

Adresseinformasjon fylles inn ved ekspedering. Se mottakerliste nedenfor.

**Deres ref.:** Ida Taisbak  
**Dato:** 17.09.2020  
**Vår ref.:** 20/05879-3  
**Saksbehandler:** Maria Helen Lexberg

## REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 06-04-2020 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for 5-fluorouracil 4% krem (Tolak) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er 5-fluorouracil 4% krem (Tolak) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> For topisk behandling av ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (AK) (Olsen grad I og II) i ansikt, på ører, og/eller i hodebunn hos voksne.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
S80	Solutløst keratose/solforbrenning		54, 136	L57.0	Aktinisk keratose		54, 136
<u>Vilkår:</u>							
54	Behandlingen skal være instituert av spesialist i hud og veneriske sykdommer eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.						
136	Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.						

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 150601 (Tolak krem 20 g)

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.



Preparatet er gitt refusjon med følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

Varenummer	Legemiddel	Styrke	Pakning	Maks AIP	Maks AUP	Refusjonspris
150601	Tolak krem	40 mg/g	20 g	560,00	750,30	750,30

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-10-2020. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisset for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

### Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering med utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Pierre Fabre Dermatologie. Firma har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse mot imiquimod (Aldara).

### Bakgrunn

Aktinisk keratose (AK), også kalt solar keratose, er solinduserte lesjoner hvor særlig personer med lys hud er mest utsatt. Forekomsten øker med økende alder og med grad av soleksponering. Prevalensen er om lag 10 % i alderen 20-29 år og 75 % i aldersgruppen 80-89 år. Lesjonene består i små flekker som er rødlige evt. gulaktige litt tørre og skjellende fortykkelser i huden. De kan være moderat hyperpigmenterte, og overflaten er oftest litt ru og øm. Lesjonene finnes hovedsakelig på hudområder som er mest utsatt for sollys som hodet, halsen, underarmene og hendene, og det kan være fra en enkelt flekk til tallrike slike hudforandringer. Tilstanden kan gå tilbake av seg selv dersom man unngår fortsatt eksponering for sol, men den kan også utvikle seg til hudkreft (plateepitelkreft). Det er ukjent hvor ofte AK progredierer til kreft, og estimerer over risikoen for malign transformasjon varierer betydelig (opptil 2,6 % etter 4 år), men det er kjent at opptil 60 % av alle tilfeller med plateepitelkarsinom oppstår fra AK. Når det først har oppstått plateepitelkarsinom, er risikoen for metastaser estimert til 0,5 - 3,3 %. (1, 2).

Topikale formuleringer av 5-fluorouracil (5-FU) har vært brukt i behandling av AK i over 40 år. 5-FU er et cytostatikum og virker som en antimetabolitt til uracil. Etter intracellulær konvertering forstyrrer det DNA-syntesen, noe som igjen fører til apoptose og nekrose av celler. 5-FU har fordelaktig terapeutisk effekt på neoplastiske og pre-neoplastiske hudlesjoner, som AK-celler, mens det har mindre effekt på normale celler (3).

### Alvorlighet og langvarighet

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad-effekt-analyse (kostnad per QALY). I denne metodevurderingen er det gjort en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter tilnærmet lik effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Flere andre legemidler, herunder hovedkomparator Aldara, er fra tidligere opptatt på refusjonslisten til behandling av AK. På bakgrunn av dette anses legemiddelforskriftens krav til sykdommens alvorlighet og langvarighet å være oppfylt.

#### Effektdokumentasjon

5-FU 4 % krem (Tolak) er indisert til topikal behandling av ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk AK (Olsen grad I og II) i ansikt, på ører, og/eller i hodebunn hos voksne. Tolak skal påføres én gang daglig i tynt lag, men samtidig i tilstrekkelig mengde til å dekke hele området med aktinisk hud. Tolak påføres i en periode på 4 uker i henhold til hva pasienten tolererer.

Dokumentasjonen av klinisk effekt av 5-FU 4 % krem er basert på fase 2 studien HD-FUDR-045, fase 3 studiene HD-FUP3B-048 og HD-FUP3S-049 og langtidsstudien HD-FUP4LTS-050 (Tabell 1).

