

UCB Pharma AS
Brynsveien 96
1352 KOLSÅS

Deres dato	Deres referanse	Vår dato	Vår referanse	Seksjon/saksbehandler
2004-09-02		2005-05-25	200410278	LØ/LR/ODSO

Refusjonsrapport – levocetirizin (Xyzal)

1. OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere levocetirizin (Xyzal) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt. 31, litra g) og pkt. 33, litra b). Søker har i løpet av prosessen begrenset søknaden til å gjelde indikasjonen persistent allergisk rhinitt og punkt 33 b).

Indikasjon:

Symptomatisk behandling av allergisk rhinitt (inklusive persistent allergisk rhinitt) og kronisk idiopatisk urtikaria.

Bakgrunn:

Levocetirizin har tidligere vært tilgjengelig på § 9, blå resept. Begrunnelsen for opptak på § 9 var den gang antatt lik effekt som cetirizin og lik pris. Cetirizin gikk imidlertid av patent, noe som medførte prisfall. Prisforholdet endret seg og forutsetningene for refusjon av levocetirizin var ikke lenger til stede. UCB Pharma ble gitt anledning til å sette ned pris for levocetirizin til nivå med cetirizin. Firmaet valgte å ikke søke lavere pris. Levocetirizin (Xyzal) ble tatt av § 9, blå resept 01.09.04.

UCB Pharma søker med dette på ny om opptak på § 9, blå resept. Firmaet leverte i første omgang en søknad som ble vurdert å være mangelfull. Det ble gitt anledning til å sende inn en ny og omarbeidet versjon av søknaden. Refusjonssøker har i møter med Legemiddelverket, i forkant av refusjonssøknaden, blitt informert om ordlyden i retningslinjene for søknad om refusjon og kravene som stilles til sammenlikningsalternativ. Det er opplyst om at en sammenlikning med ”ingen behandling” ikke vil gi nødvendig informasjon/dokumentasjon i forhold til kostnadseffektivitet i denne sammenheng. Indikasjonen for levocetirizin er endret etter det ble tatt av § 9. En ”underindikasjon”/ny klassifisering av allergisk rhinitt kalt persistent allergisk rhinitt er grunnlaget i refusjonssøknaden. Firmaet anslår selv at om lag 29 % av individene med allergisk rhinitt kan defineres som å ha persistent allergisk rhinitt.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk
Besøksadr.: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo
Varelev.: Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00
Fax: 22 89 77 99

www.legemiddelverket.no
post@legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

Resultat:

Legemiddelverket mener innvilgelse av refusjon vil medføre at levocetirizin erstatter andre antihistaminer og vurderer derfor placebo å ikke være relevant sammenlikningsalternativ i en analyse av legemidlets kostnadseffektivitet.

Søker har ikke dokumentert noen fordeler ved levocetirizin i forhold til cetirizin eller andre antihistaminer. Legemiddelverkets vurdering er derfor at det ikke foreligger dokumentasjon som tilsier at levocetirizin er et kostnadseffektivt legemiddel i forhold til behandlingsalternativene.

Legemiddelverket vil gjennomgå området antihistaminer og gjøre en samlet vurdering av antihistaminenes kostnadseffektivitet. Legemiddelverket vurderer mange av antihistaminene å være sammenliknbare i forhold til effekt og bivirkninger. Legemiddelverket ønsker å fremme bruken av rimeligere og vel utprøvde virkestoff som cetirizin og loratadin. Disse virkestoffene vurderes å ha effekt på samme nivå som levocetirizin.

Noen pasienter kan imidlertid ha nytte av levocetirizin, eksempelvis ved allergi for hjelpestoffer i andre antihistaminer. Legemiddelverket mener at dette er en svært begrenset gruppe pasienter og at § 10a dermed vil være en egnet løsning.

Vedtak:

Legemiddelverket avslår søknad om opptak på § 9, blå resept, for levocetirizin.

2. SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	UCB Pharma A/S.	
Preparat:	Xyzal	
Virkestoff:	Levocetirizin	
Indikasjon:	Symptomatisk behandling av allergisk rinitt (inklusive persistent allergisk rinitt) og kronisk idiopatisk urtikaria.	
ATC-nr:	R06AE09	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	2004-09-06
	Evt. opphold i saksbehandlingen:	2004-11-08 til 2005-02-28
	Vedtatt fattet:	2005-05-25
	Saksbehandlingstid:	148 dager

3. INTRODUKSJON/BAKGRUNN

Beskrivelse av det underliggende helseproblem og eksisterende behandlingsmuligheter

Teksten i følgende avsnitt er hentet direkte fra Legemiddelhåndboken for helsepersonell på internett

Allergisk rhinitt

Generelt: Skyldes at allergener kryssbinder IgE molekyler på mastceller og basofile granulocytter som ligger helt overfladisk i neseslimhinne.

