

Refusjonsrapport

Imiquimod (Zyclara) til behandling av aktiniske keratoser.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

24-11-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representerer en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Lokalbehandling av klinisk karakteristisk, ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk synlig eller palpabel aktinisk keratose (AK) i ansiktet og hodebunnen, hos immunkompetente voksne når andre lokale behandlingsoalternativer er kontraindisert eller uaktuelle.

Bakgrunn:

Søker har levert kostnadsminimeringsanalyser der behandlingsokostnader med imiquimod 3,75 % (Zyclara) sammenlignes med kostnadene for hhv. imiquimod 5 % (Aldara) og ingenolmebutat gel 0,015 % (Picato). Det antas at effekt og bivirkninger er sammenliknbare – basert på en indirekte analyse av disse legemidlene. Legemiddelverket vurderer at antagelsen om lik effekt bygger på et relativt usikkert grunnlag, men aksepterer dette som forutsetning for analysen.

Legemiddelverket mener at analysen viser at det er sannsynlig at Zyclara er en kostnadsoeffektiv behandling av aktiniske keratoser på områder som er større enn 25 cm², og at det faglige kriteriet om kostnadsoeffektivitet er oppfylt. Dette fordi det er rimelig å anta at behandling med Zyclara ikke innebærer høyere kostnader enn med Aldara eller Picato for de større hudområdene > 25cm², der behandling med Aldara eller Picato i hht godkjente doseringsregimer er nødt til å foregå i flere «etapper».

Legemiddelverket vurderer det som sannsynlig at budsjettvirkingen i år 5 etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon ikke overskrider bagatellgrensen på 5 millioner kroner.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Zyclara innvilges refusjon for behandling av områder større enn 25 cm².

Refusjonsberettiget bruk:

Hudområde større enn 25 cm² med flere enn 10 behandlingskrevende klinisk karakteristiske, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske aktiniske keratoser (AK) i ansiktet og hodebunnen hos immunkompetente voksne når størrelse og antall lesjoner begrenser effektiviteten og/eller akseptbarheten av kryoterapi.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
S80	Solutløst keratose/ solforbrenning	54, 136	L57.0	Aktinisk keratose	54, 136

Vilkår:

- 54 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.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 AKTINISKE KERATOSER (AK)	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 Behandling med imiquimod (Zyclara)	8
1.2.2 Behandling med komparator	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR IMIQUIMOD (ZYCLARA)	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	9
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING	11
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.3.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	12
2.3.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	13
2.3.3 Oppsummering	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV IMIQUIMOD (ZYCLARA)	14
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	14
3.1.1 Analyseperspektiv	17
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	17
3.1.3 Intervensjon	17
3.1.4 Komparator	17
3.1.5 Effekt (input data).....	18
3.1.6 Kostnader (input data).....	19
3.2 RESULTATER	21
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	21
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	22
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	22
3.4.2 Modellstruktur	23
3.4.3 Effektdata i modellen.....	23
3.4.4 Kostnadsdata	23
3.4.5 Resultater av analysen.....	23
3.4.6 Sensitivitetsberegninger.....	23
3.5 OPPSUMMERING	24
4 DISKUSJON	24
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	24
4.1.1 Spesialistvilkår	25
4.1.2 Vilkår om antall lesjoner	25
4.1.3 Størrelse av behandlingsområdet	25
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	25
6 KONKLUSJON	27
REFERANSER	28

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Meda A/S

Preparat: Zyclara
Virkestoff: Imiquimod

Indikasjon:

Lokalbehandling av klinisk karakteristisk, ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk synlig eller palpabel aktinisk keratose (AK) i ansiktet og hodebunnen, hos immunkompetente voksne når andre lokale behandlingsalternativer er kontraindisert eller uaktuelle.

ATC-nr: D06B B10

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 05-05-2014

Saksbehandling startet: 12-05-2014

Opphold i saksbehandlingen: 17 dager

Vedtak fattet: 24-11-2014

Saksbehandlingstid: 179 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Aktiniske keratoser (AK)

Aktiniske keratoser (solare keratoser) er solinduserte lesjoner først og fremst på lyshudede individer. Aktiniske keratoser oppstår på soleksponeerte hudflater for eksempel i ansiktet, i hodet, brystet/hals og på hendene. Aktiniske keratoser (AK) forekommer oftere med økende alder, prevalens fra 10 % i alderen 20-29 år og 75 % i aldersgruppen 80-89 år. Sykdommen forekommer hyppigere hos menn enn hos kvinner.

Lesjonene består av små rødlige evt. gulaktige, litt tørre og skjellende fortykkelser i huden, de er fra 1-3 mm opptil et par cm store. De kan være moderat hyperpigmenterte og overflaten ru og lett øm. De fleste lesjonene er likevel asymptomatiske, og kan ofte representere et kosmetisk problem.

AK kan ses på som en premalign tilstand og har et potensiale til å progrediere til plateepitelkarsinom. De fleste tilfeller av AK progredierer ikke til kreft, og så mange som 26 % av tilfellene går spontant tilbake, likevel oppstår 60 % av alle tilfeller med plateepitelkarsinom fra aktiniske keratoser. Etter at det har oppstått plateepitelkarsinom er risikoen for metastaser estimert til 0,5-3,3 %.

Aktiniske keratoser i seg selv er antagelig ikke en alvorlig tilstand. Behandling begrunnes ut fra a) tendens til å progrediere til plateepitelkarsinom (SCC) og b) kosmetiske hensyn. Hovedgrunnen for å velge å behandle AK er potensialet, selv om det er lavt, for overgang til SCC.

Når en klinisk vurdering av risiko tilsier at lesjonene bør behandles på grunn av at antall/utseende gir grunn til bekymring for overgang til SCC, vurderer Legemiddelverket at aktiniske keratoser tilfredsstiller legemiddelforskriftens §14-3 faglige kriterier mht alvorlighet.

For kvantitativ beregning av alvorlighet, se refusjonsrapport for Picato (1).

1.2 Behandling

Behandling av aktiniske keratoser har som mål å stanse sykdomsutviklingen, forhindre utvikling til hudkreft og det kan være ønskelig å behandle av kosmetiske grunner. Lidelsen skyldes langvarig eksponering for sol, og lesjonene er uttrykk for skader i huden som er oppstått over et langt tidsrom. Det er å forvente at nye lesjoner vil komme til syne over tid, da de underliggende skadene er kroniske.

Aktiniske keratoser kan derfor medføre risiko for gjentatt behandling over en lang periode. Kriteriet mht langvarighet i legemiddelforskriftens § 14-3 anses å være oppfylt.

Det finnes forskjellige behandlinger for aktiniske keratoser i ansikt/hodebunn og aktiniske keratoser på kroppen.

Kryoterapi – frysebehandling med flytende nitrogen

Enkel behandling, og den mest brukte når det er snakk om behandling av få lesjoner.

