

## Refusjonsrapport – Xamiol® til behandling av psoriasis i hodebunnen

### 1 OPPSUMMERING

**Formål:** Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for kalsipotriol/betametason (Xamiol®) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

**Medisinsk godkjent indikasjon:** Topikal behandling av psoriasis i hodebunnen.

Refusjon er søkt for hele indikasjonen.

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Psoriasis i hodebunnen							
<u>Refusjonskoder:</u>							
		<b>ICPC</b>				<b>ICD</b>	
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>		<b>Vilkår</b>	<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>		<b>Vilkår</b>
S91	Psoriasis		-	L40	Psoriasis		-
<u>Vilkår:</u> -							

**Resultat:** Refusjonssøker har utført to typer analyser, kostnadsminimeringsanalyse og en analyse med en legemiddeløkonomisk modell (beslutningstre).

Xamiol® er trolig vesentlig dyrere i forhold til eksisterende behandlingsalternativer med opprinnelig maksimalpris. Begge analysene har store vanskeligheter med å forsvare denne kostnadsforskjellen.

Grunnet at pasientene innenfor dette behandlingsområdet styrer mye av behandlingen selv vil det være utfordrende å finne et fast holdepunkt å vurdere utifra. Preferanser for legemiddelformer, opplevelse av effekt og hvor mye tid behandlingen tar er avgjørende punkter. I hvor stor grad pasienten er angrepet av sykdommen vil også gjenspeile seg i kostnadene.

I den større legemiddeløkonomiske analysen er det i hovedsak effekt og kostnader som er forbundet med usikkerhet.

Ingen av analysene alene ville ikke kunne forsvare en høyere pris for Xamiol®, men sammen kan de redusere litt av usikkerheten i forhold til en innvilgelse av refusjon. Når søker også ønsker å redusere pris har Legemiddelverket valgt å foreta en totalvurdering av innsendt materiale.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

**Konklusjon:** Legemiddelverket innvilger forhåndsgodkjent refusjon for Xamiol®. Dette på bakgrunn av:

- en prisreduksjon som gjør at preparatet koster det samme som Daivobet® (en salve som inneholder de samme virkestoffene, men som er indisert for psoriasis på kroppen)
- en sannsynlighetsovervekt for at det trolig er et bedre behandlingsalternativ enn monoterapi av det ene virkestoffet, kalsipotriol, som også er det dyreste i komparatoren
- en usikkerhet rundt effekt og nytteverdi vil bli redusert i praksis ved at pasienter innenfor dette behandlingsområdet trolig ikke ønsker å bruke preparater som ikke fungerer i forhold til effekt og/eller som har en utilfredsstillende form

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUKSJON</b> .....	<b>4</b>
3.1	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM.....	4
3.1.1	<i>Diagnostikk og sykdommens alvorlighetsgrad</i> .....	4
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	6
3.2.1	<i>Lokal behandling</i> .....	6
3.2.2	<i>Systemisk behandling</i> .....	7
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED KALSIPOTRIOLMONOHYDRAT OG BETAMETASONDIPROPIONAT 50µG OG 0,5 MG/G GEL (XAMIOL®)</b> .....	<b>7</b>
4.1	EFFEKTDATA .....	7
4.1.1	<i>Xamiol® VS hvert av innholdsstoffene betametason dipropionat og kalsipotriol i samme gel- vehikkel (MBL 0405 INT og MBL 0406 INT)</i> .....	7
4.1.2	<i>Xamiol® VS kalsipotriol oppløsning (MBL 0503 INT)</i> .....	9
4.1.3	<i>Xamiol® VS kalsipotriol i samme gel-vehikkel (MBL 0407 INT)</i> .....	10
4.2	LEGEMIDDELVERKETS KOMMENTARER TIL EFFEKTDOKUMENTASJON .....	11
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV KALSIPOTRIOLMONOHYDRAT/BETAMETASONDIPROPIONAT (XAMIOL®)</b> .....	<b>11</b>
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT .....	11
5.1.1	<i>Kostnadsminimeringsanalyse</i> .....	11
5.1.2	<i>Den oppdaterte legemiddeløkonomiske analysen</i> .....	14
5.1.3	<i>Legemiddelverkets vurdering av analysen</i> .....	21
5.1.4	<i>Totalvurdering av innsendt materiale</i> .....	22
5.2	BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER.....	23
<b>6</b>	<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>27</b>

## 2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Leo Pharma AS

Preparat: Xamiol®  
Virkestoff: Kalsipotriolmonohydrat/betametasondipropionat  
Indikasjon: Topikal behandling av psoriasis i hodebunnen.

ATC-nr: D05AX52

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 23-12-2008

Saksbehandling startet: 30-12-2008

Opphold i saksbehandlingen: 247 dager

Vedtak fattet: 26-04-2010

Saksbehandlingstid: 235 dager

Saksbehandlingstid etter siste innsendte

analyse: 125 dager

## 3 INTRODUKSJON

### 3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Psoriasis som er en av de vanligste hudsykdommer, forekommer hos 2–3% av befolkningen, og debuterer oftest mellom 10 og 30-årsalder. Sykdommen har et kronisk residiverende forløp.

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom av ukjent årsak. Det er arvelig sykdomsdisposisjon. Det er vanlig med forverring i perioder med store psykiske påkjenninger og mye stress.

Det karakteristiske er friskt erytematøse velavgrensede plakk i varierende størrelse belagt med hvitlige skjell som lagvis kan avløsnes. Ikke sjelden er hudforandringene mer eksemliknende ved at den utpregete skjellingen mangler, f.eks. ved psoriasis på hendene og på intertriginøse steder. Psoriasis forekommer oftest på strekkesiden av armer og bein, spesielt albuer og knær, og på ryggen, men kan for øvrig finnes over hele kroppen, f.eks. anogenitalt, øret, hodebunn og negler.[1]

#### 3.1.1 Diagnostikk og sykdommens alvorlighetsgrad

Diagnosen stilles på bakgrunn av kliniske funn, familiens sykdomshistorie og eventuelt biopsi.

Bortsett fra kløe (84 %) er det som regel ingen symptomer utover utslettet. Det er stor spennvidde i alvorlighetsgrad av psoriasis, fra små stabile plakk som kan kontrolleres med relativt enkel behandling, til en invalidiserende utbredt hudlidelse komplisert med destruktiv artritt. Det er ikke kjent hvorfor noen får utbredt sykdom, mens andre får milde former.

Et verktøy som brukes for å bedømme alvorlighetsgraden av psoriasis er PASI (Psoriasis Area Severity Index)<sup>1</sup>. Alvorlighetsgraden bestemmes fra kriteriene rødhet, plakk tykkelse og skjelling som

---

<sup>1</sup> Det finnes mange forskjellige varianter av PASI, men her beskrives den opprinnelige modellen.

vurderes på en skala fra 0 (ingen) – 4 (alvorlig). Kroppen deles inn i 4 områder: hode, overekstremiteter (armer), trunkus (rygg, mage og bryst) og underekstremiteter (beina). I hvert av disse områdene er prosentdelen av arealet (A) med psoriasis av det totale området gradert på en skala fra 0 (0 %) – 6 (90-100 %). De fire regionene på kroppen er vektet avhengig av hvor stor del av kroppen de dekker. Fra denne informasjonen kan man bruke en matematisk formel for å regne ut alvorlighetsgraden av psoriasis på en skala fra 0 - 72. Det finnes flere tilgjengelige kalkulatorer til dette formålet. PASI brukes i kliniske studier, men også i vurderingen ved forskrivning av biologiske preparater og søknad til klimabehandling[2].

Et annet verktøy til bruk i vurdering av alvorlighetsgraden ved psoriasissykdom er Investigator's Global Assessment (IGA) of disease severity. Skala og vurderinger som er brukt i de kliniske studiene som det vises til i søknaden er oppsummert slik:

Skala	Beskrivelse
<b>0</b>	Ingen sykdom (ingen tegn på rødhet, fortykket hud, eller plakkdannelse i hodebunnen)
<b>1</b>	Veldig mild sykdom (områder med noe rødhet)
<b>2</b>	Mild sykdom (områder med lett rødhet, noe fortykket hud og tynt plakklag)
<b>3</b>	Moderat sykdom (områder med rødhet, moderat fortykket hud og moderat plakklag)
<b>4</b>	Alvorlig sykdom (Områder med rødhet, alvorlig fortykket hud og alvorlig, grovt, tykt plakklag)
<b>5</b>	Veldig alvorlig sykdom (områder med rødhet, veldig alvorlig fortykket hud og veldig alvorlig grovt, tykt plakklag)

Vurderingene inkluderte alle psoriasisplakkene i hodebunnen på vurderingstidspunktet, definert som de områdene av hodebunnen hvor det var tegn til rødhet, tykkelse eller skjelling forårsaket av psoriasis.