*Tabell 1 Samlet oversikt over resultater fra alle effekt-studiene. Pasienter med 100 % og 75 % clearance 4 uker etter avsluttet behandling.*

<b>HD-FUDR-045</b>			
	Tolak (5-FU 4 %) krem	Placebo krem	Efudix (5-FU 5 %) krem
ITT populasjon	N=20	N=20	N=20
100 % clearance, n (%)	16 (80 %)	3 (15 %)	15 (75 %)
75 % clearance, n (%)	20 (100 %)	4 (20 %)	19 (95 %)
<b>HD-FUP3B-048</b>			
	Tolak (5-FU 4 %) krem	Tolak vehicle krem/placebo	Efudix (5-FU 5 %) krem
ITT populasjon	N=353	N=70	N=349
100 % clearance, n (%)	192 (54,4 %)	3 (4,3 %)	202 (57,9 %)
75 % clearance, n (%)	284 (80,5 %)	5 (7,1 %)	280 (80,2 %)
<b>HD-FUP3S-049</b>			
	Tolak (5-FU 4%) krem	Tolak vehicle krem/placebo	---
ITT populasjon	N=50	N=50	---
100 % clearance, n (%)	12 (24 %)	2 (4 %)	---
75 % clearance, n (%)	37 (74 %)	5 (10 %)	---

Av disse studiene anser Legemiddelverket HD-FUP3B-048 som mest relevant for å vurdere effekt av Tolak ettersom dette er en fase 3 studie og med størst pasientpopulasjon. Dette var en non-inferiority studie hvor Tolak krem (n=353) ble sammenlignet med Efudix krem (inneholdende 5 % 5-FU, n= 349) og placebo krem (n=139) i behandling av AK. 100 % clearance (lesjonsfri etter 4 uker behandling) var det primære endepunktet. 4 uker etter behandlingsslutt var henholdsvis 54,4 % (Tolak), 57,9 % (Efudix) og 4,3 % (placebo krem) av pasientene helt fri for lesjoner i behandlet område (100 % clearance). 75 % clearance var lik i begge gruppene med aktiv behandling (Tolak og Efudix) og omtrent 80 %. Det var dermed ingen statistiske signifikante forskjeller mellom Tolak og Efudix for dette endepunktet. I utredningsrapporten for Tolaks markedsføringstillatelse ble det påpekt at det sekundære endepunktet, «75% clearance», sannsynligvis er et mer klinisk relevant endepunkt for en kronisk sykdom med svingende forløp som AK. Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er endepunktet «complete clearance» som er mest relevant i en legemiddeløkonomisk sammenheng, da det gjerne er en sammenheng mellom å bli helt fri for AK lesjoner og hvorvidt det er behov for oppfølgende behandling som innebærer ytterligere kostnader. Legemiddelverket anser både «complete clearance» og «75% clearance» som relevante i denne vurderingen, ettersom de samlet kan gi et bedre helhetsbilde av legemiddelets effekt.



Tilbakefall etter ett år ble undersøkt i langtidsstudien HD-FUP4LTS-050. Kun pasienter med 100 % clearance etter 4 ukers behandling med Tolak fra fase 3 studiene HD-FUP3B-048 og HD-FUP3S-049 ble fulgt opp i ett år (N=307). Tilbakefallsraten var på 54,9 %. Dette resultatet anses å være innenfor det samme området som for andre produkter som er godkjent for behandling av AK-lesjoner.

#### *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med Tolak i kliniske studier var reaksjoner på applikasjonsstedet. Lokale reaksjoner forbundet med den farmakologiske virkningen av 5-FU, inkluderte erytem, avflassing/tørrhet, ødem, skorpedannelse, erosjoner, svie / brennende følelse og pruritus, med en forekomst på 62 % til 99 % etter symptom. Disse lokale reaksjonene var milde med en forekomst på 17 % til 37 % etter symptom, moderate med en forekomst på 22 % til 44 % etter symptom og alvorlige med en forekomst på 6 % til 38 % etter symptom. Reaksjonene var forbigående, med en topp etter 4 ukers behandling og gikk over innen 2 – 4 uker etter avsluttet behandling.

Den kliniske erfaringen med 5-FU er omfattende, både for systemisk behandling av forskjellige neoplastiske sykdommer og for behandling av AK.

#### *Komparator:*

I Norge er det for tiden ikke noe legemiddel som er godkjent for behandling av AK som kun inneholder 5-FU. Legemidlet Efudix krem, som inneholder 5% 5-FU, har ikke markedsføringstillatelse i Norge, men er i bruk på godkjenningens fritak. Kombinasjonsproduktet Actikerall liniment inneholder 0,5 % 5-FU og 10 % salisylsyre. Selv om topikale preparater som inneholder 5-FU er i bruk i norsk klinisk praksis (Actikerall), vil Tolak trolig i hovedsak fortrenge Aldara og Zyclara, som inneholder virkestoffet imiquimod. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med har bekreftet dette. Selv om Actikerall inneholder samme virkestoff som Tolak, ble denne ikke valgt som komparator ettersom den har hyperkeratotiske AK som indikasjon. Actikerall inneholder, i tillegg til 5-FU, salisylsyre og skal i motsetning til Tolak brukes på mindre hudområder (lesjonbehandling).