Forutsatt rett teknikk er helbredelsesratene mellom 75 % og 99 %. Ikke akseptabel behandling når store deler av huden er involvert eller ved multiple lesjoner.

Solaraze (diklofenak) 3 % krem

Behandlingen benyttes på overfladiske eller utbredte aktiniske keratoser. Behandlingen benyttes i liten grad, i følge tall fra Reseptregisteret var det kun 708 brukere av Solaraze i 2012. Solaraze kan brukes på lesjoner både i ansiktet og på kroppen, men kan gi lokale hudreaksjoner.

Fluoracil 5 % krem

Kun tilgjengelig på registreringsfritak i Norge, og er følgelig lite i bruk. Kan være effektivt når store områder av huden skal behandles.

Aldara (imiquimod) 5 % krem

Benyttes ved behandling av aktiniske keratoser i ansiktet. Lokale hudreaksjoner er svært vanlig, kurasjonsraten er ca 50 %. I en sammenlignende studie mot 5-FU og kryoterapi ga imiquimod best resultat. Har ikke godkjent indikasjon for behandling av AK på kropp/ekstremiteter. Aldara har forhåndsgodkjent refusjon med visse vilkår.

Picato (ingenolmebutat)

To ulike styrker som benyttes henholdsvis ved behandling av aktiniske keratoser i ansiktet/hodebunnen eller på kropp og ekstremiteter. Forhåndsgodkjent refusjon kun for behandling av AK på hode/ansikt med visse vilkår.

Fotodynamisk behandling

Aktiniske keratoser egner seg godt for fotodynamisk behandling. Behandlingen innebærer en påføring av en fotosensibiliserende krem (eks. Metvix – metylaminolevulinat) på lesjonene etterfulgt av eksponering med lys av en bestemt bølgelengde, noe som fører til celledød. Fotodynamisk behandling tolereres godt, og har et bra kosmetisk resultat. Kurasjonsrater på mellom 69 % og 93 %. MAL-PDT (metylaminolevulinat) har ikke godkjent indikasjon for behandling av AK på kropp/ekstremiteter.

1.2.1 Behandling med imiquimod (Zyclara)

Zyclara er en krem som inneholder 3,75 % imiquimod, samme virkestoff som i Aldara (med 5% imiquimod). Mens Aldara er godkjent for behandling på hudområder opp til 25 cm², kan Zyclara benyttes på områder opp til 200 cm². Forskjeller i doseringsregime: se tabell nedenfor:

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 ²
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 ²

Imiquimod, som tilhører klassen imidazoquinolinaminer, modifierer immunresponsen. Virkningsmekanismen antas å være induksjon av alfa-interferon og andre cytokiner i huden gjennom en agonistisk virkning på toll-like receptor (TLR)-7.

1.2.2 Behandling med komparator

Meda legger til grunn at Aldara (imiquimod) og Picato (ingenolmebutat) begge er komparator til Zyclara. Legemiddelverket er enig i at det er disse behandlingene som er alternativer til Zyclara når det gjelder behandling av aktiniske keratoser i ansikt og på hode når antallet lesjoner gjør at frysebehandling er uaktuelt. Doseringer, se tabell nedenfor:

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 ²
Picato (150 µg/g), 1 tube inneholder 70,5 µg ingenolmebutat	1x/dag i tre påfølgende dager		Inntil 25 cm ²

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR IMIQUIMOD (ZYCLARA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Det kliniske utviklingsprogrammet for Zyclara består av fire pivotale studier som undersøker effekten av to ulike styrker imiquimod (2,5 % og 3,75%) vs placebo (vehikkel), hver av styrkene med to ulike doseringsregimer. I det følgende er resultater fra studiene som beskriver godkjent doseringsregime av Zyclara (3,75%) tatt med:

Imiquimod (Zyclara)

	GW01-0702 og GW01-0704 (identisk design)
Design	Fase III randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie
Pasientpopulasjon	5-20 AK-lesjoner i et område > 25 cm ² (opptil 200 cm ²) i ansikt eller hodebunn. Gjsn.: 11 lesjoner. N=319
Intervensjon	Opptil 2 poser (gjsn 1,6 poser) en gang daglig i 2 uker. Behandlingspause 2 uker, deretter 2 ukers ytterligere behandling. Oppfølging ytterligere 8 uker.
Komparator	Placebo krem (vehikkel)
Utfallsmål	Primært endepunkt: Komplett respons etter 14 uker. Sekundært endepunkt: partiell respons (≥75 % reduksjon i antall lesjoner) og prosentvis endring i antall lesjoner fra baseline.
Resultat (14 uker etter behandlingsstart)	Komplett respons: 35,6%, vehikkel: 6,3% Partiell respons: 59,4%, vehikkel: 22,6 % Residivrate (12 mnd): 59,5 %

Imiquimod (Aldara)¹

	1473-IMIQ (Jorizzo et al) (2)	1487-IMIQ (Alomar et al) (3)
Design	Dobbelblind RCT	Dobbelblind RCT
Pasientpopulasjon	4-8 klinisk typiske, synlige AK lesjoner i ansikt eller på isse. N=246	5-9 AK lesjoner i ansikt eller på isse. N=259
Intervensjon	Imiquimod 5 % krem påført 3x/uke i 4 uker. Klinisk evaluering av behandlingseffekt etter 4 uker uten behandling. Ny behandlingssyklus dersom ikke fri for AK lesjoner.	Imiquimod 5 % krem påført 3x/uke i 4 uker. Histologisk evaluering av behandlingseffekt etter 4 uker uten behandling. Ny behandlingssyklus dersom ikke fri for AK lesjoner.
Komparator	Placebo krem (vehikkel)	Placebo krem (vehikkel)
Utfallsmål	Andel pasienter helt fri for lesjoner i behandlet område, delvis lesjonsfrihet, andel lesjoner som ble fjernet.	Andel pasienter helt fri for lesjoner etter 1 behandlingssyklus og andel pasienter fri for lesjoner etter en eller to behandlingssykluser
Resultat		
Total respons (pasientbasert) etter 1-2 behandlinger ***	Imiquimod: 53,7% (66/123) Placebo: 14,6% (18/123) ***	Imiquimod: 55,0% (71/129) Placebo: 2,3% (3/130) ***
Respons etter 1. behandling ***	Imiquimod: 26,8% (33/123) Placebo: 4,1% (5/123) ***	Imiquimod: 37,2% (48/129) Placebo: 0,77% (1/130) ***
Effekt evaluert etter 12 mnd ***	Imiquimod: 29,2% (36/123) Placebo: 4,9% (6/123) ***	Imiquimod: 44,2% (57/129) Placebo: 2,3% (3/130) ***
Residivrate (12 mnd)	Imiquimod: 39% (23/59) Placebo: 57% (8/14)	Imiquimod: 17,4% (12/69)* Placebo: 0% (0/3)*