I de kliniske studiene i søknaden er det også brukt "total sign score" (TSS). TSS er legens vurdering av psoriasisplakkene med hensyn på rødhet, tykkelse og skjelling, hvert av kriteriene ble vurdert på en skala fra 0-4: 0 (ingen), 1(lett), 2(moderat), 3(alvorlig) eller 4(veldig alvorlig), og summen av vurderingene utgjorde en TSS fra 0 til 12.

De fleste psoriasispatienter blir ikke så hardt angrepet at det går ut over deres arbeidsevne eller muligheter til å fungere i det daglige. Det er som regel leddsymptomene som bestemmer uførhetsgraden ved psoriasis[1]. En kliniker Legemiddelverket har kontaktet mener at pasienter med psoriasis i hodebunnen, et område som er vanskelig å skjule for omverdenen, oftere og raskere enn andre psoriasispatienter henvises til hudspesialist ved terapivikt, da sykdommen oppleves som mer belastende sosialt.

Pasienter med uttalt psoriasis synes å ha minst 2-3 ganger økt mortalitet av kardiovaskulær sykdom, og det synes også å være økt risiko for ulike kreftsykdommer[3].

### 3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Lokalbehandling ved utbrudd er tilstrekkelig for de fleste, men ca. 20 % er så hardt rammet at de trenger systemisk behandling[3].

#### 3.2.1 Lokal behandling

Før den egentlige psoriasisbehandlingen bør skjellene fjernes med bad, badstu og/eller en fet indifferent krem/salve, gjerne 2–5(–10) % salisylsyrevaselin slik at annen lokalbehandling får effekt.

Kortikosteroider fra gruppe III (sterke) og gruppe IV (ekstra sterke) i ulike formuleringer (oppløsning, krem, salve, gel, skum, sjampo) benyttes mye ved psoriasis; initialt daglig i 3–4 uker, deretter maksimalt to ganger i uken i like lang tid. Årsaken til tidsbegrensningen er risiko for bivirkninger ved langvarig bruk uten pauser. Kortikosteroider fra gruppe III (sterke) er den vanligste behandlingen for psoriasis i hodebunn[1]. Lokale kortikosteroider har antiinflammatoriske, kløestillende, vasokonstriktiv og immunundertrykkende egenskaper. Det mest brukte middelet i følge søker er kombinasjon av betametason og salisylsyre (kortikosteroid gruppe III og keratolytisk middel) som liniment (Diprosalic®). Kombinasjonen med salisylsyre vil være mest aktuelt når skjelling er mest utbredt. Betametason liniment, oppløsning (Betnovat®) brukes også mye til hodebunnen i følge klinikere Legemiddelverket har snakket med.

Vitamin D3-analoger brukes ofte i behandling av psoriasis på kroppsoverflaten. Bruk av disse i ansiktet og i hudfolder bør unngås fordi de kan gi irritasjon. Vitamin D3-analoger kan ofte med fordel kombineres med lokalt kortikosteroid, for eksempel et sterkt kortikosteroid første to uker og deretter vitamin D3-analog alene, eller intermitterende kortikosteroid og vitamin D3-analog[1]. Virkningen ved psoriasis er normalisering av differensiering og proliferasjon av keratinocytter. Kalsipotriol gir vanligvis avglatting av huden etter 6-8 ukers behandling med applikasjon 2 ganger daglig, men virker lite på hyperemien i plakkene. Kalsipotriol oppløsning til hodebunnen (Daivonex®) brukes i noe grad, men mindre enn steroid-alternativene. Kombinasjon med steroider, i korte, intermitterende perioder, gir avbleking og derved raskere et bedre kosmetisk resultat. Kombinasjon av kortikosteroid og vitamin D3-analog (betametason og kalsipotriol) finnes i dag som salve (Daivobet®). Denne har fått en utstrakt bruk blant psoriasispatienter i følge klinikere Legemiddelverket har kontaktet. Kombinasjonen synes å ha additiv effekt sammenlignet med virkestoffene gitt hver for seg. Effekten synes å komme raskere og gir færre bivirkninger[3]. På grunn av den fete konsistensen egner den seg dårlig til bruk i hodebunnen.

Vitamin D3-analoger er sammenlignet med kortikosteroider i gruppe III og IV. Effekten var tilsvarende når de ble brukt på kroppen, men kortikosteroider syntes å ha bedre effekt ved hodebunnspsoriasis. Kombinasjonsbehandling med vitamin D3-analog og kortikosteroid gruppe III var mer effektiv enn en monoterapi. Vitamin D3-analoger var mer effektiv under okklusjon og når de ble applisert 2 ganger daglig i stedet for en gang daglig.

Vitamin D3-analoger forårsaket flere lokale bivirkninger (hudirritasjon) enn kortikosteroider, og pasientene seponerte oftere vitaminD3-analoger. Det ble ikke funnet forskjeller mellom placebo og andre behandlinger med hensyn på systemiske bivirkninger, men slike bivirkninger er ofte ikke tilfredsstillende vurdert i studier av topikal behandling.[4]

Psoriasis i hodebunnen kan være vanskelig å kontrollere. Topikal behandling regnes som førstelinje strategi, men kan være vanskelig å gjennomføre på grunn av urealistiske forventninger hos pasientene, tidkrevende applikasjoner, bivirkninger, kosmetiske skader og redusert biotilgjengelighet av aktive

ingredienser. Initiell bruk av keratolytiske stoffer, kortikosteroider og vitamin D3-analoger er standard behandling. Nylig utviklede formuleringer som skum og gel synes å være mer akseptable blant pasienter enn tradisjonelle kremer og salver. Det er behov for nye effektive og veltolererte behandlingsalternativer, spesielt for langtidsbruk, for områder som er vanskelig å behandle (f. eks hodebunnen) som er kosmetisk akseptable[5].

### 3.2.2 Systemisk behandling

Systemisk behandling vurderes ved dårlig oppnådd effekt etter lokalbehandling og ved utbredt kraftig psoriasis. All systemisk behandling av psoriasis er en spesialistoppgave[1]. Systemisk behandling virker på ulike måter. Retinoider (eksempelvis acitretin) normaliserer epidermalcellenes proliferasjon, differensiering og forhorning, og kan brukes alene eller i kombinasjon med fototerapi og lokalbehandling. Immunsuppresiva (eksempelvis metotreksat og ciklosporin) har antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt og kan nedsette celledeling ved psoriasis (Metotreksat) og påvirke cytokinomsetningen (Cyklosporin). Biologiske legemidler er i hovedsak monoklonale antistoffer som retter seg mot spesifikke cytokiner eller T-lymfocytter i betennelsesprosessen ved psoriasis. Noen legemidler som brukes er etanercept, efalizumab og infliksimab.

## 4 BEHANDLING MED KALSIPOTRIOLMONOHYDRAT OG BETAMETASONDIPROPIONAT 50µG OG 0,5 MG/G GEL (XAMIOL®)

### 4.1 Effektdata

Søker refererer til 6 studier som omhandler kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat 50µg/0,5 mg/g gel. Legemiddelverket har hovedsakelig vurdert fire av disse i arbeidet med refusjonssøknaden.

#### 4.1.1 Xamiol® VS hvert av innholdstoffene betametason dipropionat og kalsipotriol i samme gel-vehikkel (MBL 0405 INT og MBL 0406 INT)

I en dobbelt-blindet studie beskrevet av Jemec et. al.[6] sammenlignes kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat 50µg/0,5 mg/g gel (N=541) med betametasondipropionat 0,5 mg/g (N=556) og kalsipotriol (N=272) i samme gel-vehikkel og gel-vehikkelen alene (N=136) hos pasienter med hodebunnspsoriasis. I en tilsvarende dobbelt-blindet studie beskrevet av van de Kerkhof et al.[7] sammenlignes kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat 50µg/0,5 mg/g gel (N=568) med betametasondipropionat 0,5 mg/g (N=563) og kalsipotriol (N=286) i samme gel-vehikkel.

Pasienter som ble inkludert i studiene var de som etter legens TSS-vurdering hadde minst ”moderat” på et eller flere kliniske tegn og minst ”lett” på de andre (rødhet, tykkelse, skjelling). De inkluderte hadde også en alvorlighetsgrad av sykdommen vurdert fra ”mild” til ”veldig alvorlig” vurdert ut fra IGA.

Primært effektmål var andel pasienter med ”ingen sykdom” eller ”veldig mild sykdom” (respondere) i uke 8 vurdert ut fra IGA-skalaen. Sekundære endemål var legens vurdering på IGA-skalaen ved uke 2 og 4, legens vurdering av TSS ved uke 8, og andelen pasienter som i sin samlede vurdering i uke 8 var ”almost clear” eller ”cleared”.

Pasienter i begge behandlingsgrupper påførte studiemedisin på affiserte områder i hodebunnen én gang daglig i opp til 8 uker. Pasienter som i følge IGA ble vurdert til å ha ”ingen sykdom” etter 1 til 8

uker kunne seponere studiemedisinerer men forble i studien og fortsatte å møte til alle kontroller. Pasientene kunne restarte behandlingen hvis pasientens egen vurdering tilsa at det var nødvendig. Bivirkninger som oppstod underveis ble registrert.

