

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020050915 (LMST)
Sagsnr. 2020050925 (MTN)
Den 20. august 2020

Medicintilskudsnetts indstilling – Tolak

Pierre Fabre Pharma Norden AB har den 4. maj 2020 søgt om generelt tilskud til Tolak.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møder den 23. juni 2020 og den 18. august 2020.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Tolak,
creme med indhold af fluorouracil i styrken 40 mg/g (4%),
(herefter Tolak)

får generelt tilskud.

Godkendt indikation

Tolak er ifølge produktresumeeet¹ godkendt til topikal behandling af ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (Olsen-grad I og II) i ansigtet, på ørerne og/eller i hovedbunden hos voksne.

Dosis

Tolak påsmøres en gang daglig i en mængde, der er tilstrækkelig til at dække hele området med aktinisk keratose (AK) læsioner i ansigtet, og/eller på ørerne og/eller i hovedbunden. Lægemidlet masseres nænsomt og jævnt ind i huden med fingerspidserne.¹

Behandlingsvarighed

Den anbefalede behandlingsvarighed er 4 uger, afhængigt af tolerans. Virkningen kan vurderes cirka 4 uger efter behandlingsophør. Det er op til lægen at træffe beslutning om antallet af gentagne behandlinger med Tolak.¹

Aktinisk keratose

Ifølge Lægehåndbogen² kan AK betragtes som præmaligne forandringer, der primært findes i stratum basale i epidermis og klinisk først ses som små, rødlige forandringer i solskadet hud. Der kommer tiltagende keratinisering, der føles som sandpapir og kan ses i sidelys (Olsen-grad I). Når keratiniseringen bliver direkte synlig, taler man om Olsen-grad II og når keratiniseringen bliver tyk om Olsen-grad III. *Field cancerization* er et klinisk begreb, som beskriver klinisk aktinisk degenereret hud i et hudområde med varierende antal og grader af AK. Der er risiko for gennemvækst til dermis og den præmaligne tilstand er da progredieret til plancellulært karcinom (SCC). Den årlige procentuelle udvikling fra AK til SCC er usikker, men opgørelser angiver konverteringsrater mellem 0,025% og 16% per år for immunkompetente personer.

Dansk Dermatologisk Selskab (DDS)³ angiver, at ca. 80% af AK sidder i solskadede områder på arme, i ansigt og hovedbund, hvor de kan blive ekstremt tykke.

Behandlingsvejledninger

DDS skriver i *Guidelines vedrørende behandling af aktiniske keratoser*³ fra 2014, at AK kan behandles med fysiske, destruktive behandlinger og med farmakologiske, nondestruktive behandlinger. Fysiske behandlingsformer anvendes sædvanligvis direkte mod AK læsioner, såkaldt læsions-rettet behandling, mens topikale farmakologiske behandlinger hyppigst anvendes på større hudområder, såkaldt område-behandling.

DDS skriver endvidere, at område-behandlinger anvendes som udgangspunkt til patienter med multiple AK, *field cancerization* og tidligere carcinom. Det endelige behandlingsvalg bør ifølge DDS afhænge af evidens for behandlingernes effektivitet og bivirkningsprofil, ligesom individuelle faktorer bør tages i betragtning.³

DDS' anbefalinger for udvalgte farmakologiske topikale og fysiske behandlinger af immunkompetente patienter ses i Tabel 1.

Tabel 1. Uddrag af Dansk Dermatologisk Selskabs (DDS) rekommandationer for udvalgte farmakologiske og fysiske behandlinger af immunkompetente patienter med aktinisk keratose³

	Topikale farmakologiske behandlinger				Fysiske behandlinger	
	Diclofenac	Fluorouracil	Imiquimod	Fotodynamisk terapi	Kryoterapi**	Curettage***
Olsen-grad I aktiniske keratose*	●●	●●●	●●●	●●●	●●●	●●
Olsen-grad II og III aktiniske keratose	●	●●	●●	●●●	●●●	●●●
Field cancerization og/eller konfluerende aktiniske keratose	●●	●●●	●●●	●●●	●	●

* Behandling anbefales kun ved >5 AK indenfor et anatomisk område.

** Kryoterapi: frysning med flydende nitrogen.⁵

*** Curettage: Mekanisk skrabning med en skarp curette, kræver ofte loka bedøvelse.²

Rekommandationer: ●●● (stærk rekommandation): De fleste patienter bør modtage interventionen. ●● (svag rekommandation): Patienter får mulighed for interventionen, men beslutningen tages individuelt. ● (ingen rekommandation): Individuel beslutning.