Etiologi: Sesongrhinitt forårsakes av pollen fra or, hassel, bjørk, muggsopp og gresspollen. Allergiske helårsrhinitter forårsakes først og fremst av husstøvmidd samt hår, hud og spytt fra dyr. De mest aktuelle dyrene er katt, hund, hest, ku, kanin, marsvin og hamster.

Symptomer: Nesetetthet, kløe i nesen, vanntynn renning fra nesen og nysing. Kløende ubehag i svelg og hals er også vanlig. Mange vil samtidig ha symptomer på en allergisk konjunktivitt.

Behandling: Å unngå kontakt med det man er allergisk mot, i den grad det er mulig, er det aller viktigste i behandling av allergi.

Milde og/eller kortvarige symptomer. Systemiske eller lokale antihistaminer vil i de fleste tilfeller være førstevalg, spesielt der nesetetthet ikke er noe stort problem. Annengenerasjons antihistaminer (lite sederende) bør foretrekkes hvis ikke den sederende effekten er ønskelig (f.eks. ved søvnforstyrrende atopisk dermatitt.) Ved øyesymptomer anbefales lokale antihis-

taminer eller et annet lokalt virkende antiallergikum som kromoglikat, lodoksamid eller nedrocromil.

Moderate og/eller langvarige symptomer. Lokale glukokortikoider (nesespray, nesepulver) er førstevalg. Ved samtidig atopisk dermatitt og/eller kløende ubehag i halsen kan man supplere med systemiske antihistaminer. Ved øyesymptomer anbefales lokale antihistaminer eller et annet lokalt virkende antiallergikum som kromoglikat, lodoksamin eller nedrocromil.

Alvorlige symptomer. Lokale glukokortikoider og lokale eller systemiske antihistaminer. Ved øyesymptomer anbefales lokale antihistaminer eller et annet lokalt virkende antiallergikum som kromoglikat, lodoksamid eller nedrocromil.

Systemiske glukokortikoider skal bare brukes der annen antiallergisk behandling ikke har tilfredsstillende effekt eller av spesielle grunner ikke kan brukes, og bare som korttidsbehandling. Ved manglende sykdomskontroll bør hyposensibilisering vurderes.

Urtikaria

Generelt: Urtikaria er en vanlig hudreaksjon.

Etiologi: Urtikaria utløses av histamin og andre beslektede mediatorer som særlig frigjøres fra mastceller. Ved en allergisk årsak er det reaksjon mellom allergenet (f.eks. skalldyr, jordbær, nøtter, legemiddel) og IgE på overflaten av mastceller som fører til histaminfrigjøringen. Det er imidlertid langt vanligere at utbruddet ikke skyldes IgE eller annen allergi. Mekanisme bak ikke-allergisk histaminfrigjøring er oftest ukjent. Noen tilfeller av kronisk urtikaria skyldes autoimmune reaksjoner.

Symptomer: Det oppstår kløende vabler i varierende størrelse og utbredelse. Ikke sjelden er de kraftigste reaksjoner omkring øyne og lepper (angioødem). Urtikariavablene er flyktige, og de enkelte elementene vil oftest både komme og forsvinne raskt, gjerne i løpet av 24 timer. Ved akutt urtikaria oppstår ofte nye vabler i de nærmeste dager. Ved kronisk residiverende urtikaria kommer det stadig nye utbrudd i mer enn 6 uker. Dersom den enkelte urtikariavable ikke forsvinner før etter 2-3 dager eller lenger, dreier det seg svært ofte om vaskulitturtikaria, som ikke er histaminutløst, men er en type 3 immunbetinget vevsskade.

Diagnose: Det er de fleste ganger vanskelig å finne årsaken. Ved akutt urtikaria utløst av straks-allergi, vil gjerne pasienten selv finne årsaken. Mange tilfeller har imidlertid en ikke-allergisk årsak. Ved en kronisk residiverende urtikaria finnes årsaken bare hos noen få. Mange tilfeller trenger utredning av hudlege. Dette gjelder også fysikalsk urtikaria, dvs. reaksjoner på varme, kulde, trykk m.m.

Behandling: Dersom utløsende årsak kan klarlegges og elimineres, vil pasienten bli bra. For øvrig er standardbehandlingen antihistaminer; primært velges annengenerasjons antihistaminer. Kortvarig prednisolonkur kan forsøkes ved kraftig utbrudd. Best effekt av prednisolon sees ved vaskulitturtikaria og ved trykkurtikaria. Behandling med ultrafiolette stråler, både

UVB og PUVA, har noen ganger god effekt ved kronisk urtikaria.

Prognose: Ca. 50 % blir varig kvitt symptomene innen 6 måneder, men noen har stadig utbrudd i flere år.