I den første studien (Jemec et. al) var det signifikant høyere andel respondere i kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen (71,2 %) i uke 8 sammenlignet med betametason-gruppen (64 %), kalsipotriolgruppen (36,8 %) og vehikkelgruppen (22,8 %). Kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-formuleringen var signifikant mer effektiv enn de tre andre behandlingene fra uke 2 og videre i studien.

TSS var lavere i kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen sammenlignet med de andre gruppene ved alle studiebesøk, ved uke 8 var prosentvis endring i TSS signifikant større for kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen sammenlignet med kalsipotriol- og vehikkelgruppen. Sammenlignet med betametason-gruppen var prosentvis endring i TSS høyere for kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Pasientenes samlede egenvurdering av behandlingsrespons ved uke 8 viser at andelen som bedømte hodebunnspsoriasis som "cleared" eller "almost clear" var signifikant høyere for kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen sammenlignet med kalsipotriolgruppen og vehikkelgruppen. Sammenlignet med betametason-gruppen var andelen høyere for kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Bivirkningsfrekvensen var tilsvarende i kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen og betametason-gruppen. Andelen av pasienter med bivirkning var signifikant høyere i kalsipotriolgruppen. Kløe var den hyppigst rapporterte bivirkningen. Det var ingen endring av klinisk betydning i serum kalsiummålinger.

De fleste pasientene fullførte studien, 13 % trakk seg fra studien før uke 8, frafall som skyldtes uakseptabel effekt og bivirkninger var hyppigere i kalsipotriol – og vehikkelgruppen enn tokomponentgruppen.

I van de Kerkhof et al var det var det signifikant flere respondere i kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen (68,4 %) i uke 8 sammenlignet med betametason-gruppen (61 %) og kalsipotriolgruppen (43,4 %). Kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-formuleringen var signifikant mer effektiv enn de to andre behandlingene ved uke 2 og signifikant mer effektiv enn kalsipotriolgruppen i uke 4.

Prosentvis endring av TSS var i uke 8 signifikant større i kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen sammenlignet med de andre gruppene.

Pasientenes samlede egenvurdering av behandlingsrespons ved uke 8 viser at andelen som bedømte hodebunnspsoriasis som "cleared" eller "almost clear" var signifikant høyere for kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen (69,6 %) sammenlignet med betametason-gruppen (59,9 %) og kalsipotriolgruppen (44,7 %)

Bivirkningsfrekvensen var tilsvarende i kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat-gruppen og betametason-gruppen. Andelen av pasienter med bivirkning var signifikant høyere i



kalsipotriolgruppen. Kløe var den hyppigst rapporterte bivirkningen. Det var ingen endring av klinisk betydning i serum kalsiummålinger.

#### **4.1.2 Xamiol® VS kalsipotriol oppløsning (MBL 0503 INT)**

En enkelt-blindet (investigator-blindet) studie beskrevet av Kragballe et al.[8] og Ortonne et al.[9] sammenligner kalsipotriol/ betametason 50µg/0,5 mg/g gel (Xamiol®) med kalsipotriol hodebunnsoppløsning 50µg/mL (Daivonex®). Kragballe et. al. sammenligner effekt og sikkerhet av kalsipotriol/ betametason hodebunns gel og kalsipotriol hodebunnsoppløsning. I tillegg ble tilbakefall og rebound observert i en 8-ukers periode etter behandlingsslutt hos respondere. Ortonne et. al. undersøker effekten på livskvalitet av behandling med kalsipotriol/ betametason hos de samme pasientene (både innen og mellom behandlingsgrupper). Livskvalitet ble vurdert ved hjelp av 36-item Short Form Health Survey (versjon 2; SF-36v2) og Skindex-16.

Studiens inklusjonskriterier er likt som i studiene beskrevet i 4.1.1.

Pasientene ble fordelt i to behandlingsgrupper og påførte studiemedisin på affiserte områder i hodebunnen én gang daglig (N=207) (Xamiol®) og to ganger daglig (N= 105) (Daivonex®) i opp til 8 uker. Pasienter kunne seponere og initiere medisinerings som beskrevet i 4.1.1. Pasienter med hodebunnspsoriasis vurdert som "clear" eller "minimal" ved studieslutt gikk inn i en 8 ukers observasjonsperiode for å vurdere tilbakefall og rebound etter behandling. Tiden til tilbakefall var antall dager fra siste applikasjon av legemiddelet til tilbakefall. Bivirkninger som oppstod underveis ble registrert.

##### Effekt

Legemiddelverket har ikke benyttet effekt delen av denne studien, og den omtales derfor ikke videre, selv om den bekrefter effekten og sikkerheten av Xamiol® i forhold til Daivonex®. Imidlertid observerer Legemiddelverket at tilbakefall av sykdom var hyppigere i kalsipotriol/ betametasongruppen (54,1 % av pasientene, N = 135) enn i kalsipotriolgruppen (34,5 %, N = 29). Mediantid var henholdsvis 35 og 58 dager.

##### Livskvalitet

Evaluering av effekt av studiemedisinerings på livskvalitet ble gjort ut fra endringer i livskvalitet målt ved hjelp av SF-36<sup>2</sup> og Skindex 16<sup>3</sup> fra utgangspunkt (uke 0) til uke 2, 4 og 8. I tillegg ble et spørreskjema om produktaksept (bl.a. tidsbruk, konsistens, applisering, absorpsjon, dryppmengde etter applisering) gjennomført i uke 4.

Dataene fra SF-36 ble gruppert i Mental Component Summary og Physical Component Summary, og videre summert til SF-6D ("utility") med skala fra 0-1 (hvor 1 er perfekt helse). Endring i mean utility fra uke 0 til uke 8 ble sammenlignet innen behandlingsgruppene. Samme endring ble også sammenlignet mellom de to pasientgruppene som hadde enten kontrollert (responders) eller ikke kontrollert (non-responders) hodebunnspsoriasis.

---

<sup>2</sup> Generiske livskvalitetsmålinger som inkluderer fysisk funksjon, begrensninger på grunn av fysiske helseproblemer, smerte, generell helse, vitalitet, sosial funksjon, begrensninger på grunn av emosjonelle problemer og mental helse.

<sup>3</sup> 16 spørsmål relatert til hudlidelser. På grunn av manglende validering av oversettelser ble Skindex 16 brukt bare i Canada, Belgia og Frankrike

Dataene fra Skindex-16 ble summert som score for de tre komponentene individuelt (symptomer, emosjoner og funksjon), og en totalscore ble kalkulert. Endring fra uke 0 til uke 2, 4 og 8 for hver av komponentene og totalt ble sammenlignet innen behandlingsgrupper. Scorene for hver av komponentene og totalt ble også sammenlignet mellom behandlingsgrupper ved uke 2, 4 og 8.

#### Physical Component Summary

I kalsipotriol/ betametasongruppen var det signifikant bedring fra baseline til uke 8. Det ble også funnet signifikant bedring i fysisk funksjon uke 4 og 8, role physical (fysisk status) i uke 8 og smerte i uke 2, 4 og 8.

I kalsipotriolgruppen ble det ikke observert bedring, resultatene i denne gruppen tydet på en forverring av livskvalitet. Heller ikke innen de individuelle skalaene ble det funnet signifikante endringer.

#### Mental Component Summary

I kalsipotriol/ betametasongruppen ble det funnet signifikante forbedringer i uke 2, 4 og 8.

Kalsipotriolgruppen viste signifikant forbedring i uke 8.

For kalsipotriol/ betametasongruppen ble det funnet signifikante forbedringer for vitalitet (uke 4 og 8), sosial funksjon (uke 2, 4 og 8) og mental helse (uke 2, 4 og 8). Signifikant forbedring i mental helse ble funnet i uke 4 for kalsipotriolgruppen.

#### Mean utility

Endring i mean utility i fra uke 0 til uke 8 var statistisk signifikant for både kalsipotriol/ betametasongruppen og kalsipotriolgruppen. Endringen i utility var signifikant høyere for respondergruppen enn for non-respondergruppen.

Sammenligning mellom de to pasientgruppene (responders og nonresponders) viste ikke signifikante forskjeller.

Begge behandlingsgrupper hadde signifikante forbedringer i Skindex-16 total score ved uke 2, 4 og 8. Kalsipotriol/ betametasongruppen viste signifikante forskjeller i symptomer, emosjoner og funksjon i uke 2, 4 og 8. For kalsipotriolgruppen fant man samme signifikante forskjeller for symptomer i uke 4 og 8, emosjoner (uke 2, 4 og 8) og funksjon i uke 4 og 8.

Kalsipotriol/ betametasongruppen hadde signifikant større bedring i total score sammenlignet med kalsipotriolgruppen. (uke 2, 4 og 8) Også på de individuelle skalaene (symptomer, funksjon og emosjoner) var det signifikante forskjeller mellom de to behandlingsgruppene.