¹ Ikke innsendt av søker, tatt med i rapporten for oversikt

Ingenolmebutat (Picato)²**Ansikt/hodebunn**

	PEP005-16 (4-6)	PEP005-25 (4-6)
Design	Multisenter, dobbeltblinde, RCT	
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med 4-8 ikke-hypertrofiske, ikke-keratotiske AK innenfor 25 cm ² . n= 269	Voksne pasienter med 4-8 ikke-hypertrofiske, ikke-keratotiske AK innenfor 25 cm ² . n= 278
Intervensjon	Ingenolmebutat gel 0,015%, applisert 1x daglig i 3 dager	Ingenolmebutat gel 0,015%, applisert 1x daglig i 3 dager
Komparator	Vehikkel (placebo)	Vehikkel (placebo)
Utfallsmål (primært endepunkt)	Komplett respons definert som ingen klinisk synlige AK lesjoner i det behandlede området	Komplett respons definert som ingen klinisk synlige AK lesjoner i det behandlede området
Resultat Total respons (evaluert dag 57)	Ingenolmebutat: 37,0% (50/135) Placebo: 2,2% (3/134)	Ingenolmebutat: 47,2% (67/142) Placebo: 5,1% (7/136)
Residivrate (12 mnd)	53,9 % (4)	

2.2 Indirekte sammenligning

Søker har satt opp en enkel oppstilling av effekten basert på behandlingsarmene fra ulike studier:

Treatment	CCR, (95 % CI)	PCR, (95 % CI)	Recurrence (12 months), (95 % CI)	Source
Zyclara	35.6 % (28.2–43.6)	59.4 % (51.3–67.1)	59.5 % (43.3–74.4)	(7, 8)
Aldara	54.4 % ^a (48.0–60.6)	63.5 % ^b (57.2–69.4)	27.3 % (20.3–35.7) ^a	(2, 3)
Picato	42.2 % ^b (36.3–48.3)	63.9 % ^b (57.9–69.6)	53.9 % (44.6–63.7) ^b	(5)

Abbreviations: CCR, complete clearance rate; PCR, partial clearance rate; CI, confidence interval;

^a p<0.001 when compared to Zyclara using Fischer's exact test.

^b Not significant when compared to Zyclara using Fischer's exact test.

Som det fremgår har Zyclara en betydelig lavere grad av komplett respons enn de øvrige medikamentene, mens partiell respons er i samme størrelsesområde.

Søker har deretter utført en ujustert indirekte sammenligning mellom Aldara og Zyclara, både mht komplett respons og partiell respons. Behandlingsarmene består av sammenslåtte data fra de pivotale studiene til hhv Aldara og Zyclara.

² Ikke innsendt av søker, tatt med i rapporten for oversikt

Både Aldara og Zyclara var bedre enn placebo (vehikkel) mht komplett respons (lesjonsfrihet), men odds ratio for komplett respons for Zyclara vs Aldara var på 0,465 (95 % KI 0,309-0,698).

Partiell respons var bedre enn placebo (vehikkel) for både Zyclara og Aldara, med effekt i samme størrelsesområde. Det ble ikke funnet forskjell i effekt mellom Zyclara og Aldara i denne sammenligningen. Odds ratio for Zyclara vs Aldara: 0,84 (95 % KI 0,556-1,262).

I Zyclara-studiene har inkluderte pasienter flere AK lesjoner og i et større område enn pasientene i Aldara-studiene. Søker konkluderer med at dersom man legger til grunn et effektmål som tar hensyn til forskjell i sykdomsbelastning ved baseline (antall lesjoner/størrelse på affisert hudområde), kan det ikke påvises forskjeller i effekt mellom Zyclara og Aldara.

2.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.3.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)³

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Refusjon er søkt for hele indikasjonen til Zyclara, dvs. med en begrensning i behandlet område opp til 200 cm² (hvilket er i hht. godkjent indikasjon i SPC). Studiene er utført kun på områder > 25 cm², dvs områder som er større enn det som er anbefalt for behandling med Aldara. Foruten at pasientene har flere AK lesjoner (antall) og i et større område enn tilsvarende for Aldara, synes øvrige pasientkarakteristika å være sammenlignbare.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Zyclara er i studiene benyttet som beskrevet i SPC, hvilket antas å tilsvare klinisk praksis. Det er imidlertid uklart i hvilken grad Zyclara vil bli brukt også på mindre hudområder (opp til 25cm²), der også Aldara har godkjent bruksområde og refusjon.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Samtlige studier (både for Zyclara, Aldara og Picato) har benyttet vehikkel uten legemiddel («placebo») som komparator. Det finnes ikke direkte sammenlignende studier mellom Zyclara og annen aktiv behandling. Søker baserer sin kostnadsminimeringsanalyse på antagelsen om at Zyclara har lik effekt som Aldara og Picato.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Primært endepunkt for klinisk effekt er komplett respons (complete clearance) i samtlige studier. Partiell respons (partial clearance) er sekundært endepunkt. Komplett respons innebærer at det ikke er noen synlige lesjoner i det behandlede område ved det tidspunktet

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

effekten måles. Partiell respons er definert som andel pasienter med > 75 % reduksjon i antall AK lesjoner.

Legemiddelverket har tidligere vurdert det slik at det er endepunktet komplett respons 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 (nytt legebesøk, eventuell behandling av resterende lesjoner osv). Som det fremgår av avsnitt 2.1, har Zyclara lavere komplett respons enn både Aldara og Picato. Imidlertid er Aldara og Picato benyttet på hudområder som er mindre i størrelse (opp til 25 cm²) og med lavere antall AK lesjoner (4-8), mens inklusjonskriterier i Zyclara studiene var 5-20 lesjoner i et område som var større enn 25 cm² – opptil 200 cm². Søker hevder at det i denne sammenhengen er mer «rettferdig» å sammenligne de ulike preparatene med et utfallsmål som tar hensyn til ulikheter i antall lesjoner ved baseline, dvs. partiell respons. Legemiddelverket kan være tilbøyelige til å være enige i dette tilfellet. Pasienter med lesjoner i et større område forutsettes å behandle ett område om gangen med Aldara og Picato, og hele området i en omgang med Zyclara. Sannsynligheten for 100 % fjerning av lesjoner i et stort område vil være lavere enn 100 % fjerning av færre lesjoner i et mindre område.

2.3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Sammenlignet med Aldara (5 % imiquimod) har Zyclara lavere konsentrasjon av aktivt legemiddel (3,75 %), noe som tillater behandling av større områder enn 25 cm² og derved potensielt et høyere antall lesjoner. Den kliniske sikkerheten er etablert med produktet Aldara. Selv om styrken til Zyclara er lavere enn for Aldara, gir det godkjente doseringsregimet til Zyclara høyere eksponering av legemiddel enn Aldara. Dette har likevel ikke medført nye signaler med hensyn til sikkerhet i de pivotale studiene. EMA konkluderer med at de aktuelle studiene har vist bedre effekt av Zyclara i forhold til placebo, men at den komparative effekten av Zyclara i forhold til Aldara er uklar (9).