Persistent allergisk rhinitt (PER).

Refusjonssøknaden gjelder indikasjonen persistent allergisk rhinitt. Indikasjonen oppgis å være en ny klassifisering og ”underindikasjon” av allergisk rhinitt. Den nye klassifiseringen innebærer måling av frekvens og varighet av symptomene. Persistent allergisk rhinitt er definert som tilstedeværelse av symptomer i mer enn 4 dager i uken i mer enn 4 uker sammenhengende.

Den nye indikasjonen, persistent allergisk rhinitt (PER), identifiserer ingen ny gruppe pasienter. Legemiddelverket vurderer det som sannsynlig at pasienter med PER behandles med antihistaminer tilgjengelig på § 9.

Ovennevnte beskrivelse gjelder hele den aktuelle indikasjonen for levocetirizin. Søker oppgir imidlertid at de søker om opptak på § 9, punkt 33 for indikasjonen persistent allergisk rhinitt.

4. BEHANDLING MED LEVOCETIRIZIN (XYZAL)

Cetirizin (Zyrtec) er et racemat, noe som innebærer at legemidlet består av molekyler som er hverandres ”speilbilder”, i samme mengde. Den ene delen er aktiv og den andre delen er inaktiv. Levocetirizin (Xyzal) er den aktive delen (enantiomeren). Farmakodynamiske (hvordan legemidlet virker på kroppen) studier på friske frivillige viser at levocetirizin ved halv dose har en virkning som er sammenliknbar med cetirizin (Zyrtec), både på hud og nese¹. Levocetirizin hevdes å være en videreutvikling av cetirizin. UCB Pharma var innehaver av patentet for cetirizin (Zyrtec), hvis patenttid nå er utløpt. UCB Pharma er innehaver av patentet for levocetirizin.

Levocetirizin vurderes å ha samme virkningsmekanisme som cetirizin. Effekt og bivirkninger for de to virkestoffene vurderes som sammenliknbare. For opplysninger om sammenlikningen cetirizin – levocetirizin viser Legemiddelverket til tidligere utredninger (datert 18.02.02 og 26.08.02).

Studien som ligger til grunn for refusjonssøknaden sammenlikner dessverre ikke med noen aktive virkestoff. Det er ikke dokumentert effekt/bivirkninger i forhold til alternative behandlinger.

¹ http://www.lfn.se/upload/Beslut/BES_041102_xyzal.pdf

5. EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV LEVOCETIRIZIN (XYZAL)

UCB Pharma søkte om refusjon for levocetirizin (Xyzal) i 2001. Grunnlaget for å innvilge refusjon for levocetirizin den gang var en kostnadsminimeringsanalyse. Dvs. effektsiden av levocetirizin og cetirizin ble vurdert som lik. Da UCB Pharma søkte om pris for levocetirizin lik pris for cetirizin fant Legemiddelverket at det var grunnlag for å anbefale opptak på § 9, blåreseptlisten.

Grunnlaget for foreliggende søknad om refusjon er en klinisk studie, Xpert studien (Bachert et al). I denne 6 måneder lange, dobbeltblindede, placebokontrollerte, utført i flere land ble 551 pasienter med persistent allergisk rhinitt randomisert i 2 grupper. Den ene gruppen fikk 5 mg levocetirizin per dag, den andre gruppen fikk placebo. Hovedmål i studien var endring i baseline livskvalitet målt med Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), etter 4 uker. Det andre primære effektmål var sammenlikning av gjennomsnittlig score på Total 5 Symptoms Score (T5SS), målt over 24 timer i en periode på 4 uker. Sekundære mål i studien var å sammenlikne score i RQLQ etter 1 uke, 3 mnd, 4½ mnd. og 6 måneder. Andre sekundære mål var score på SF-36 i samme periode og forbruk av anfallsmedisin i 6 måneders perioden og vurdering av samlet sikkerhet i perioden. 76,4 % av pasientene fullførte studien.

Søker skriver at forskjell i gjennomsnittlig score på T5SS var gjennomgående i studien statistisk signifikant og klinisk relevant. Videre oppgis effekt på helserelatert livskvalitet målt med RQLQ å være statistisk signifikant og klinisk relevant gjennom studien. Helsestatus målt med SF-36 var statistisk signifikant gjennom hele studien for fysisk komponent score, sammenlagt score og etter 3 og 4½ måneder for mental komponent score.

Sykelighet (co-morbidities), forekomst av astma, sinusitt, otitis media (mellomørebetennelse) og øvre luftveisinfeksjon var gjennomgående i favør levocetirizin. Forbruk av legemidler til bruk av behandling av sykkelighet var lavere i levocetirizin gruppen.