Begge behandlingsformer hadde god produktaksept hos pasientene. Resultatene var noe bedre for kalsipotriol/ betametasongruppen enn for kalsipotriolgruppen

### **4.1.3 Xamiol® VS kalsipotriol i samme gel-vehikkel (MBL 0407 INT)**

I en dobbelt-blindet studie beskrevet av Luger et. al.[10] sammenlignes kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionat 50µg/0,5 mg/g gel (N=429) med kalsipotriol (N=440) i samme gel-vehikkel over en periode på 52 uker hos pasienter med hodebunnspsoriasis. Studien er vurdert av Legemiddelverket da den kan si noe om forbruk av medikament over tid. Effekt- og sikkerhetsdelen av studien er ikke lagt vekt på.

Studiens inklusjonskriterier er likt som i studiene beskrevet i 4.1.1.

Pasientene appliserte studiemedisin en gang daglig etter behov. De seponerte behandling ved anfallskontroll og restartet medisinerings ved behov (tilbakefall).

Primært effektmål var omfang av bivirkninger generelt og alvorlige bivirkninger assosiert med langtids steroidbruk i hodebunnen.

Sekundære endemål inkluderte effekt av behandlingen basert på IGA (respons satt til fravær av, veldig mild eller mild sykdom) og pasientenes vurdering av effekten av behandlingen (tilfredsstillende, ikke tilfredsstillende). Sikkerhet og effekt ble vurdert hver 4. uke i 52 uker.

Medisinforbruk over 52 uker var henholdsvis 470,8g og 440g for kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionatgruppen og kalsipotriolgruppen. Varighet av behandling var 44 uker for kalsipotriolmonohydrat/ betametasondipropionatgruppen og 37 uker for kalsipotriolgruppen.

## 4.2 Legemiddelverkets kommentarer til effektdokumentasjon

Legemiddelverket mener det hefter usikkerhet ved dokumentasjonen av effekt i forhold til komparator.

Svakheter ved dokumentasjonen er:

- Komparator brukt i studiene skiller seg fra det som finnes på det norske markedet og i praktisk bruk i formulering og dosering. Det er derfor usikkert om resultatene fra studiene er representative for å si noe om effekt av Xamiol® i forhold til Betnovat® oppløsning og Daivonex® oppløsning som blir brukt som komparator i de helseøkonomiske analysene.
- Kombinasjonsproduktet er kun sammenlignet med de enkelte innholdsstoffene gitt som monoterapi. Det er derfor ikke mulig å si noe om effekten av de to komparatorene gitt som kombinasjonsterapi.
- Tilbakefall var hyppigere og inntrådte raskere for Xamiol®-gruppen enn for Daivonex® i én studie. Disse opplysningene er ikke nevnt i søknaden, og ikke brukt i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har ikke lagt vekt på disse opplysningene, da bare noen pasienter ble inkludert i oppfølgingsstudien og disse ble ikke randomisert.

## 5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV KALSIPOTRIOLMONOHYDRAT/BETAMETASONDIPROPIONAT (XAMIOL®)

### 5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Refusjonssøker sendte inn både en kostnadsminimeringsanalyse og en større modell for å vise at Xamiol® er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ i forhold til den løse kombinasjonen.

#### 5.1.1 Kostnadsminimeringsanalyse

Søker ønsket først å vise at Xamiol® var et kostnadseffektivt behandlingsvalg i forhold til den løse kombinasjonen ved hjelp av en kostnadsminimeringsanalyse. Dette på bakgrunn av en sammenlignbar eller forbedret klinisk effekt sett i forhold til etablert behandling. Søker viser her til studier [2,3] som er foretatt mellom Xamiol® (kalsipotriolmonohydrat og betametasondipropionat) og den løse kombinasjonen av kalsipotriol og betametasondipropionat. Xamiol® er derimot ikke vurdert i forhold til den løse kombinasjonen, men i forhold til ett og ett virkestoff.

Forskjellen mellom de to behandlingene i kostnadsminimeringsanalysen vil være legemiddelkostnadene.

Søker understreker utfordringen med å finne rett komparator siden det er vanskelig å skille ut bruken av preparatene innenfor de ulike behandlingsområdene/indikasjonene.

Nok et ufordrende punkt er doseringen av de ulike alternativene. Dette avhenger ikke bare av preparatomtale og anbefalt dosering, men også av hvordan hver enkelt bruker det og hvor stor del av hodebunnen som er angrepet.

Den løse kombinasjonen bør appliseres to ganger daglig ifølge anbefalingene i preparatomtalen, mens Xamiol® appliseres en gang daglig. De billigste pakningsstørrelsene og relevante formuleringer av komparatorerne blir brukt i analysen. Prisene er maksimal AUP.

## 14.5 Results

Table 4 Cost of treatment of combination of Betnovat® solution + Daivonex® Xamiol® versus Xamiol®

Treatment alternatives	Vol./pack	Content	*PRP (NOK)	*PRP/vol	Appl/day**	Cost per day (NOK) for comparable treatments
Betnovat® (betamethasone valerate) solution	100 ml	1 mg/ml	115,90	1,1590	BID	2,3180
Daivonex® (Calcipotriol) solution	120 ml	50 µg/ml	448,70	3,7391	BID	7,4782
<b>Total for combination</b>						<b>9,7962</b>
Xamiol® (Calcipotriol+ betamethasone) gel	60 gram	50 µg/g+ 0,5mg/g	474,80	7,9133	OD	<b>7,9133</b>
*PRP=Pharmacy retail price						
** In accordance with respective SPCs						

Hentet fra refusjonssøknad (med oppdaterte priser vil den totale kostnaden for den løse kombinasjonen være 9,46 og for Xamiol® 8,45).

Resultatet av søkers kostnadsminimering viser at den daglige kostnaden ved bruk av den løse kombinasjonen vil være høyere enn ved bruk av Xamiol®.

### 5.1.1.1 Legemiddelverkets kommentarer til kostnadsminimeringsanalysen

Legemiddelverket er enig i at det er en utfordring å finne riktig komparator og riktig dosering i dette tilfellet. Legemiddelverket mener at søker gjør rett i å sammenligne seg med den løse kombinasjonen siden virkestoffene er de samme i begge behandlingsalternativene. Søker kan også vise til studier der kombinasjonen blir sammenlignet med virkestoffene separat.

Grunnet flere uklarheter sendte Legemiddelverket et klokkestoppbrev med ønske om utfyllende opplysninger. Brevet hadde i hovedsak disse punktene:

- Ytterligere klargjøring av behandlingspraksisen i Norge i dag, både i stabiliserings- og vedlikeholdsfasen ved psoriasis i hodebunnen.
- Utredning rundt effekt som er dokumentert i studier i forhold til to daglige doseringer.

- Informasjon rundt hva som er det mest brukte behandlingsalternativet til disse pasientene i dag. Dersom dette er et annet alternativ enn komparator i analysen ønskes også en sammenligning av kostnader i forhold til disse, det er da også aktuelt med effektdokumentasjon som viser at alternativene kan sammenlignes på lik linje.
- Grundigere utredning rundt hva som trolig er den mest korrekte gjennomsnittsdoseringen av de ulike alternativene. Det er også ønskelig med en utredning rundt bruken av de ulike behandlingsalternativene i en tidsperiode på ett år. Dette for å se totalkostnadene på ett år.

### 5.1.1.2 Søkere svar på Legemiddelverkets klokkestoppbrev

Søker mente selv at den innsendte analysen var knapp og sendte som svar inn en større analyse for å vise at Xamiol® var et kostnadseffektivt behandlingsvalg i forhold til den løse kombinasjonen. Denne analysen var bygget opp rundt et beslutningstre og resultatet viste kostnader per kvalitetsjusterte leveår.

Søker hadde også støttet opp svarene sine ved å kontakte en norsk dermatolog (Joar Austad) ved Rikshospitalet og ved å foreta en markedsundersøkelse ved Faktum Markedsanalyse<sup>4</sup> (2008).

#### Behandlingspraksis i Norge ved psoriasis i hodebunnen

Ifølge spesialisten finnes det ingen etablerte retningslinjer for psoriasisbehandling. Nesten alle pasienter behandlet i allmennpraksis bruker monoterapi, vanligvis topisk behandling med klasse 3 og 4 steroider. Noen bruker også Daivonex® oppløsning. Innenfor spesialistpraksis er topisk behandling med steroid hovedbehandlingen, noen bruker også her Daivonex®, men da ikke samtidig. Kombinasjonen Betnovat® og Daivonex® er kun brukt av få pasienter, dette fordi compliance er lav for en kombinasjon som doseres to ganger daglig. Austad mener at om lag 70 % bruker behandlingen en gang daglig, dersom man doserer to ganger daglig er dette kun i kortere perioder.

Kombinasjonsbehandling blir brukt av noen pasienter med terapiresistent psoriasis i hodebunnen. Disse pasientene ville normalt bruke steroid og Daivonex®, eller systemisk behandling som metotreksat, etretinate eller cyklosporin i kombinasjon med steroid. Spesialisten mener at den løse kombinasjonen ikke vil brukes i praksis på grunn av problemer med compliance.