Søker har utført en indirekte sammenligning av Zyclara med Aldara basert på legemidlenes respektive pivotale studier. I disse studiene oppnådde 35,6 % av pasientene som ble behandlet med Zyclara komplett respons (placebo 6,3 %). I Aldara studien var tilsvarende tall hhv 55,0 % og 2,3 % (placebo). Imidlertid kunne det ikke påvises forskjell i endepunktet partiell respons for de to legemidlene i den indirekte sammenligningen.

Den indirekte sammenligningen er ujustert for ulikheter i baseline og respons i placebogruppen og derved ikke i tråd med Legemiddelverkets anbefalinger for indirekte sammenligninger. Det er imidlertid samme virkestoff i Zyclara og det vi betrakter som hovedkomparator (Aldara), og det er ikke noe i resultatene som tyder på at Zyclara skulle ha dårligere effekt enn Aldara gitt samme belastning med AK lesjoner ved baseline.

Legemiddelverket aksepterer forutsetningen om lik effekt slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan benyttes.

2.3.3 Oppsummering

Søker har basert sammenligningen mellom Zyclara og komparatorerne på en ujustert indirekte sammenligning, hvilket er en grov forenklet analyse, og vanligvis utilstrekkelig for å demonstrere lik effekt. Med bakgrunn i at Legemiddelverket mener at hovedkomparator til Zyclara er Aldara, som har samme virkestoff, og med støtte i EMA sin evaluering, kan vi godta forutsetningen om at Zyclara og Aldara har lik effekt basert på de foreliggende resultater for partiell respons.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV IMIQUIMOD (ZYCLARA)

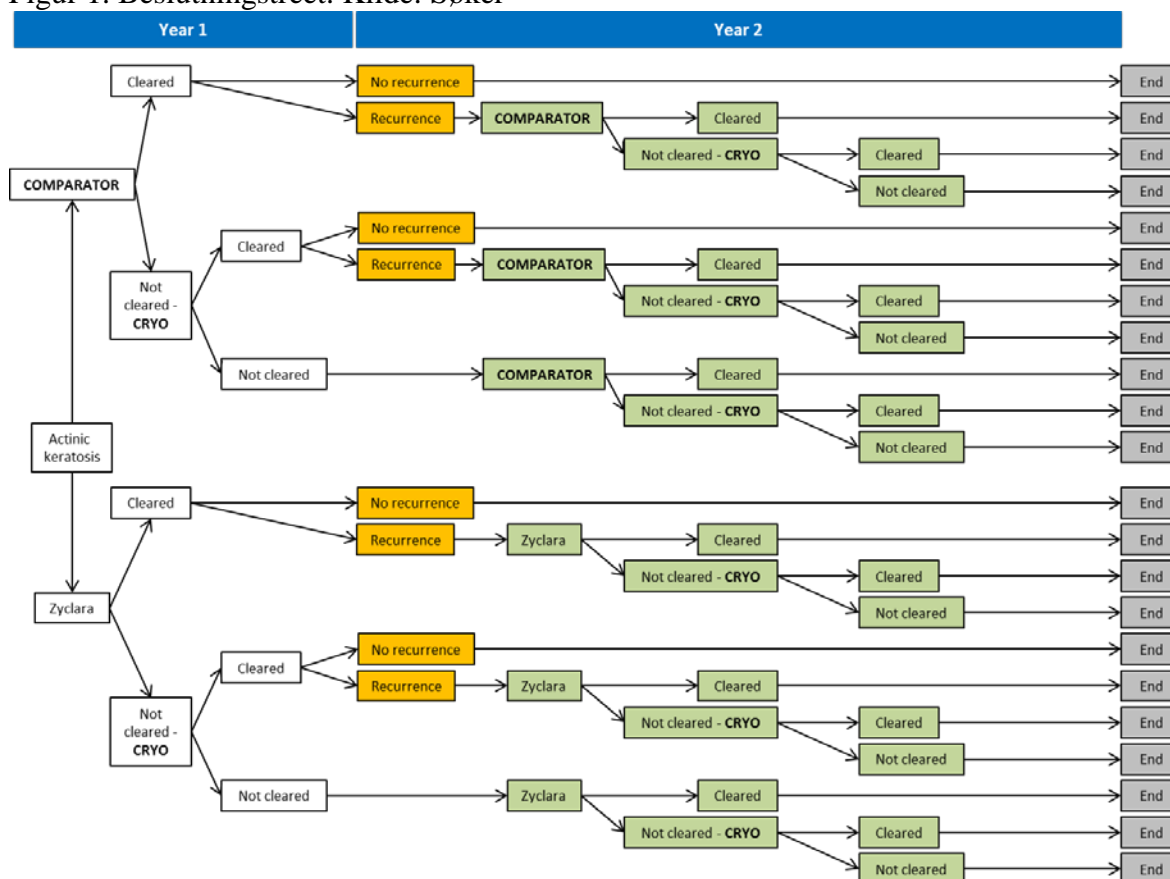
Søker har levert kostnadsminimeringsanalyser der imiquimod 3,75 % (Zyclara) sammenlignes med hhv. imiquimod 5 % (Aldara) og ingenolmebutat gel 0,015 % (Picato). Søker begrunner valg av kostnadsminimeringsanalyse med at en indirekte analyse av disse legemidlene viser at effekt og bivirkninger er sammenlignbare.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

I analysen beregnes behandlingskostnadene for de tre legemidlene. I hovedanalysene inngår kostnader til legemidlene og legebesøk for igangsetting og monitorering av legemiddelbehandling. I tilleggsanalyser inkluderes også tidskostnader for pasientene knyttet til legebesøk. Kostnadene i analysen er knyttet til bruken av legemidlene. Bruken av legemidlene ut over første behandlingsregime er (forenklet antatt) kun knyttet til at komplett respons ikke er oppnådd første gang. Viktige modellparametre er derfor de som angir andel av pasienter som får komplett respons.

Søker benytter et beslutningstre i analysen. Figur 1 viser treet.