Følgende behandlinger er udeladt, fordi de ikke udgør et relevant sammenligningsgrundlag i denne sag: Topikal behandling med retinoider, fysiske behandlinger; CO₂ laser resurfacing og kemisk peeling, samt systemisk behandling med capecitabin og systemiske retinoider.

Ifølge DDS er der stærk rekommandation for at anvende fluorouracil, imiquimod, fotodynamisk behandling eller kryoterapi ved behandling af Olsen-grad I AK hos immunkompetente patienter. For Olsen-grad II og III AK er der en stærk rekommandation for at anvende fotodynamisk behandling eller fysisk behandling med enten kryoterapi eller curettage, samt en svag rekommandation for at anvende fluorouracil og imiquimod.³

DDS angiver desuden, at synlig lokalisation af AK i fx ansigt, skalp og bryst favoriserer medicinsk behandling med henblik på at undgå depigmentering efter fysiske behandlinger. Ifølge DDS er både kryoterapi og curettage forbundet med risiko for varige depigmenteringer. Yderligere angiver DDS, at fotodynamisk terapi med fordel kan anvendes til patienter med ikke-optimal compliance, hvor behandling varetages af klinikpersonale.³

I Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) nationale rekommandationsliste *Topikal behandling af aktiniske keratose*⁴ fra 2017 rekommanderes diclofenac 3% gel, fluorouracil + salicylsyre 0,5%+10% kutanopløsning, samt imiquimod 3,75% og 5% creme (listet alfabetisk) til behandling af AK i ansigt og hårbund, da lægemidlerne er mere effektive end placebo. IRF angiver desuden for behandling med fluorouracil + salicylsyre 0,5%+10% kutanopløsning og imiquimod 3,75% og 5% creme, at den gavnlige effekt vurderes at overstige bivirkningerne. For behandling med diclofenac 3% gel anbefaler IRF, at man er særligt opmærksom på ba-

lancen mellem effekt og bivirkninger, da studier viser, at en betydelig del af patienter ophører behandling med diclofenac på grund af bivirkninger.

IRF skriver i udgivelsen *Behandling af aktiniske keratoser og almen praksis*⁵ fra 2017, at der ikke er tilstrækkelig evidens for at anbefale et bestemt førstevalgspræparat blandt de topikale lægemidler til behandling af AK, og at behandlingsvalget bør individualiseres på baggrund af patientens alder, køn, forventet restlevetid og komorbiditet (fx psoriasis og bindevævssygdom), pris, bivirkninger og behandlingsvarighed.

IRF skriver, at AK ofte er tilfredsstillende behandlet med curettage eller kryoterapi, men at depigmentering er en hyppig bivirkning ved behandlingerne. Ved multiple prækankoser^a er kryoterapi og curettage ofte utilstrækkelige, idet hele områder kan være præget af prækankroser i forskellige udviklingsstadier. IRF skriver, at nogle patienter dog vil være tilfredse med at få behandlet deres AK ad hoc, som de opstår.

I *Modernisering af specialet dermato-venelogi*⁶ fra 2018, som er udarbejdet af Foreningen af Praktiserende Speciallæger (FAPS) og Regionernes Lønnings- og Takstnævn (RTLN), er angivet, at fotodynamisk terapi med lampelys er indiceret til patienter med AK, hvor anden behandling ikke er vurderet egnet. For fotodynamisk terapi med dagslys er det angivet, at behandlingen er indiceret til patienter med AK i hoved-halsregion. FAPS og RTLN angiver for både fotodynamisk terapi med lampelys og dagslys, at andre behandlingsmetoder bør overvejes inden iværksættelse af behandlingen.

Studier af fluorouracil

Til dokumentation af Tolaks effekt er der udført to fase III studier: HD-FUP3B-048⁷ (studie 1) og HD-FUP3S-049^b (studie 2) samt et længerevarende opfølgingsstudie (HD-FUP4LTS-050)^c baseret på forlængelse af de to førstnævnte studier. Effekten af Tolak er desuden sammenlignet med andre farmakologiske behandlingsalternativer til behandlingen af AK i en netværksmetaanalyse^d.

De to fase III studier er randomiserede kontrollerede multicenterstudier, som inkluderede deltagere med mindst fem synlige AK læsioner i ansigtet, i hovedbunden og/eller på ørerne. I studie 1 blev Tolak 4% creme påført én gang dagligt sammenlignet med fluorouracil 5% creme påført to gange dagligt og placebo. I studie 2 blev Tolak påført én gang dagligt sammenlignet med placebo. Studiernes primære endepunkter er andelen af forsøgsdeltagere med komplet (100%) remission af AK-læsioner efter 4 ugers behandlingsophør. Det sekundære endepunkt var andelen af forsøgsdeltagere med mindst 75% remission af AK læsioner efter 4 ugers behandlingsophør.