#### Markedsundersøkelse

Resultatet av markedsundersøkelsen viser at Diprosalic®, Betnovat® og Daivonex® er de mest vanlige behandlingsalternativene for psoriasis i hodebunnen.

#### Dosering av behandlingsalternativene

På grunn av et stort innslag av individuell dosering finner søker det vanskelig å si noe generelt om dosering. Å finne en gjennomsnittlig dosering ut fra studier kan også være misvisende siden denne ofte ikke gjenspeiler praksis.

Søker velger å vise til en studie [10] der Xamiol® (en gang daglig) blir sammenlignet med kalsipotriol/Daivonex® (to ganger daglig). Betametason var ikke med i denne studien, søker velger derfor å ta samme forbruk av dette virkestoffet som av Xamiol®.

---

<sup>4</sup> Blant 79 dermatologer og 538 allmennleger.

Forbruket per dag blir da 1,83 g per dag for kalsipotriol, 1,51 g per dag for Xamiol® og betametason. Kostnader per dag blir henholdsvis 6,8, 12,8 og 1,54 per dag.

### 5.1.2 Den oppdaterte legemiddeløkonomiske analysen

Søker ønsket å vise at Xamiol® var et kostnadseffektivt behandlingsalternativ grunnet en bedre effekt vist ved en høyere responsrate. På grunn av en bedre respons av behandlingen vil pasienten oppleve økt livskvalitet.

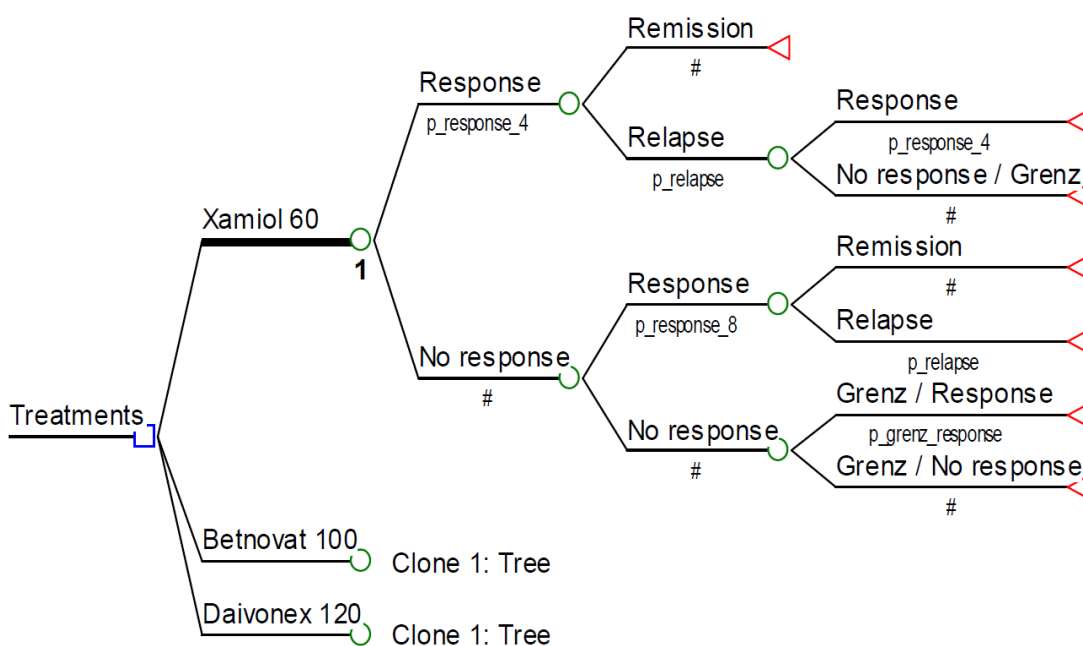
Modellen inneholdt et beslutningstre som representerte tre alternative behandlingsstrategier.

#### 5.1.2.1 Modellstruktur

En oversikt over modellstrukturen er hentet fra refusjonssøknad og presentert nedenfor.

Tidsperspektivet i modellen er på 16 uker, og hendelsene er delt inn i 4 separate 4-ukers perioder, der responsdata for de første 8 ukene er tatt fra kliniske studier [6, 7].

Figure 1. The structure of the decision tree



*Hentet fra refusjonssøknad*

I modellen starter pasienten med et valg mellom tre ulike behandlingsalternativer, her Xamiol®, Betnovat® og Daivonex®.

#### Respondenter i modellen

I løpet av de første 4 ukene kan pasienten enten svare på behandlingen eller ikke. Dersom han/hun svarer på behandlingen vil han/hun enten forbli "frisk" i de resterende 12 ukene eller få tilbakefall. Pasienter med tilbakefall vil få oppstart av behandlingen på nytt og vil svare på denne med samme

sannsynlighet som i den første 4-ukers-perioden. Disse pasientene vil oppsøke lege for å sette i gang et nytt forsøk av behandlingen.

#### Ikke-responderer i modellen

De som ikke svarer på behandlingen etter de første 4 ukene vil ha et legebesøk etter denne perioden, men vil deretter fortsette behandlingen. Dersom de svarer på denne etter 8 uker, vil de enten bli værende friske eller få tilbakefall. Dersom de får tilbakefall vil de prøve på nytt med samme behandling og 15 % vil også ha ett ekstra legebesøk for å sette denne behandlingsperioden i gang. Dersom de som ikke har svart på behandlingen heller ikke svarer på denne etter 8 uker vil de motta Grenz ray behandling i de neste 4 ukene som andrelinjebehandling. Ikke-respons og Grenz ray behandling er også assosiert med ett ekstra legebesøk for å sette i gang behandlingen. De som ikke svarer på Grenz ray behandling vil få enda et legebesøk og vil bli behandlet med metotreksat i de resterende to ukene av tidshorisonten i modellen.

#### Responderer som senere ikke responderer på behandlingen

De som svarer på behandlingen etter 4 uker, men som senere får tilbakefall og heller ikke senere svarer på behandlingen vil få Grenz ray terapi. Dersom denne mislykkes, vil systemisk behandling bli satt i gang. Første valg er da metotreksat, denne blir gitt oralt en gang i uken.

### **5.1.2.2 Effekt i modellen**

Søker refererer til 6 studier som undersøker effekt og sikkerhet av kalsipotriolmonohydrat/betametasondipropionat 50µg/0,5 mg/g gel. To av disse [6, 7] betraktes som hovedstudier, og informasjon fra disse er brukt for å identifisere effektparametre i modellen. De er beskrevet i kapittel 4.1. Primært endepunkt var effekt ved åtte ukers behandling i begge studiene.

#### Respons for de ulike behandlingalternativene ved 4 ukers behandling

Xamiol® var mer effektiv enn de andre behandlingene ved fire ukers behandling i de to studiene. Tabellen under er hentet fra den oppdaterte søknaden og viser andelen pasienter som oppnådde ”kontrollert sykdom” (ingen eller veldig mild sykdom) i uke 4 for de tre ulike behandlingalternativene: Xamiol®, betametason monoterapi i gelkomponent og kalsipotriol monoterapi i gelkomponent. Antall pasienter i hver behandlingsarm er vist ved  $N_x$  (Xamiol®),  $N_b$  (betametason i gelkomponent) og  $N_c$  (kalsipotriol i gelkomponent). Forskjellen i effekt var størst og statistisk signifikant i begge studier i forhold til kalsipotriol, mens forskjellen i effekt i forhold til betametason var mindre og kun statistisk signifikant i den første studien.

Det er forskjell i effekt av spesielt Xamiol® i de to studiene. Vilårene i studiene er tilnærmet identiske i de to studiene, så søker ser denne forskjellen som tilfeldig og ikke grunnet systemiske feil.

**Table 2. Response rates at 4 weeks based on IGA**

Study	N <sub>x</sub>	Xamiol <sup>®</sup>	N <sub>b</sub>	betamethasone	N <sub>c</sub>	calcipotriol
Jemec et al. 2008 <sup>4</sup>	541	66.9 %	556	54.7 %	272	23.5 %
Kerkhof et al. 2008 <sup>5</sup>	567	54.9 %	562	51.1 %	286	25.9 %
Pooled	1108	60.8 %	1118	52.9 %	558	24.7 %

*Hentet fra refusjonssøknad*

#### Ytterligere effekt fra fire til åtte ukers behandling

Samlet responsandel ved åtte ukers behandling kan ikke brukes direkte i modellen, da man i modellene trenger tall for respons ved åtte uker hos de som ikke hadde respondert ved fire ukers behandling. Søker kalkulerte denne andelen ved å dele forskjellen i responsandel mellom åtte og fire uker med andelen pasienter som ikke hadde respondert ved fire ukers behandling. Ut fra tabellen under kan man se resultatet. I Jemec et al (2008) kommer Xamiol<sup>®</sup> ut som det dårligste alternativet, mens i Kerkhof et al (2008) kommer Xamiol<sup>®</sup> ut som det beste alternativet når man vurderer respons ved 8 uker for de som ikke har hatt respons de første 4 ukene. Når man da bruker et gjennomsnitt av resultatene fra disse to studiene, og Xamiol<sup>®</sup> kommer ut som det beste alternativet, vil det skape en usikkerhet i modellen.