Figur 1. Beslutningstreet. Kilde: Søker



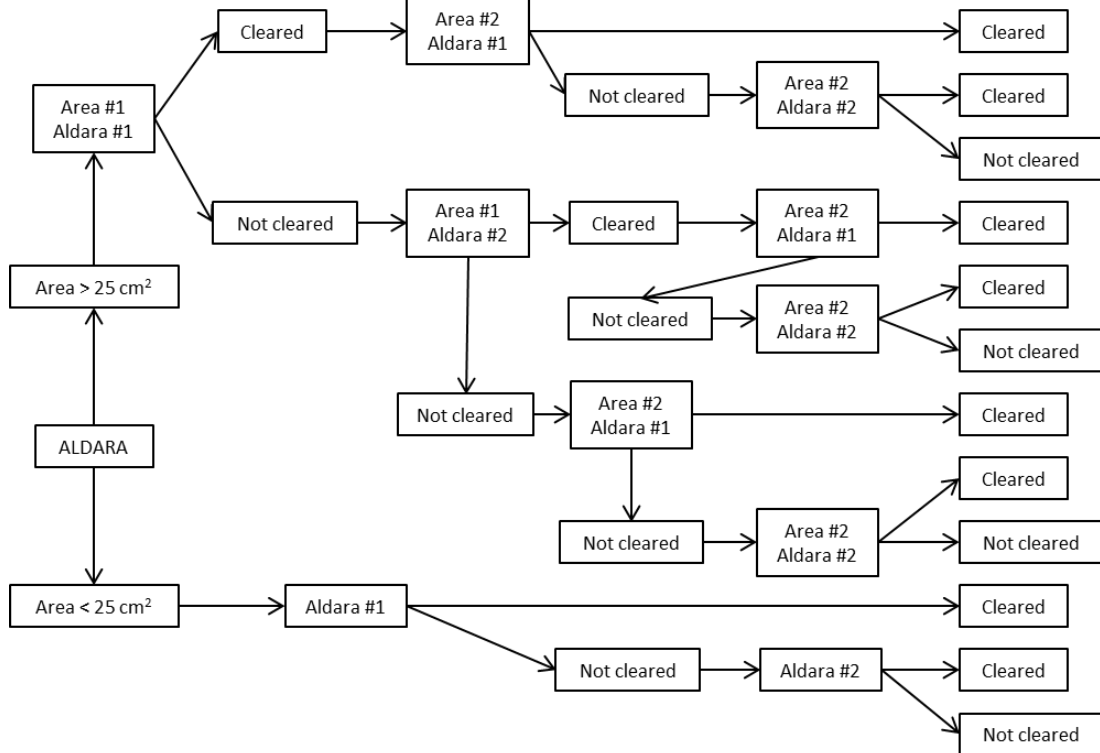
I modellanalysen der Zyclara sammenliknes med Aldara får en kohort med AK-pasienter enten behandling med Zyclara eller Aldara («COMPARATOR» i figuren). Analysen går over 2 år. I det første året får en andel pasientene komplett respons. De som ikke får det, får kryoterapi («CRYO») og får da enten komplett respons eller ikke. De som fikk komplett respons i år 1 og ikke får tilbakefall i år 2, får ikke mer behandling i analyseperioden. De som får tilbakefall etter vellykket behandling i år 1, får nye behandling med Zyclara eller Aldara i år 2, etter fulgt av kryoterapi dersom komplett respons ikke oppnås. Det samme gjelder for de som ikke oppnådde komplett respons i år 1.

Tilsvarende gjelder for sammenlikningen mellom Zyclara og Picato. Da er Picato «COMPARATOR» i figuren.

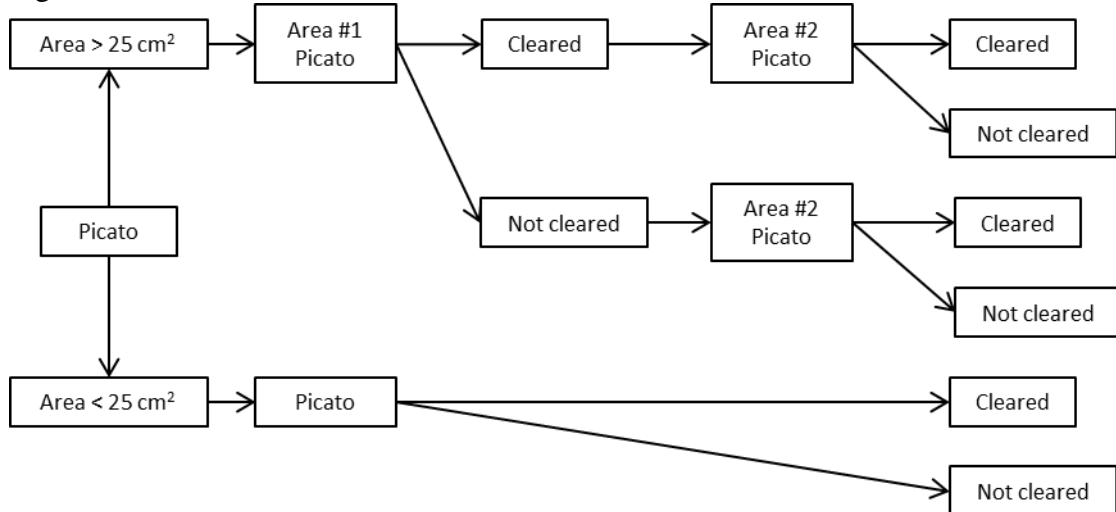
Behovet for antall behandlingsdoser - og resultat av behandlingen – er avhengig av størrelsen på hudområdet som skal behandles. Dette tas hensyn til i sub-modelltrær for hhv. Aldara og Picato. Figurene 2 og 3 viser sub-modelltrærne.

I sub-trærne er pasientene delt i to grupper – de med behandlingstrengende hudareal på mindre enn 25 cm², og de med areal likt eller over 25 cm². For de med areal over 25 cm² (men under 50 cm²) må behandlingen med Aldara og Picato være sekvensiell

Figur 2. Sub-modelltreet for Aldara. Kilde: Søker



Figur 3. Sub-modelltreet for Picato. Kilde: Søker



Resultatet av analysene i disse sub-trærne – arealvektet (andel over eller under 25 cm²) andel pasienter som har fått komplett respons etter behandling – inngår som parametre i hovedbeslutningstreet.

I modellen inngår også et sub-tre for kryoterapi, der det maksimale antallet kryoterapi-forsøk er tre per år (dette gjelder ikke initial bruk av kryoterapi, men behandling etter at man ikke kommer til mål med legemidlene, og antall behandlingstrengende lesjoner er redusert til et akseptabelt nivå for kryoterapi).

3.1.1 Analyseperspektiv

Hovedanalysene er gjort med begrenset samfunnspektiv.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Analysene inkluderer pasienter med flere enn 10 AK-lesjoner som krever behandling, der kryoterapi er kontraindisert. Pasientene er over 65 år gamle. I hovedanalysen antas 74 % av pasientene å trenge behandling for et hudareal på mindre enn 25 cm², mens de resterende 26 % trenger behandling for et areal på mellom 25 og 50 cm². Andelene er basert på søkers intervjuundersøkelse av norske dermatologer, der 14 av 32 forespurte leger svarte.

3.1.3 Intervensjon

Zyclara gis i følgende behandlingssyklus, for flater opp til 50 cm²: To uker med daglig dose – to ukers pause – to uker med daglig dose. Det antas at pasienten er én gang hos hudlege ved oppstart av behandlingen og én gang for evaluering en 4-8 ukers tid etter siste behandling.

3.1.4 Komparator

Aldara er valgt som den meste relevante komparatoren, fordi legemidlet har samme virkestoff og samme indikasjon som Zyclara. Aldara er det mest brukte legemidlet mot AK og fås på forhåndsgodkjent refusjon.

Picato er valgt som komparator nr 2, idet legemidlet nylig har fått forhåndsgodkjent refusjon på linje med Aldara.