Resultaterne fra studie 1⁷ og studie 2^b viser, at Tolak påført én gang dagligt demonstrerer statistisk signifikant superioritet i forhold til placebo ($p < 0,001$). I studie 1 kunne Tolak 4% creme påført en gang dagligt ikke påvise non-inferioritet sammenlignet med fluorouracil 5% creme påført to gange dagligt i forhold til komplet remission af AK læsioner, men viste non-inferioritet for 75% remission af AK læsioner.

I det længerevarende opfølgingsstudie^c blev deltagere fra studie 1 og 2 fulgt i forhold til tilbagevendende AK læsioner. Efter 12 måneder var 83 personer (45%) fortsat uden AK-læsioner efter behandling med Tolak. Recidiv forekom hos 101 personer (55%).

[REDACTED]

^a Ikke-invasive AK læsioner, der ubehandlet besidder et potentiale for udvikling af invasiv sygdom.

^b HD-FUP3S-49-studiet er gennemgået i ansøgerens ansøgning.

^c HD-FUP4LTS-050-studiet er gennemgået i ansøgerens ansøgning.

[REDACTED]

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Tolak 4% creme 20 g er [REDACTED]

Der findes aktuelt flere topikale lægemidler til behandling af AK (se Tabel 2). Vi forudsætter, at pakningsprisen for Actikerall, Aldara, Solaraze, Tolak og Zyclara svarer til behandlingsprisen.

Tabel 2. Topikale lægemidler til behandling af aktinisk keratose

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris (kr.)* [pakning]
Diclofenac 3% gel (Solaraze)	Behandling af aktinisk keratose	Ikke generelt tilskud	601,00 [100 g]
Fluorouracil 4% creme (Tolak)	Topikal behandling af ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (Olsen-grad I og II) i ansigtet, på ørerne og/eller i hovedbunden hos voksne.	-	[REDACTED] [20 g]
Fluorouracil+salicylsyre 0,5%+10% kutanopløsning (Actikerall)	Topikal behandling af let palpabel og/eller moderat tyk hyperkeratotisk aktinisk keratose (Olsen-grad I/II) hos immunkompetente voksne patienter	Klausuleret tilskud**	464,35 [25 ml]
Imiquimod 3,75% creme (Zyclara)	Topikal behandling af klinisk typiske, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske synlige eller palpable aktiniske keratoser (AK'er) i hele ansigtet eller skallede hovedbund hos immunkompetente voksne, hvor andre topikale behandlingsmuligheder er kontraindiceret eller mindre egnede	Klausuleret tilskud**	777,00 [28 breve]
Imiquimod 5% creme (Aldara)	Topikal behandling af bl.a. klinisk typiske, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske aktiniske keratoser (AK'er) i ansigt eller hovedbund hos raske voksne patienter med normal immunstatus, når størrelsen af læsionerne eller antallet begrænser effekt og/eller mulig anvendelse af kryoterapi, og andre lokale behandlingsalternativer er kontraindicerede eller mindre velegnede.	Klausuleret tilskud***	227,00 [12 breve] 820,00 [24 breve]
Fotodynamisk terapi			
5-aminolevulinsyre 78% gel (Ameluz)	Behandling af bl.a. aktinisk keratose af let til moderat sværhedsgrad (Olsen grad 1 til 2) og større områder med aktiniske keratoser og solskadet hud, såkaldt field cancerization hos voksne.	Ikke generelt tilskud	1525,30 [2 g]
Methylaminolevulinat 16% creme (Metvix)	Behandling af bl.a. tynde eller ikke-hyperkeratotiske og ikke-pigmenterede aktiniske keratoser i ansigtet og hovedbunden, når andre former for terapi betragtes som mindre egnede.	Ikke generelt tilskud	1785,55 [2 g]

* Tilskudspris i takstperioden 10. august 2020 til 23. august 2020.

** Tilskudsklausul: "Patienter med aktiniske keratoser, hvor fysisk behandling og/eller photodynamisk terapi ikke er det mest velegnede behandlingsvalg".

*** Tilskudsklausul: "Patienter med aktiniske keratoser, basalcelle karcinom eller planocellulært karcinom, hvor fysisk behandling og/eller photodynamisk terapi ikke er det mest velegnede behandlingsvalg".