**Table 3. Response rate at 8 weeks for non-responders at 4 weeks (IGA scale)**

Study	Xamiol <sup>®</sup>	Betamethasone	Calcipotriol
Jemec et al. 2008 <sup>4</sup>	13.0 %	20.5 %	17.4 %
Kerkhof et al. 2008 <sup>5</sup>	29.9 %	20.2 %	23.6 %
Pooled	23.0 %	20.4 %	20.6 %

*Hentet fra refusjonssøknad*

#### Tilbakefallsraten

Tilbakefallsraten er ikke inkludert i noen av studiene og er derfor basert på en antagelse. Basert på tall fra studier[11, 12] har søker valgt å bruke 11 % for alle tre komparatorer per fire ukers periode.



Effekt av Grenz ray behandling

Effekten av Grenz ray behandling antas i modellen å være 88 % etter 6 uker basert på klinisk litteratur [13, 14]. Søker mener at dette er et greit estimat å bruke fordi dette er en veletablert behandling og har blitt brukt over lang tid.

**5.1.2.3 Livskvalitet**

Livskvalitetparametrene er tatt fra en studie der Xamiol® blir sammenlignet med kalsipotriol (Daivonex®) [9]. Her ser man på livskvaliteten til respondere (0.044) i forhold til ikke-respondere (0.0167).

**5.1.2.4 Kostnader i modellen**Kostnader ved bruk av Xamiol®, Betnovat® og Daivonex®

Ifølge preparatomtalene skal Betnovat® doseres 1-3 ganger per dag og Daivonex® 2 ganger daglig. Hvor mye som brukes innenfor hver dosering avhenger av individuelle faktorer som for eksempel hvor stort område av hodebunnen som er angrepet og hvordan pasienten oppfatter formen (hvor mye pasienten selv mener bør smøres på for at best mulig effekt skal oppnås i forhold til hvor ”ubehagelig” formen er).

Doseringen av de ulike behandlingsalternativene ble basert på en 52-ukers studie [10], der Xamiol® og kalsipotriol begge ble brukt en gang daglig. I studien ble ukedoseringen 10,6 g per uke i Xamiol®-gruppen og 12,8 g per uke i kalsipotriol-gruppen. Betametason var ikke en komparator i denne studien, men som et konservativt anslag vurderer søker at bruken av dette er lik bruken av Xamiol®, selv om studier har vist et høyere forbruk av betametason [6, 7]. Forbruket per dag blir da 1,83 g av kalsipotriol og 1,51 g av Xamiol® og betametason. Priser fra Legemiddelverkets prisdatabase blir multiplisert med forbruket.

Kostnader ved bruk av metotreksat

Kostnader for bruk av tredjevalget metotreksat er oppsummert i tabellen nedenfor.

**Table 5. Costs for testing in patients treated with methotrexate.**

Test	Cost (NOK)	Frequency
Blood status	44	At treatment start. Then every week for 4 weeks; later monthly.
Folic acid	60	At treatment start. Then every week for 4 weeks; later monthly.
INR test	12	At treatment start. Then every week for 4 weeks; later monthly.
Kidney status*	48	At treatment start. Then every week for 4 weeks; later monthly.
Liver status*	60	At treatment start. Then every week for 4 weeks; later monthly.
Thorax X-ray	650	At treatment start. Then once every year.
PIIINP	172	At treatment start. Then once every 3 months.

\*Albumin, creatinin, GFR (Glomerular Filtration Rate), BUN (Blood Urea Nitrogen )

\*ALAT, ASAT, ALP, GT, bilirubin

PIIINP = S-Procollagen-III-peptide

Sources: Price lists in clinical chemistry.<sup>23,24</sup>

*Hentet fra refusjonssøknad*

Kostnader ved besøk hos dermatolog og kostnader av Grenz ray behandling

Søker bruker en kostnad på 918 kroner for et besøk hos spesialist<sup>5</sup>.

Grenz ray behandling koster 60 kroner per gang og krever ett besøk hos dermatolog og fire besøk av sykepleier (185 kroner)[15]. En 4-ukers behandling vil da koste 1896 kroner.

**5.1.2.5 Resultater i modellen**

Resultatene i modellen er vist i tabellen under. Xamiol® kommer ut som et dominant valg i forhold til Daivonex®. Dette betyr at det både er billigere og bedre. I forhold til Betnovat® er det dyrere og litt bedre.

**Table 7. Base case results**

Strategy	Cost	Incremental Cost	Effect	Incremental Effect	ICER
Betnovat® 100 ml	1415 NOK		0.0106		
Xamiol® 60 mg	1536 NOK	121 NOK*	0.0111	0.0005*	251 289 NOK
Daivonex® 120 ml	2364 NOK	828 NOK*	0.0091	-0.0020*	(Dominated)

\*Compared with Betnovat

\*Compared with Xamiol®

ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio

*Hentet fra refusjonssøknad*

**Table 8. Cost analysis – base case**

Cost item	Xamiol® (NOK)	Betnovat® (NOK)	Daivonex® (NOK)
Pharmaceuticals	420	61	273
Outpatient visits	427	508	782
Grenz ray treatment	564	691	1062
Methotrexate + tests	125	155	247
<b>Total</b>	<b>1536</b>	<b>1415</b>	<b>2364</b>

*Hentet fra refusjonssøknad*

I tabellen ovenfor kan man se at Xamiol® koster 35 % mer enn Daivonex® og 85 % mer enn Betnovat® i denne perioden når man kun ser på legemiddelkostnader.

Behandlingsstrategien med Xamiol® gir de laveste kostnadene innenfor legebesøk, Grenz ray behandling og metotreksatbehandling. Behandlingsstrategien for Daivonex® gir de største kostnadene.

<sup>5</sup> [www.legeforeningen.no/cocoon/legeforeningen/normaltariff.xsp](http://www.legeforeningen.no/cocoon/legeforeningen/normaltariff.xsp)

Effektforskjellen mellom Xamiol® og Betnovat® ser ut til å være et kritisk moment. Behandlingsstrategien med Betnovat® genererer ikke mye høyere totale kostnader enn i tilfellet med Xamiol® og koster samtidig en god del mindre enn Xamiol®.

Enveis sensitivitetsanalyse**Table 9. One-way sensitivity analysis.**

Scenario	ICER for Xamiol® vs. Betnovat® (NOK per QALY)
Base case	251 289
Number of Grenz ray treatments (base case = 4)	
Grenz ray treatments = 3	279 870
Grenz ray treatments = 6	194 128
Cost per outpatient visit (base case = 918 NOK)	
Outpatient visit = 400 NOK	425 873
Outpatient visit = 1200 NOK	156 245
Cost per nurse visit (base case = 185 NOK)	
Nurse visit = 100 NOK	303 815
Nurse visit = 300 NOK	180 224
Cost per day Betnovat (base case = 1.41 NOK)	
Cost per day = 2.82 NOK (twice daily treatment)	124 834
Response rate, Grenz treatment (base case = 0.88)	
Response rate = 0.71	131 542
Response rate = 1.00	343 954
Relapse rate (base case = 0.11)	
Relapse rate = 0.05	229 031
Relapse rate = 0.20	285 690
Proportion with medical visit at relapse (base case = 0.15)	
Proportion with visit = 0.10	250 521
Proportion with visit = 0.20	252 057
Time cost (base case = no time costs)	
Time cost per hour = 44 NOK (lost leisure time)	209 269
Time cost per hour = 188 NOK (weighted average)	71 750
Time cost per hour = 221 NOK (lost working time)	40 236
Utility gain, responders (base case = 0.044)	
Utility gain, responders = 0.0352	370 821
Utility gain, responders = 0.0528	190 033
Utility gain, non-responders (base case = 0.0167)	
Utility gain, responders = 0.01336	223 897
Utility gain, responders = 0.02004	286 318

*Hentet fra refusjonssøknad*

Spesielt sensitive parametre i analysen ser ut til å være kostnaden ved besøk hos dermatolog og Grenz ray behandling, responsrate ved Grenz ray behandling og nyttegevinst hos respondere.

Legemiddelverket kunne ønsket at effektestimaterne for de ulike behandlingsstrategiene også ble variert. Det er da spesielt ønskelig med en vurdering rundt effektestimaterne til Betnovat® og en dosering to ganger daglig (kun kostnadene i forhold til antall doseringer er variert).

### 5.1.3 Legemiddelverkets vurdering av analysen

Legemiddelverket mener at den oppdaterte analysen også har større svakheter, men at den sammen med første del av søknaden kan gi svar på noe av det Legemiddelverket ønsker svar på.

