandling
Bucky	40 %
UVB	Parameter inngikk ikke i modellanalysen
Ciklosporin	55 %
Alitretinoin	47,7 % (etter 24 uker)

3.2.3 Resultat

Antakelsene over, sammen med anslag på ressursbruk og enhetskostnader per behandling, gir følgende kostnader per år:

	Kostnad per pasient. NOK	Kostnad per behandling for hele pasientgruppen. Uten forhåndsgodkjent refusjon for alitretinoin. Mill. NOK	Kostnad per behandling for hele pasientgruppen. Med forhåndsgodkjent refusjon for alitretinoin. Mill. NOK
Bucky	7 617	35,7	33,2
UVB	27 537	80,2	74,6
Ciklosporin	14 465	18,3	17,0
Alitretinoin	13 877	-	8,6
Totalt		134,3	133,5

I følge denne analysen vil forhåndsgodkjent refusjon av alitretinoin gi en årlig innsparing på 7-800 000 kr.

Søker påpeker at kostnadsanalysen ikke tar med reisekostnader knyttet til behandling og indirekte kostnader knyttet til produksjonstap, dvs. at analysen slikt sett er konservativ.

Etter Legemiddelverkets vurdering er kostnadsanalysen utilstrekkelig til å dokumentere at alitretinoin er kostnadseffektiv sammenliknet med behandlingen den sannsynligvis vil fortrenge i Norge. Analysen viser ikke forholdet mellom kostnader og effekt for de ulike behandlingene. Tilsvarende analyser er brukt av NICE – ikke for å vurdere kostnadseffektivitet - men for å vurdere mulige budsjettvirkninger av å finansiere behandling med alitretinoin. Riktignok ligger det noen antakelser om behandlingsrespons og tid til tilbakefall inne i analysen – for å anslå omfanget per år for de ulike alternative behandlingene. Men, disse anslagene hviler på svært usikker evidens fra intervjuede klinikere. Det er en relativt stor spredning i svarene fra klinikerne for flere av spørsmålene, dvs. for grunnlaget for flere av anslagene. Det er også en fare for bias ved at anslagene for hhv. alitretinoin og de andre alternativene er hentet fra vesentlig forskjellige kilder – klinisk studie vs. klinikers skjønsmessige vurderinger.

Antakelsene om markedsandeler før og etter en eventuell forhåndsgodkjent refusjon av alitretinoin er også svært usikre – og påvirker hovedresultatet i kostnadsberegningen. Dersom årskostnadene per pasient er riktige for hver behandling i analysen, vil det være avgjørende om alitretinoin særlig erstatter Bucky (som er relativt billig ifølge analysen) eller UVB (som er relativt dyrt ifølge analysen).

Konklusjon

Etter en vurdering av innsendt dokumentasjon mener Legemiddelverket at det ikke er tilstrekkelig dokumentert at alitretinoin er kostnadseffektiv sammenliknet med alternativ behandling av voksne med alvorlig kronisk håndeksem og som ikke responderer på behandling med sterke topikale kortikosteroider.

4 DISKUSJON

4.1.1 Refusjonsverdighet i hht. legemiddelforskriften

Legemiddelforskriften § 14-13 stiller fire faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vurdert at kriteriene alvorlighet, langvarighet, og effekt er oppfylt for alitretinoin til bruk ved alvorlig kronisk håndeksem.

Når det gjelder hvorvidt kostnadene står i et rimelig forhold til behandlingsmessig verdi, mener Legemiddelverket at de forelagte data og analyser gir for liten og usikker kunnskap om effekt og kostnadseffektivitet av alitretinoin sammenliknet med alternativ behandling, til at forhåndsgodkjent refusjon kan innvilges.

Det er lagt vekt på følgende:

Søker har levert en randomisert klinisk studie og kostnadseffektivitetsanalyse der alitretinoin sammenliknes med placebo. Dette er nyttige studier og analyser i og for seg, men ikke tilstrekkelig til å dokumentere at alitretinoin er kostnadseffektiv behandling sammenliknet med alternativ behandling som i dag brukes i Norge.

Ifølge søkers budsjettkonsekvensanalyse vil alitretinoin fortrenge diverse alternativ behandling – som Bucky, UVB, azatioprin, ciklosporin, acitretin og metotreksat. Ut ifra dette burde en eller flere av disse behandlingene vært komparator i kostnadseffektivitetsanalysene i søknaden. Det er imidlertid et problem at dokumentasjonen av effekt og kostnader for disse behandlingsalternativene synes svært mangelfull. Dels skyldes dette at det finnes lite med relevante kliniske studier av behandlingsalternativene. Men det skyldes også at søker ikke har gjort randomiserte, kliniske head to head studier der alitretinoin sammenliknes med aktiv behandling.