Ved medikamentell behandling av ikke-hyperkeratotisk AK, er legemidler som inneholder virkestoffet imiquimod (Aldara og Zyclara) de mest brukte legemidlene. Ettersom Aldara er det rimeligste alternativet av imiquimod-legemidlene, har Pierre Fabre valgt denne som hovedkomparator i metodevurderingen, men har også inkludert Zyclara i sammenligningen av legemiddelkostnader. Legemiddelverket er enig i at Aldara og Zyclara er relevante komparatorer.

Imiquimod er en immunmodulator og virkningsmekanismen antas å være induksjon av alfa-interferon og andre cytokiner i huden. Typiske bivirkninger ved bruk av imiquimod-legemidlene kan være kraftige lokale reaksjoner i behandlingsområdet mens behandlingen pågår. Dette kan være rødhet, flassing/avskalling, skorpedannelse, ødem, blemmer, sår dannelse og væsning. Systemiske reaksjoner relatert til immunstimulering og cytokinfrigjøring kan også forekomme (4-7).

#### *Relativ effekt:*

Pierre Fabre har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, noe som forutsetter tilsvarende effekt og sikkerhet av behandlingene som sammenlignes. Kostnadsminimeringsanalysen baserer seg på en indirekte sammenligning (network meta-analysis, NMA). Firma har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Totalt ble det identifisert 21 unike studier av medikamentell behandling av AK med complete clearance rate som endepunkt som møtte kriteriene for inklusjon i nettverket. 10 ulike

studier ble inkludert for endepunktet partial clearance rate. Videre ble 9 studier inkludert i nettverket for sammenligning av andel pasienter som avsluttet behandling grunnet bivirkninger. Resultatene av de indirekte sammenligningene til Pierre Fabre er at Tolak har bedre complete clearance og signifikant bedre partial clearance rate sammenlignet med de andre behandlingene (bl.a. Aldara og Zyclara), og noe lavere sannsynlighet for seponering grunnet bivirkninger.

Legemiddelverket mener den innsendte NMAen ikke gir et godt dokumentasjonsgrunnlag for å trekke konklusjoner om effekten av Tolak sammenlignet med andre behandlinger av AK. Legemiddelverket mener det er viktige forskjeller mellom populasjonene i de inkluderte studiene i NMAen. Eksempelvis er det stor variasjon i antall lesjoner ved baseline mellom studiene, fra 2,6 til 31,0 lesjoner pr pasient i de ulike studiene. Clearance rate blir påvirket av gjennomsnittlig antall lesjoner ved baseline og sammenligningen må derfor tolkes med varsomhet.

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anser, basert på tilgjengelig dokumentasjon, at imiquimod og 5-FU har omtrent likeverdige effekt og sikkerhet. En systematisk oppsummering fra Cochrane (9) antydte at effekten av de forskjellige feltbehandlingene av AK, bl.a. 5-FU og imiquimod, generelt var sammenlignbare. På bakgrunn av dette og uttalelsene fra de kliniske ekspertene, vurderer Legemiddelverket at det er tilstrekkelig sannsynliggjort at Tolak er forbundet med lignende effekt og sikkerhet som komparator.

En av klinikerne som Legemiddelverket har vært i kontakt med har i tillegg uttrykt ønske om flere alternativer til imiquimod og mener at 5-FU (Tolak) vil kunne være et godt alternativ, pga. godt dokumentasjonsgrunnlag og fordi kremtube for noen pasienter er enklere å håndtere enn doseposene med imiquimod krem.

#### *Målgruppe og estimat av antall pasienter aktuell for behandling*

Ifølge tall fra Helfo var det 1492 pasienter over 68 år som brukte Aldara og 3009 pasienter over 68 år som brukte Zyclara mot AK i 2019. Disse tallene er ikke komplette ettersom også yngre pasienter får behandling mot AK. Disse legemidlene har den største markedsandelen av legemidler som brukes i topikal behandling av AK.

#### *Legemiddeløkonomisk analyse (legemiddelkostnader)*

Pierre Fabre har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, og i tabellen under fremkommer legemiddelkostnader for en pakning med hvert av de aktuelle preparatene (Tabell 2).

*Tabell 2 Legemiddelkostnader per behandlingsrunde for Tolak, Aldara og Zyclara.*

Legemiddel	Styrke og formulering	Størrelse pakning	Maks AUP (NOK)
Tolak®	40 mg/g krem	20 g	750,30
Aldara®	5%, krem	12 poser	707,80
Zyclara®	3,75%, krem	28 poser	1318,20

Påføringshyppighet og behandlingsvarighet er forskjellig for legemidlene (se Tabell 3 under), men en pakning tilsvarer ifølge preparatomtalene vanligvis en behandlingsrunde (7, 8, 10). Etter behandlingsrunden bør legen vurdere om AK er fjernet. Hvis keratosen ikke er fjernet etter en Aldara/Zyclara-behandling, kan behandlingen gjentas i 4/2 uker, ev byttes behandling hvis behandlede lesjoner viser ufullstendig respons. Gjentatt Tolak-behandling ved tilbakefall er ikke formelt evaluert. Dette skal tas i betraktning ved vurdering av alternativer til behandling av tilbakevendende lesjoner. Tidsperioden mellom første behandling og gjentatt behandling i kliniske

studiervar 7-13 måneder (gjennomsnitt: 9,4 måneder). Antall gjentatte behandlinger bestemmes av behandlende lege. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er det ganske vanlig med gjentatte behandlinger ved ufullstendig respons (Aldara 1-2 pakker ifølge en kliniker), men at forskjellen mellom pasientene er veldig stor.