#### Svakheter ved analysen er:

- Legemiddelverket ønsker i hovedsak å se hvilke effektforskjeller/forskjeller i livskvalitet det er mellom løs og fast kombinasjon. Modellen viser derimot tre ulike behandlingsstrategier, der man bruker enten Xamiol®, Betnovat® eller Daivonex®.
- Når søkers konklusjon blir at Xamiol® er bedre og totalt sett billigere enn Daivonex® og samtidig dyrere og litt bedre enn Betnovat®, blir det utfordrende å vurdere analysen. Dette spesielt siden man i praksis observerer at Betnovat® er det preparatet pasienter bruker mest og da i monoterapi. Resultatene i analysen viser også at det er en usikkerhet i forhold til effektforskjellen mellom Xamiol® og Betnovat®.
- Antall doseringer i modellen skaper også et usikkerhetsmoment siden denne ikke følger preparatomtale som skal gi optimal effekt. Effekten av komparatorerne når disse blir dosert etter preparatomtale, det vil si to ganger daglig, kommer ikke frem i modellen.
- Modellen som er brukt i de helseøkonomiske analysene er basert på en fire-ukers syklus, mens primært endemål for studiene var respondere ved 8 uker. Studiene har effekttall ved fire uker som blir brukt i analysene, mens tilleggseffekten fra fire til åtte ukers behandling er anslått ut fra effekttallene ved fire og åtte uker. Legemiddelverket finner det vanskelig å legge vekt på disse oppkonstruerte tallene da de er beheftet med usikkerhet. Det er heller ikke forklart hvordan søker har gått fram for å finne ”pooled” resultater.
- Livskvalitetsparametrene er hentet fra en studie der Xamiol® blir sammenlignet med Daivonex®/kalsipotriol i oppløsning. Xamiol® blir dosert en gang per dag og Daivonex®/kalsipotriol to ganger daglig. Studievarigheten er på 8 uker. Kjente svakheter ved kalsipotriol er en tregere effekt og at lokale irritasjoner kan oppstå. Livskvaliteten kan da bli påvirket av at færre opplever å respondere på behandlingen ved bruk av kalsipotriol og dersom man i tillegg opplever lokale irritasjoner vil livskvaliteten bli redusert. Ved å bruke denne livskvaliteten for alle ikke-respondere i modellen uansett behandlingsalternativ kan man oppleve at tap av livskvalitet blir overestimert.
- Legemiddelkostnadene som ofte kan være det enkleste å vurdere ut fra standarddoseringer, er ikke nødvendigvis så enkelt å standardisere i dette tilfellet. Søker har valgt å ta en gjennomsnittlig dosering som er brukt i en studie. Betnovat® er ikke med i denne studien og

blir antatt å være den samme som Xamiol®. Kalsipotriol ble i denne studien gitt i gelformulering, dette avviker fra markedsført produkt. Søker antar at resultatet kan overføres. Det ligger en usikkerhet i denne antagelsen, som tidligere nevnt er det en del individuelle forskjeller innenfor doseringen.

Grunnet flere større usikkerheter har ikke kostnadene for behandling med metotreksat og ved Grenz ray behandling blitt vurdert. Det er også usikkerhet knyttet til om og hvordan mengde per applikasjon er knyttet til om formuleringen er gel eller oppløsning. Legemiddelverket har ingen opplysninger som bidrar til å belyse dette, og velger å akseptere søkers tall i beregningene.

#### 5.1.4 Totalvurdering av innsendt materiale

Legemiddelverket ser at dette er et utfordrende område å vise kostnadseffektivitet innenfor. Det er flere usikkerheter som er vanskelig å rette på. Søker har sendt inn to analyser som Legemiddelverket har funnet nyttig for å kunne foreta en totalvurdering. En enkel kostnadsminimering som først innsendt er ikke tilfredsstillende som dokumentasjon uten at noe mer kan støtte opp rundt denne. I det scenarioet som søker valgte å bruke kom Xamiol® ut som det rimeligste alternativet. Blir derimot doseringene noe endret kan dette slå ut i en vesentlig høyere kostnad ved bruk av Xamiol®. Det er også usikkerheter rundt forhold som må være tilstede for at man i det hele tatt kan bruke en kostnadsminimeringsanalyse (lik effekt og bivirkningsprofil).

Ved å få flere opplysninger rundt praksis og behandlingsalternativene for de pasientene som Xamiol® vil være et behandlingsalternativ for, har Legemiddelverket kommet lenger i å skille ut bruksområde og hvordan situasjonen er for disse pasientene i dag, selv om informasjon om faktisk bruk og dosering skiller seg noe fra det som er godkjent i preparatomtalene, og som Legemiddelverket ofte legger til grunn.

Man kan vurdere modellen slik at det trolig er tilfellet at behandling med Xamiol® er bedre i forhold til effekt og sikkerhet/bivirkninger enn Daivonex® dersom man ser på en daglig dosering, som ofte vil være tilfellet i praksis i følge opplysningene i søknaden. En tregere virkning, lokale irritasjoner og en mindre gunstig form vil føre til at mange ikke ønsker å bruke Daivonex®. Dette er også det dyreste behandlingsalternativet i den innsendte legemiddeløkonomiske analysen.

Søker viser til studier som angir at behandling med Xamiol® er mer effektiv enn betametason i gelform når de beskriver effekten av Xamiol® i forhold til Betnovat® oppløsning som er komparator i de helseøkonomiske analysene. Legemiddelverket mener det hefter usikkerhet ved at resultatene i studiene overføres til komparator med en annen formulering og godkjent dosering på denne måten. Legemiddelverket anser at den viste forskjellen i effekt ikke er stor nok til å veie opp for denne usikkerheten, og det er vanskelig å si noe om eventuelle forskjeller i effekt mellom de markedsførte produktene. Legemiddelverket antar at de to alternativene trolig vil fremstå som like når det gjelder effekt og bivirkninger.

Ett av de viktigste argumentene som Legemiddelverket har for at en bruk av Xamiol® skal refunderes er at dette er pasienter som selv opplever effekten av behandlingen (i kontrast til for eksempel kolesterolsenkende behandling). Pasienter med psoriasis i hodebunnen vil trolig ikke smøre på unødvendig gel, oppløsning og kremer dersom de ikke opplever at det har effekt. Har preparatet en effekt som gjør at pasienten er villig til å bruke det, så har det oppfylt et behov. Legemiddelverket tror

ikke at preparat innenfor denne kategorien, der pasienten selv i høy grad kan vurdere resultatet, blir brukt unødvendig.

Et annet moment som Legemiddelverket har hensyntatt er at tilsvarende kombinasjonspreparat til kroppen, Daivobet®, er innvilget refusjon. Kombinasjonsbehandling har etablert seg som et godt behandlingsalternativ ved psoriasis på kroppen. Legemiddelverket antar at det er sannsynlig at kombinasjonsbehandling i gelform til hodebunnen Xamiol® dekker et behov i psoriasisbehandling på tilsvarende måte, og at det kan bidra til en riktigere behandling med bedre compliance enn dagens behandlingsalternativ til hodebunnen.

Legemiddelverket har derfor valgt å innvilge refusjon for Xamiol® på grunnlag av at dette trolig er en nyvinning for noen av pasientene innenfor behandlingsområdet. Vil det ikke oppfylle et behov hos en pasient så vil det trolig ikke brukes. Spørsmålet blir videre hvor mye dette preparatet skal koste i forhold til eksisterende preparat. Her kommer utfordringen med hensyn til dosering tilbake. Ikke bare i forhold til kostnadseffektivitet, men også i forhold til budsjettmessige konsekvenser.

Legemiddelverket hadde en dialog med firmaet omkring pris. Firmaet foreslo å redusere prisen 10 % og slik være på samme prisnivå som Daivobet®. Dette er et tilsvarende preparat for kroppen, men i salveformulering.

På grunn av administrative hensyn og fordi det er preparater som inneholder de samme virkestoffene har Legemiddelverket og firmaet sammen konkludert med at dette er en løsning begge kan akseptere.

## 5.2 Budsjettmessige konsekvenser

Søker har estimert forventet salg basert på norske forhold innenfor psoriasis i hodebunnen og forventede markedsandeler.

### Antall pasienter

Det er en årlig prevalens av psoriasis på 2 %, dette betyr at det er forventet å være 93 211<sup>6</sup> pasienter med psoriasis i Norge. Omkring 65 % (50-80 %) av disse pasientene lider av psoriasis i hodebunnen, tilsvarende 60 587 pasienter. Ikke alle pasienter med psoriasis får medisinsk behandling. Omkring 50 % av pasientene blir behandlet[16], stemmer dette for Norge også vil dette tilsi 30 294 pasienter.

### Markedsandeler

Søker antar at Xamiol® vil ha 15 % av markedet etter fem år, dette tilsier 4 544 pasienter.

Dette estimatet er laget på grunnlag av utviklingen til Daivobet® i markedet for psoriasis på kroppen. I 2008, etter 7 år på markedet, fikk 17 593 pasienter Daivobet® for psoriasis på kroppen. Ser man dette i forhold til prevalensen til psoriasis på kroppen, som er rundt 1-3 % (120 000 pasienter), viser det at Daivobet® hadde en markedsandel på 15 % av det totale antallet av pasienter med psoriasis.