Mulighetene for en analyse der alitretinoin sammenliknes direkte eller indirekte med relevant alternativ behandling, med tilstrekkelig pålitelige data, synes ikke å foreligge per nå. Søkers kostnadseffektivitetsanalyse, der alitretinoin sammenliknes med placebo, og søkers kostnadsanalyse, gir ikke svar på om hvorvidt alitretinoin er kostnadseffektivt sammenliknet med behandlingen den ventelig vil fortrenge.

I følge www.clinicaltrials.gov, foreligger planer om å starte en utprøverinitiert randomisert, klinisk fase IV-studie der alitretinoin sammenliknes med ciklosporin i behandling av pasienter med alvorlig, kronisk håndeksem i 2010 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01231854). Det foreligger foreløpig sparsom informasjon i forhold til relevans av den planlagte studien, som ikke utføres i regi av Basilea Pharmaceuticals. Studien har fortsatt status som ”not yet recruiting”, og forventes ikke å rapportere resultater før i 2013.

Legemiddelverket vil derfor ikke innvilge forhåndsgodkjent refusjon av Toctino gitt de foreliggende data. I en situasjon der Toctino ikke har forhåndsgodkjent refusjon, vil det imidlertid være mulig for behandlende lege å søke om individuell refusjon for bruk av Toctino ved alvorlig, kronisk håndeksem som er refraktær overfor steroider.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har beregnet antatt virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av at alitretinoin innvilges forhåndsgodkjent refusjon for omsøkte pasientgruppe i 2010. Dersom prevalensen - av alvorlig kronisk håndeksem der pasientene ikke responderer på behandling med sterke topikale kortikosteroider – er 0,14 % i den voksne befolkningen i Norge, blir budsjettvirkningen i år 2014 ca. 1,5 millioner kroner ifølge søker. Ved en prevalens på 0,48 % blir budsjettvirkningen 5,4 millioner kroner.

Legemiddelverket mener at budsjettanslagene er altfor lave - særlig av to grunner:

- Det antas en markedsandel for Toctino på 7 % i år 2014. Dette synes svært lavt. I analysene for NICE ser det ut til at det ble antatt en markedsandel på 35 % av markedet, dersom markedet består av fire behandlinger: PUVA, ciklosporin, azatioprin og alitretinoin (informasjon i regneark mottatt fra søker). Dersom en legger sammen søkers antatte markedsandeler for de (av de tre intervjuede klinikerne) antatt tre mest brukte behandlingene i Norge, kommer en på 70 %. 35 % av dette gir en andel av totalmarkedet på ca. 25 % for Toctino.
- Søker har inkludert hva Toctino antas å fortrenge av kostnader til Bucky og UVB. Disse kostnadene finansieres ikke over folketrygdens legemiddelbudsjett. De skal derfor ikke tas med i dette regnestykket.

For å illustrere hvor store virkningene folketrygdens legemiddelbudsjett kan bli, har Legemiddelverket gjort en alternativ beregning, med utgangspunkt i søkers beregning. Vi har imidlertid gjort følgende endringer: Vi velger en prevalens på 0,41 % idet denne gir om lag det samme antall potensielle pasienter som brukt i kostnadsanalysen referert foran. Vi antar videre en markedsandel for Toctino på 25 % og lar være å regne med kostnadene knyttet til Bucky og UVB. Da blir nettovirkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett vel 30 millioner kroner i år 2014. Virkningen blir dermed langt over bagatellgrensen på 5 millioner kroner. Også dette regnestykket er imidlertid svært usikkert.

6 KONKLUSJON

Det er ikke fremlagt informasjon som støtter at det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med alitretinoin (Toctino) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Søknaden avslås.

Statens legemiddelverk, 07-03-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Morten Aaserud
seniorrådgiver

Christina Kvalheim
seniorrådgiver

REFERANSER

1. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2007;57(4):203-10.
2. Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A, Bavinck JN, Diepgen TL, Naldi L, et al. Overview of studies of treatments for hand eczema-the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):446-51.
3. Cvetkovski RS, Rothman KJ, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD, et al. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol*. 2005;152(1):93-8.
4. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermatitis*. 2008;59(1):43-7.
5. Freemantle N, Aldridge R, Stanley G. Quality of life in chronic hand eczema as measured by the Dermatology Life Quality index. Poster presentation. ISPOR 12th annual European Congress. Paris; 2009.
6. Sosial- og Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Revidert utgave februar 2010. IS-1478: Sosial- og Helsedirektoratet; 2010.
7. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, 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):808-17.
8. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. www.legemiddelhandboka.no. 2010.
9. Preparatomtale Toctino. 2010.
10. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol*. 2010;162(2):420-6.
11. Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horvath A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, 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):1453-9.
12. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006;10(46):1-233, i-iv.