*Tabell 3 Dosering av preparatene Aldara, Zyclara og Tolak*

Preparat	Dosering	Doseringsregime	Område
Aldara (5%), 1 dosepose inneholder 12,5 mg imiquimod	3x/uke i 4 uker	4 uker behandling, vurdering av effekt etter 4 ukers behandlingspause. Behandlingen kan evt gjentas i 4 nye uker.	Inntil 25 cm <sup>2</sup>
Zyclara (3,75%), 1 dosepose inneholder 9,375 mg imiquimod	1x/dag i 2 uker	2 uker behandling – 2 uker pause – 2 uker behandling. Vurdering av effekt: 8 uker etter andre behandlingsperiode.	Inntil 200 cm <sup>2</sup>
Tolak (40 mg/g), 20 g tube, 1 g inneholder Fluorouracil 40 mg	1x/dag i 4 uker	4 uker behandling, vurdering av effekt etter 4 ukers behandlingspause.	Ikke spesifisert

Maksimalpris per pakning for Tolak er litt høyere enn for Aldara, men en del lavere enn for Zyclara. Zyclara kan imidlertid i henhold til markedsført indikasjon brukes på et større kroppsområde enn Aldara, og det er derfor også relevant å sammenligne en behandlingsrunde Zyclara med Tolak når det kommer til pris per pakning. Ettersom Tolak, ifølge kliniske eksperter, kommer til å fortrenge noe bruk av både Aldara og Zyclara, anser Legemiddelverket det som lite trolig at innføring av Tolak vil medføre økte kostnader av betydning.

For Efudix (5-FU, krem 5 %), som skrives ut med godkjenningsfritak, ligger prisen ifølge HELFO på rundt 900 kr per pakning. Hvis Tolak blir innført, vil Efudix bli fortrent ettersom det nå finnes 5-FU krem med norsk MT og Legemiddelverket ønsker at dette brukes framfor uregistrerte preparater. Ved godkjenning av norsk MT har legemiddelmyndigheter vurdert effekt, sikkerhet, kvalitet og produksjonsforhold. En MT innebærer også et bedre system for overvåkning og oppfølging av bivirkningsmeldinger. Byttet fra Efudix til Tolak vil føre lavere kostnader.

#### *Budsjettkonsekvenser*

Legemiddelverket vurderer at forhåndsgodkjent refusjon av Tolak sannsynligvis ikke vil gi budsjettkonsekvenser av betydning for folketrygdens legemiddelbudsjett.

#### *Legemiddelverkets totalvurdering*

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.



Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

#### Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

#### Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 07-04-2020

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 14-04-2020

Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager

Ferdig behandlet: 17-09-2020

Total saksbehandlingstid: 156 dager

#### Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

*"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."*

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Vennlig hilsen  
Statens legemiddelverk

Hallstein Husbyn  
Enhetsleder

Kirsti Hjelme  
Lagleder

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.*

Kopi:

Helse- og omsorgsdepartementet  
Hesledirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref  
HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)  
Helseklage

Mottaker:

Pierre Fabre Pharma Norden AB, c/o Sparebank 1 Regnskapshuset AS  
Kløbuveien 196B, 7037 TRONDHEIM

Referanser:

1. Aktinisk keratose. Norsk Helseinformatikk AS. Sist oppdatert: 20.01.2020 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hud/skjellende-utslett-ekskl-eksem-og-psoriasis/aktinisk-keratose/?page=1>.
2. Legehåndbok NE. Aktinisk keratose Sist oppdatert: 20.01.2020 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/aktinisk-keratose/>.
3. Ceilley RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: Review and implications for the treatment of dermatological disorders. *Journal of Dermatological Treatment*. 2010;23(2):83-9.
4. Szeimies RM GM, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, Lee JH, Fox TL, Alomar A. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(4):547-55.
5. Hadley G DS, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006;126(6):1251-5.
6. Imiquimod (Zyclara) til behandling av aktiniske keratoser. Statens legemiddelverk Refusjonsrapport. 2014.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Aldara. 2016.
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Tolak. 2020.
9. Gupta AK PM, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(12).
10. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Zyclara. 2018.