Det er forventet at mesteparten av markedsandelene vil gå på bekostning av Daivonex®, dette er fordi denne har en form, oppløsning, som kan være vanskelig å påføre. Effekten vil også komme senere sammenlignet med Xamiol® og bør brukes to ganger daglig. Xamiol® skal kun bli brukt en gang per dag. Hele 50-70 % av markedsandelene er derfor ventet å være på bekostning av Daivonex®, 60 % blir benyttet i budsjettet.

---

<sup>6</sup> Basert på at det er 4 660 536 innbyggere i Norge

Diprosalic® er det mest brukte produktet for behandling av psoriasis i hodebunnen i Norge i følge markedsanalysen foretatt av Faktum Markedsanalyse AS på vegne av søker. Søker antar at 30 % av markedsandelene vil gå på bekostning av dette preparatet.

Søker antar til slutt at 10 % vil gå på bekostning av Betnovat®.

#### Kvantum

Forventet solgte flasker/enheter av Xamiol® er basert på to antagelser.

- En flaske på 60 ml dekker gjennomsnittlig en behandling, det vil her være stor variasjon som følge av hvor stort område som trenger behandling.
- Mellom 2-4 flasker blir brukt per år per pasient, på grunn av den forventede årlige risikoen for at psoriasis i hodebunnen skal komme tilbake.

Det estimerte forventede antall av solgte enheter per år i år fem er 13 632 enheter, basert på et gjennomsnittlig bruk av 3 flasker for 4 544 pasienter.

Det forventede antall enheter som blir brukt av behandlingsalternativene ble kalkulert basert på to antagelser:

- Doseringen av hvert produkt er den samme
- Antall enheter av andre produkter vil gå ned i forhold til pakningsstørrelsen sammenlignet med 60 ml Xamiol® (Daivonex® 120 ml vil være lik 2 flasker med Xamiol® på 60 ml hver).

#### **5.2.1.1 Legemiddelverkets vurderinger av de budsjettmessige konsekvensene**

Tabellen nedenfor er Legemiddelverkets forslag til budsjettmessige konsekvenser. Det er her tatt med oppdaterte priser (hentet fra Legemiddelverkets database i april 2010). Prisene er maksimale AUP-priser med fratrukket av 10 % egenandel.

Søker har valgt å bruke en daglig dosering på alle alternativer. I preparatmtalene står det oppført en dosering på 2 ganger per dag ved bruk av Daivonex® og 1-3 ganger per dag ved bruk av Betnovat®. På grunn av dårlig compliance vil ikke alle følge disse doseringsforslagene og antall enheter blir derfor multiplisert med 1,5 innenfor Daivonex®, Diprosalic® og Betnovat®.

Budsjettet er også oppdatert med at Xamiol® vil ta 20 % av markedet innenfor psoriasis i hodebunnen. Videre vil 50 % av Xamiol® sin omsetning være på bekostning av omsetningen til Daivonex®, 30 % på bekostning av Diprosalic® og 20 % på bekostning av Betnovat®.



	2010	2011	2012	2013	2014
Xamiol enheter	7 000	10 000	12 000	15 500	18 176
Kostnader	2 875 824	4 108 320	4 929 984	6 367 896	7 525 030
<b>Behandlingsalternativer Xamiol går på bekostning av</b>					
<i>Daivonex - markedsandel 50 %</i>					
Enheter	2 625	3 750	4 500	5 813	6 816
Kostnader	1 052 258	1 503 225	1 803 870	2 329 999	2 732 322
<i>Diprosalic - markedsandel 30 %</i>					
Enheter	756	1 080	1 296	1 674	1 963
Kostnader	246 713	352 447	422 937	546 293	640 622
<i>Betnovat - markedsandel 20 %</i>					
Enheter	1 260	1 800	2 160	2 790	3 272
Kostnader	115 441	164 916	197 899	255 620	299 758
<b>Totale enheter</b>	<b>4 641</b>	<b>6 630</b>	<b>7 956</b>	<b>10 277</b>	<b>12 051</b>
<b>Totale kostnader</b>	<b>1 414 412</b>	<b>2 020 588</b>	<b>2 424 706</b>	<b>3 131 912</b>	<b>3 672 702</b>
<b>Merkostnader ved bruk av Xamiol</b>	<b>1 461 412</b>	<b>2 087 732</b>	<b>2 505 278</b>	<b>3 235 984</b>	<b>3 852 328</b>

## 6 KONKLUSJON

Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at Xamiol® kan være et behandlingsalternativ som vil kunne tilfredsstille et behov i behandlingen av psoriasis i hodebunnen. Dette på grunn av at noen pasienter kan finne behandlingsalternativet enkelt å bruke (en daglig dosering og en enklere form). Når det gjelder effekt i forhold til eksisterende produkter innenfor psoriasis i hodebunnen er det ikke foretatt noen konkludering fra Legemiddelverkets side, dette på grunn av usikkerheter i forhold til dokumentasjon. Det er ikke dokumentert hvordan effekten av løs kombinasjon (oppløsning/liniment) er i forhold til fast (gel). I forhold til den ene komponenten i den løse kombinasjonen, Daivonex®, er Xamiol® trolig et bedre alternativ da spesielt med tanke på en kjappere effekt, en daglig dosering fremfor to, legemiddelform og færre bivirkninger. I forhold til Betnovat® har ikke Legemiddelverket kunnet konkludere i forhold til effekt. Når det kommer til legemiddelform, anser Legemiddelverket at gel trolig vil være en fordel fremfor oppløsning/liniment. Prisen til Xamiol® er på samme nivå som Daivobet®, et tilsvarende salvepreparat til bruk på kroppen. Basert på en totalvurdering av psoriasisbehandling som i stor grad styres av pasientens egen vurdering av behandlingen, behandlingsalternativer, klinisk praksis, markeds situasjonen og kostnadssammenligninger antar Legemiddelverket at effekten av Xamiol® står i et rimelig forhold til kostnadene ved behandlingen.

**Vedtak:**

Statens legemiddelverk vedtar at betametason/kalsipotriol (Xamiol®) innvilges refusjon etter § 2 med følgende refusjonsberettiget bruk:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Psoriasis i hodebunnen							
<u>Refusjonskoder:</u>							
		<b>ICPC</b>				<b>ICD</b>	
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>		<b>Vilkår</b>	<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>		<b>Vilkår</b>
S91	Psoriasis		-	L40	Psoriasis		-
<u>Vilkår:</u> -							

Statens legemiddelverk, 26-04-2010

Kristin Svanqvist (e.f.)  
Seksjonssjef

Anne Marthe Ringerud  
forsker

Kristin Tjønn  
forskar

## 7 REFERANSER

1. *Norsk Legemiddelhåndbok*. 2007.
2. Hudlegekontoret. *PASI-score*. [cited; Available from: [http://www.hudlegekontoret.no/kategorier/artikler/pasi\\_score](http://www.hudlegekontoret.no/kategorier/artikler/pasi_score).
3. *Norsk elektronisk Legehåndbok*.
4. Mason, A., et al., *Topical treatments for chronic plaque psoriasis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009(2): p. Art. No.: CD005028.
5. Wozel, G., *Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas*. Clin Dermatol, 2008. **26**(5): p. 448-59.
6. Jemec, G.B., et al., *A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(3): p. 455-63.
7. van de Kerkhof, P.C., et al., *A new scalp formulation of kalsipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial*. Br J Dermatol, 2009. **160**(1): p. 170-6.
8. Kragballe, K., et al., *Efficacy and safety of kalsipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with kalsipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial*. Br J Dermatol, 2009. **161**(1): p. 159-66.
9. Ortonne, J.P., et al., *Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with kalsipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. **23**(8): p. 919-26.
10. Luger, T.A., et al., *A study of the safety and efficacy of kalsipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis*. Dermatology, 2008. **217**(4): p. 321-8.
11. Bottomley, J.M., et al., *Cost-effectiveness of the two-compound formulation kalsipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland*. Curr Med Res Opin, 2007. **23**(8): p. 1887-901.
12. Marchetti, A., K. LaPensee, and P. An, *A pharmacoeconomic analysis of topical therapies for patients with mild-to-moderate stable plaque psoriasis: a US study*. Clin Ther, 1998. **20**(4): p. 851-69.
13. *Interventional procedure overview of Grenz rays therapy for inflammatory skin conditions*. 2007, London: National Institute for Health and Clinical Excellence
14. Johannesson, A. and B. Lindelof, *The effect of grenz rays on psoriasis lesions of the scalp: a double blind bilateral trial*. Photodermatol, 1985. **2**(6): p. 388-91.
15. Gulbrandsen, N., et al., *Cost-utility analysis of high-dose melphalan with autologous blood stem cell support vs. melphalan plus prednisone in patients younger than 60 years with multiple myeloma*. Eur J Haematol, 2001. **66**(5): p. 328-36.
16. Menter, A., *Psoriasis (Fast Facts)*, 2<sup>nd</sup> ed., Chapter 4. 2004, Oxford: Health Press.