Aldara gis i følgende behandlingssyklus, for flater opp til 25 cm²: Tre ganger per uke i en 4-ukers periode. Pasienten er én gang hos hudlege ved oppstart av behandlingen og én gang for evaluering etter 8 uker. Dersom komplett respons ikke er oppnådd, antas det at nok en behandlingssyklus startes – med evalueringsbesøk hos lege 4-8 uker etter siste behandling.

For flater mellom 25 og 50 cm² splittes behandlingen med Aldara opp i to sekvensielle behandlinger i analysen.

Picato gis i følgende behandlingssyklus, for flater opp til 25 cm²: En tube (150 µg /g gel) gis på flaten tre påfølgende dager. Pasienten er én gang hos hudlege ved oppstart av behandlingen og én gang for evaluering 8 uker etter siste behandling.

For flater mellom 25 og 50 cm² splittes behandlingen med Picato opp i to sekvensielle behandlinger i analysen.

3.1.5 Effekt (input data)

Søker har etter en totalvurdering av effekt og bivirkninger, konkludert med at Zyclara, Aldara og Picato er likeverdige, og at forutsetninger for en kostnadsminimeringsanalyse er oppfylt.

Likevel inngår effektmål som andel med komplett respons og andel med tilbakefall i som parametre i kostnadsmodellen, idet bruken av legemidlene og legebeseøk avhenger av disse parametrene. Søker vurderer dette som et konservativt trekk ved analysen. Aldara og Picato skårer noe bedre på disse parametrene enn det Zyclara gjør, se tabeller under pkt 2.1.

Følgende parameteranslag er brukt i analysene:

For Zyclara:

Item	Value	Source and comment
Probability of complete clearance	0.356	(7)
Probability of recurrence	0.595	(8)

For Aldara:

Item	Value	Source and comment
Probability of complete clearance	0.544	(2, 3)
Probability of being cleared after one round of treatment	0.333	(2, 3)
Probability of being cleared after two rounds of treatment	0.315	(2, 3)
Probability of recurrence	0.273	(2, 3, 10)
Probability of treatment area being larger than 25 cm ²	0.260	Assumption based on clinical expert opinion.
Probability of treatment area after recurrence being larger than 25 cm ²	0.000	Conservative assumption

For Picato:

Item	Value	Source and comment
Probability of complete clearance	0.422	(5)
Probability of recurrence	0.539	(11)
Probability of treatment area being larger than 25 cm ²	0.260	Assumption based on clinical expert opinion.
Probability of treatment area after recurrence being larger than 25 cm ²	0.000	Conservative assumption

3.1.6 Kostnader (input data)

Alle kostnader diskonteres med 4 % per år, dvs. i år 2 i analysen.

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Pasientene antas å bruke én engangspose («sachets» i tabellene under) med Zyclara eller Aldara, eller én tube med Picato, per dag.

Følgende doseringer antas:

Item	Value	Source and comment
Zyclara sachets	28	(12) Daily use for 4 weeks in total
Aldara sachets	12	(13) 3 times/week for 4 weeks per cycle
Picato tubes	3	(11) Daily use for three days in total
Zyclara packs per treatment	1	
Aldara packs per treatment cycle	1	
Picato packs per treatment	1	

Følgende priser er brukt i analysene:

Item	Value	Source and comment
Zyclara	1 069 NOK	SLV
Aldara	576 NOK	SLV
Picato	793 NOK	SLV

Prisene er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase. For Zyclara er prisen for en pakning med 28 engangsposer. For Aldara er prisen for en pakning med 12 engangsposer. For Picato er prisen for en pakning med tre tuber.

Helsetjenestekostnader

Følgende bruk av helsetjenester antas:

Item	Value	Source and comment
Initial doctor's visit Zyclara	1	(12)
Follow up visits per Zyclara treatment	1	(12)
Initial doctor's visit Aldara	1	(13)
Follow up visits per Aldara treatment cycle	1	(13)
Initial doctor's visit Picato	1	(11)
Follow up visits per Picato treatment	1	(11)
Doctor's visits per cryosurgery	1	Assumption

Følgende enhetskostnader er brukt i analysen:

Item	Value	Source and comment
Doctor's visit	630 NOK	Normaltariffen (Consultation 3ad) x 2
Cryosurgery	822 NOK	Normaltariffen (Consultation 3ad + Procedure 111) x 2
Doctor's visit including time cost	980 NOK	Normaltariffen (Consultation 3ad) x 2. Time cost for 1.80 hours
Cryosurgery including time cost	1,172 NOK	Normaltariffen (Consultation 3ad + Procedure 111) x 2. Time cost for 1.80 hours

Indirekte kostnader

I tilleggsanalyser er tidskostnader for pasienten inkludert.

Der er det gjort følgende antakelser om tidsbruk:

Item	Time in minutes	Time in hours	Source and comment
Doctor's visit or cryosurgery	20	0.33	Conservative assumption
Travel time	44	0.73	(14)
Total time per visit	108	1.80	20 + 44 x 2 = 108

Følgende enhetskostnader er brukt i analysen:

Item	Value	Source and comment
Average annual salary 2012, incl tax	470,900 NOK	Statistics Norway
Average hourly salary 2012, incl. tax	262 NOK	Assumes 1,800 work hours/year
Average hourly salary 2012, excl. tax	188 NOK	Assume 28 % tax
Average hourly salary 2014, excl. tax	195 NOK	Inflated using CPI

3.2 Resultater

Alle kostnadene er oppgitt i kroner.

Zyclara vs Aldara. Uten tidskostnader

Treatment	Year 1			Year 2			Total	
	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Total cost	Discounted cost
Zyclara	1,069	1,260	753	329	388	232	4,030	3,993
Aldara	1,209	1,953	609	200	350	111	4,432	4,407
Difference	-140	-693	144	129	38	120	-402	-413

Zyclara vs Picato. Uten tidskostnader

Treatment	Year 1			Year 2			Total	
	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Total cost	Discounted cost
Zyclara	1,069	1,260	753	329	388	232	4,030	3,993
Picato	1,000	1,424	750	229	364	195	3,961	3,931
Difference	69	-164	3	100	24	37	69	63

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har utført deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser. Analysene indikerer at resultatene referert i forrige avsnitt er relativt robuste. Tilleggsanalysene der tidskostnader er inkludert, gir noe større fortrinn for Zyclara enn hva hovedanalysene gjør.

Søker har også utført subgruppeanalyser der fordelingen av pasienter på behandlingsflate over og under 25 cm² varieres.