Studien er ikke designet for å vurdere sikkerhet, men erfaringene i studien viser at levocetirizin er godt tolerert.

Søker har i denne søknaden levert inn en kostnadseffektivitetsanalyse og har valgt å sammenlikne levocetirizin med "ingen behandling"/placebo. Resultatene fra søkers analyse oppgis i form av en ICER (incremental cost effectiveness ratio). Effektmålet er endring i gjennomsnittlig antall "comfortable days" per 30 dager per pasient. Søker oppgir ICER basert på direkte kostnader og i et annet tilfelle ICER basert på direkte og indirekte kostnader. Søker konkluderer med at levocetirizine er kostnadsbesparende dersom indirekte kostnader inkluderes i analysen. Når kun direkte kostnader er inkludert er ICER per ekstra "comfortable day" over 30 dager kr. 11,96. (UCB Pharma har søkt en lavere pris noe som medfører ICER på kr. 11,33).

Det er ikke fremlagt dokumentasjon for effekt av levocetirizin i forhold til andre antihistaminer, eksempelvis cetirizin. For å kunne vurdere kostnadseffektivitet ved levocetirizin må det

foreligge dokumentasjon i forhold til vanligste behandling eller billigste behandling. Statens legemiddelverk sine retningslinjer for søknad om refusjon åpner for sammenlikning med ingen behandling, men etter Legemiddelverket vurdering er det sannsynlig at pasienter med allergisk rhinitt og underindikasjonen persistent allergisk rhinitt behandles med noen av antihistaminene som er tilgjengelig på blå resept (cetirizin, loratadin, desloratadin osv.). Refusjonssøker har i møter med Legemiddelverket, i forkant av refusjonssøknaden, blitt informert om ordlyden i retningslinjene for søknad om refusjon og kravene som stilles til sammenlikningsalternativ.

I refusjonssøknaden er det ikke sammenliknet med alternativ behandling (andre rimeligere antihistaminer). Søknaden som er sendt inn og den legemiddeløkonomiske analysen gir ikke noe utvidet grunnlag i forhold til søknaden fra 2001. Legemiddelverket finner at det ikke er dokumentert noen ekstra nytte ved levocetirizin i forhold til eksempelvis cetirizin som forsvarer en prisforskjell.

UCB Pharma antar i sin budsjettanalyse at levocetirizin vil ta markedsandeler fra andre antihistaminer, blant annet fra refunderte antihistaminer som er patentbeskyttet.

Ettersendt informasjon

Søker sendte inn informasjon/dokumentasjon den 13.04.05, mottatt 15.04.05. Søker, UCB Pharma, foreslår å redusere pris for Xyzal fra kr. 3,76 per tablett til kr. 3,65 per tablett. Ved å senke pris til dette nivået er pris for levocetirizin den laveste blant antihistaminene som fortsatt er patentbeskyttet (desloratadin, ebastin, fexofenadin).

6. KONKLUSJON

Søker har til tross for Legemiddelverkets opplysninger og informasjon valgt å sammenlikne med placebo. Sammenlikning med placebo/ingen behandling gir ikke relevant grunnlag for å dokumentere kostnadseffektivitet. Effekt/bivirkninger for levocetirizin vurderes å være tilsvarende cetirizin. Levocetirizin vil derfor ikke være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ så lenge prisen er høyere enn prisen for cetirizin. Legemiddelverket finner ikke grunnlag for å innvilge opptak på § 9 blå resept for levocetirizin.

Legemiddelverket arbeider med tiltak som kan fremme bruk av rimeligere legemidler. Det er planlagt en gjennomgang av antihistaminer tilgjengelig på § 9, blå resept.

En gruppe pasienter kan imidlertid ha nytte av levocetirizin, eksempelvis ved allergi for hjelpestoffer i andre antihistaminer. Legemiddelverket mener at dette er en svært begrenset gruppe pasienter og at individuell refusjon etter § 10a vil være en egnet løsning. Potensialet for forskrivning til andre pasienter enn nevnte, begrensede gruppe er stort. Dette understrekes av markedsandelen levocetirizin hadde oppnådd da det ble tatt av § 9.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Erik Hviding (e.f)
seksjonssjef

Oddvar Soll
rådgiver

REFERANSER

- Godkjent norsk SPC for Xyzal (levocetirizin)
- Tidligere utredning av Xyzal, saksnummer: 200110861
- Opplysninger fra Legemiddelverkets prisdatabase
- Søknad om refusjon for levocetirizine (Xyzal), saksnummer 200410278
- Bachert C, Bousquet J, Canonica GW et al. Levocetirizine improves quality-of-life and reduces costs in long term treatment of Persistent Allergic Rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2004 Oct; 114 (4).
- http://www.legemiddelhandboka.no/pls/lhb/pa_lhb.visFFrame