Zyclara vs Aldara. Uten tidskostnader. Subgruppeanalyser

100 % < 25 cm²

Treatment	Year 1			Year 2			Total	
	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Total cost	Discounted cost
Zyclara	1,069	1,260	753	329	388	232	4,030	3,993
Aldara	959	1,680	534	208	364	116	3,860	3,833
Difference	109	-420	219	121	24	116	170	160

100 % > 25 cm²

Treatment	Year 1			Year 2			Total	
	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Total cost	Discounted cost
Zyclara	1,069	1,260	753	329	388	232	4,030	3,993
Aldara	1,918	2,730	824	178	312	99	6,061	6,038
Difference	-850	-1,470	-71	151	76	133	-2,031	-2,045

Zyclara vs Picato. Uten tidskostnader. Subgruppeanalyser

100 % < 25 cm²

Treatment	Year 1			Year 2			Total	
	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Total cost	Discounted cost
Zyclara	1,069	1,260	753	329	388	232	4,030	3,993
Picato	793	1,260	675	249	395	212	3,584	3,552
Difference	275	0	77	80	-7	20	446	442

100 % > 25 cm²

Treatment	Year 1			Year 2			Total	
	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Drugs	Doctor's visits	Cryo	Total cost	Discounted cost
Zyclara	1,069	1,260	753	329	388	232	4,030	3,993
Picato	1,587	1,890	961	173	275	148	5,033	5,010
Difference	-518	-630	-208	156	113	84	-1,003	-1,017

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Pasientene i modellen er over 65 år og har fler enn 10 AK lesjoner som ikke kan behandles med kryoterapi, tilsvarende refusjonsberettiget bruksområde for Aldara. Det er antatt at lesjonene er fordelt på et område opp til 50 cm², og at områdene som er større enn 25 cm² derfor vil behandles i to omganger med hhv Aldara og Picato. Det er ikke klinisk belegg for hvor stor andel av AK pasienter som oppsøker lege med lesjoner i hhv små eller i større hudområder. Modellen tar utgangspunkt i en viss fordeling av store og små områder (26 % større enn 25 cm²). Det er svak evidens for dette (spørreskjema til dermatologer, 14 av 32 svar), svarene var spredt mellom anslag på mellom 10 % og 50 %.

Det er lagt til grunn at Zyclara benyttes i hht godkjent doseringsregime, dvs at hele det affiserte hudområdet (i modellen opp til 50 cm²) behandles i en omgang.

Søker har brukt relevante komparatorer i analysene. I modellen appliseres disse i ett og ett område av maks 25 cm² om gangen.

Ideelt kunne det vært ønskelig med en analyse som tok hensyn til flere utfallsmål på en gang, dvs. komplett respons, partiell respons og tilbakefallsrate. En burde da muligens ha modellert dette som en kostnadseffektanalyse, med kvalitetsjusterte leveår som samlet helseeffekt mål. En slik tilnærming ville imidlertid kunne være unødvendig kompleks og datakrevende i denne saken.

3.4.2 Modellstruktur

Gitt de ovenfor nevnte vurderingene knyttet til utfallsmål, synes modellen å være en relevant forenklet framstilling av behandlingsforløp og hovedfaktorer som påvirker behandlingskostnader. Modellen er muligens konservativ sett fra Zyclara-perspektivet. Dette fordi det knyttes lavere rate for komplett respons og høyere tilbakefallsrate for Zyclara enn for alternativene Aldara og Picato – til tross for at forutsetningen for kostnadsminimeringsanalysen er at alle behandlingene har sammenliknbar effekt.

3.4.3 Effektdata i modellen

Data for komplett respons og tilbakefallsrater er hentet fra de pivotale studiene for Aldara og Zyclara, forøvrig fra litteratur. Fordeling av store vs små behandlingskrevende områder er kun basert på antagelser fra en spørreundersøkelse blant dermatologer. Antagelsen er belyst i sensitivitetsanalyser. Det var stor spredning i svarene, og denne fordelingen er høyst usikker. De kliniske effektdata som er benyttet i modellen synes å være relevante.

3.4.4 Kostnadsdata

Antakelser om dosering av legemidler og antall legebesøk per behandling virker plausible.

3.4.5 Resultater av analysen

Resultatene virker rimelige og relativt robuste. Zyclara kan være kostnadsbesparende sammenliknet med hovedalternativet Aldara ved behandling av flater over 25 cm² idet man da trenger noe færre behandlingsdoser og legebesøk. Sammenliknet med Picato ligger behandlingskostnadene for Zyclara i samme størrelsesorden. Også her kan Zyclara ha en kostnadsfordel ved behandling av flater over 25 cm².

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Sensitivitets- og subgruppeanalysene som søker har utført dekker i hovedsak behovet for slike analyser i denne saken.

3.5 Oppsummering

Etter Legemiddelverkets vurdering har søker dokumentert at Zyclara er kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser ved behandling av større flater.

Antagelsen om lik effekt bygger på et relativt usikkert grunnlag, og Legemiddelverket vurderer det slik at nytten av Zyclara i forhold til Aldara først og fremst kommer til syne ved behandling av større hudområder. Det er også kun store hudområder som er undersøkt i de vedlagte kliniske studiene for Zyclara. Med den usikkerheten som er beheftet med antagelsen om lik effekt (indirekte sammenligning), synes det ikke å være sannsynlighetsovervekt for at Zyclara er kostnadseffektiv behandling i forhold til Aldara for områder som er så små at de kan behandles med Aldara (< 25 cm²). Samme tendens sees også for sammenligningen med Picato.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelforskriften § 14-13 stiller fire faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Denne rapporten skal vurdere Zyclara med tanke på om de fire kriteriene er oppfylt.

Alvorlig sykdom

Aktiniske keratoser er ikke i seg selv en alvorlig sykdom, men Legemiddelverket har vurdert at AK i noen tilfeller kan være en risikofaktor som kan medføre alvorlig sykdom (SCC). Det finnes imidlertid ikke dokumentasjon på effekt av Zyclara (eller andre behandlinger) på utvikling av SCC. Legemiddelverket mener at kostnadseffektiviteten av Zyclara versus Aldara og Picato kan belyses tilstrekkelig ved resultatene basert på fjerning av AK-lesjoner.

Langvarighet

Imiquimod gis som en "kur", men tilstanden som behandles er langvarig. Aktiniske keratoser medfører risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode.

Vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning

Kravet om "vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning" synes oppfylt med hensyn til fjerning av AK lesjoner. Zyclara har dokumentert effekt på fjerning av lesjoner i den aktuelle pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket anser den innsendte analysen som god nok dokumentasjon for at Zyclara har omtrent lik effekt som Aldara ved behandling av AK på hode/ansikt.

Kostnadseffektivitet

Søker har levert kostnadsminimeringsanalyser der behandlingskostnader med imiquimod 3,75 % (Zyclara) sammenlignes med kostnadene for hhv. imiquimod 5 % (Aldara) og

ingenolmebutat gel 0,015 % (Picato). Det antas at effekt og bivirkninger er sammenliknbare – basert på en indirekte analyse av disse legemidlene. Legemiddelverket vurderer at antagelsen om lik effekt bygger på et relativt usikkert grunnlag, men aksepterer dette som forutsetning for analysen.

Legemiddelverket mener at analysen viser at det er sannsynlig at Zyclara er en kostnadseffektiv behandling av aktiniske keratoser på områder som er større enn 25 cm², og at det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt.

4.1.1 Spesialistvilkår

Legemiddelverket mener at preparatet bør ha spesialistvilkår knyttet til forskrivning på blå resept. Vilkår om spesialistforskrivning antas å ivareta legemiddelforskriftens faglige kriterium knyttet til alvorlighet, da hudspesialistene gjør en vurdering av hvilke lesjoner som er behandlingskrevende, og hvilke som kan observeres over tid.

Ved å forbeholde forskrivning til de samme spesialister som i dag benytter imiquimod 5 %, ingenolmebutat 150 µg/g og MAL-PDT, sikrer man at valget mellom behandlingene gjøres på bakgrunn av vurdering av den enkelte pasients behov for og toleranse for behandling.

4.1.2 Vilkår om antall lesjoner

Det er krav om mer enn 10 lesjoner for at sammenligningspreparatet, imiquimod, skal ha forhåndsgodkjent refusjon. Når den helseøkonomiske analysen av Zyclara er basert på en indirekte sammenligning med imiquimod 5 %, og med de svakheter som er påpekt for denne sammenligningen, vil det være nødvendig å stille krav til mer enn 10 behandlingskrevende lesjoner for forhåndsgodkjent refusjon av Zyclara også. Pasienter med få lesjoner som kan behandles med for eksempel kryoterapi, vil derfor ikke kunne få ingenolmebutat eller imiquimod på forhåndsgodkjent refusjon.

4.1.3 Størrelse av behandlingsområdet

Legemiddelverket mener at imiquimod 3,75% (Zyclara) er vist kostnadseffektiv for behandling av AK på større flater, dvs hudområder > 25 cm². Det stilles derfor krav til AK på hudområde større enn 25 cm² for forhåndsgodkjent refusjon av Zyclara. På mindre flater synes Zyclara ikke å være en kostnadseffektiv behandling i forhold til Aldara og Picato.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har anslått virkningene på Folketrygdens legemiddelbudsjett av at Zyclara innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

Søker henviser til Legemiddelverkets refusjonsrapport for Picato (1), og anslår følgende utvikling i antall pasienter som får medikamentell behandling for aktiniske keratoser i Norge:

Year	2015	2016	2017	2018	2019
Number of patients	9,350	10,200	11,050	11,900	12,750

Dersom Zyclara innvilges forhåndsgodkjent refusjon antar søker følgende markedsandeler:

Year	Zyclara	Aldara	Metvix	Solaraze	Picato	Total
2015	2 %	60 %	23 %	3 %	12 %	100 %
2016	15 %	35 %	22 %	3 %	25 %	100 %
2017	20 %	30 %	22 %	3 %	25 %	100 %
2018	20 %	30 %	22 %	3 %	25 %	100 %
2019	20 %	30 %	22 %	3 %	25 %	100 %

Dersom Zyclara ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon, antar søker Zyclara får 2 % av markedet i 2015 og 5 % av markedet i hvert av årene 2016-2019. Aldara tar resten av Zyclara-andelene i tabellen over. Andelene for de andre legemidlene antas forenklet å være de samme som in tabellen over.

Søker anslår de årlige legemiddelkostnadene for hvert legemiddel som følger:

Drug	Cost per pack, incl. VAT (NOK)	Average number of packs consumed per patient and year (from Cost mimization analysis)	Annual cost per patient, incl. VAT (NOK)
Zyclara	1,335.80	1	1,335.80
Aldara	719.40	1.67	1,199.00
Metvix	0	-	0
Solaraze	0	-	0
Picato	991.60	1	991.60

I beregningene gjelder dessuten følgende forutsetninger:

- Kun kostnader i første behandlingsår er inkludert
- Kun kostnader for behandling under 25 cm² ble inkludert. Dette er søkers antakelser og passer ikke med Legemiddelverkets beslutning om å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for bruk kun over 25 cm². Beregningene presentert her vil da være konservative av to grunner:
 - 1) Pasientantallet i beregningene er for høyt. Det er kun en andel av disse pasientene som har behandlingstrengende områder større enn 25 cm².
 - 2) Det brukes kun 1 pakke Zyclara uavhengig om arealet er over eller under 25 cm², mens det brukes flere pakker med Aldara/Picato for å behandle større områder.
- Kostnadene til Metvix og Solaraze er ikke inkludert, da det antas at bruken av disse ikke berøres nevneverdig av at Zyclara innvilges forhåndsgodkjent refusjon..
- Egenandel på 10 % i gjennomsnitt

Dette gir følgende budsjettanslag (tallene er i norske kroner):

	2015	2016	2017	2018	2019
If reimbursement granted					
Zyclara	224,815	1,839,397	2,656,906	2,861,284	3,065,661
Comparators	7,055,069	6,128,109	6,042,582	6,507,396	6,972,210
Total drug cost	7,279,884	7,967,506	8,699,488	9,368,680	10,037,871
If reimbursement not granted					
Zyclara	224,815	613,132	664,227	715,321	766,415
Comparators	7,111,723	7,390,175	8,006,023	8,621,871	9,237,719
Total drug cost	7,336,538	8,003,308	8,670,250	9,337,192	10,004,135
<i>Net budget impact</i>					
Total drug cost	-56,654	-35,802	29,238	31,487	33,737

Budsjettanslagene er usikre og basert på forenklete beregninger. Men Legemiddelverket vurderer det som sannsynlig at budsjettvirkningen i år 5 etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon ikke overskrider bagatellgrensen på 5 millioner kroner.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med imiquimod 3,75 % (Zyclara) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon for behandling av aktiniske keratoser i ansikt og på hodebunn når lesjonene dekker områder større enn 25 cm².

Dokumentet er godkjent elektronisk

Statens legemiddelverk, 24-11-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Saksbehandler

Morten Aaserud

Saksbehandler

Christina Kvalheim

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport. Ingenolmebutat (Picato) til behandling av aktiniske keratoser. 2014.
2. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):265-8. Epub 2007/05/22.
3. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):133-41. Epub 2007/05/16.
4. European Medicines Agency. Assessment report Picato. 2012(Procedure No. EMEA/H/C/002275).
5. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(11):1010-9. Epub 2012/03/16.
6. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Supplementary Appendix to: Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*, Online supplement. 2012;366(11):1010-9. Epub 2012/03/16.
7. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(4):582-90. Epub 2010/02/06.
8. Hanke CW, Swanson N, Bruce S, Berman B, Kulp J, Levy S. Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2011;10(2):165-70. Epub 2011/02/02.
9. European Medicines Agency. CHMP Assessment report Zyclara. EMEA/H/C/002387. 2012.
10. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport. Imiquimod (Aldara) til behandling av aktiniske keratoser. 2010.
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Picato. 2012.
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Zyclara. 2012.
13. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Aldara. 2009.
14. Statistics Norway. World Health Survey. 2004 [2014-03-24]; Available from: <http://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/world-health-survey>.