Fluorouracil 5% creme er aktuelt ikke markedsført i Danmark, og skaffes via udleveringstilladelse (Efudix). I 2019 fik 253 personer bevilget enkelttilskud til Efudix.

Behandling med fotodynamisk terapi kan ifølge IRF⁵ ikke gennemføres i almen praksis og foretages i de fleste tilfælde i speciallægepraksis, men også på sygehuse, jævnfør ydelse 2116 (fotodynamisk terapi med lampe) og 2117 (fotodynamisk terapi med dagslys) i regionernes rammeaftale.⁶

Ameluz og Metvix sælges ikke på recept, men udleveres til speciallægepraksis og sygehuse, som anvender lægemidlerne i forbindelse med fotodynamisk terapi. Af den aktuelle overenskomst⁸ fra 2018 fremgår, at

ydeshonoraret for fotodynamisk terapi med lampe er 1.848,09 kr. og for fotodynamisk terapi med dagslys er 1.607,84 kr. Ydeshonoraret for kryoterapi eller curettage er 115,60 kr. per behandling.^{8,9} Behandlingsprisen for Tolak er meget lavere end omkostningerne ved fotodynamisk terapi og højere end omkostningerne ved kryoterapi og curettage.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Tolak får generelt tilskud.

Vi begrundet vores indstilling med, at Tolak har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at Tolak er godkendt til topikal behandling af ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (Olsen-grad I og II) i ansigtet, på ørerne og/eller i hovedbunden hos voksne og har vist effekt på denne patientgruppe. Effektdokumentationen stammer fra randomiserede studier^{7,e}. Derudover lægger vi vægt på, at DDS³ rekommanderer fluorouracil til behandling af Olsen-grad I og II AK, samt *field cancerization* og/eller konfluerende AK hos immunkompetente patienter omend DDS' rekommandation for behandling af AK II er svagere end for visse andre behandlingsalternativer.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen på [REDACTED] for Tolak står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når vi stiller Tolak overfor fluorouracil + salicylsyre (Actikerall), imiquimod (Aldara og Zyclara) og fotodynamisk terapi.

Vi vurderer, at fluorouracil + salicylsyre (Actikerall) og imiquimod (Aldara og Zyclara) er relevante farmakologiske behandlingsalternativer til Tolak. DDS³ har ligeværdige rekommandationer for disse lægemidler. DDS har en stærk rekommandation for behandling med fluorouracil og imiquimod af Olsen-grad I AK hos immunkompetente patienter, og en svag rekommandation for behandling af Olsen-grad II AK.

IRF⁵ angiver, at der ikke er tilstrækkelig evidens for at anbefale et bestemt førstevalgspræparat blandt de topikale lægemidler til behandling af AK, men at behandlingsvalget bør individualiseres på baggrund af patientens alder, køn, forventet restlevetid og komorbiditet (fx psoriasis og bindevævssygdom), pris, bivirkninger og behandlingsvarighed.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at behandlingsprisen for Tolak er på niveau med behandlingsprisen for disse farmakologiske behandlingsalternativer.

Vi vurderer, at fotodynamisk terapi også er et relevant behandlingsalternativ til Tolak. DDS³ rekommanderer Tolak og fotodynamisk terapi ligeværdigt til behandling af Olsen-grad I AK, og DDS har desuden en stærkere rekommandation af fotodynamisk terapi til behandling af AK II. Behandlingsomkostninger ved fotodynamisk terapi er væsentlige højere end behandlingsprisen for Tolak. Vi vurderer på denne baggrund, at prisen for Tolak står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi sammenlignet med fotodynamisk terapi. Vi noterer os i den forbindelse, at FAPS og RTLN⁶ i *Modernisering af specialet Dermato-venerologi* fra 2018 på grund af omkostningerne anfører, at andre behandlingsmetoder bør overvejes før iværksættelse af fotodynamisk terapi. Vi vurderer, at den af os anbefalede tilskudsstatus for Tolak understøtter denne anbefaling.

Vi finder ikke, at topikal diclofenac er et relevant behandlingsalternativ, da diclofenac ifølge DDS³ har en svagere rekommandation for behandling af Olsen-grad I, II og III AK end Tolak og de øvrige relevante farmakologiske behandlingsalternativer. Herudover anbefaler IRF⁴ at være opmærksom på balancen mellem bivirkninger og effekt ved behandling med diclofenac, da en betydelig del af patienter ophører med behandling med diclofenac grundet bivirkninger.

Vi finder heller ikke, at fysisk behandling med kryoterapi og curettage er relevante behandlingsalternativer til Tolak. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at DDS³ skriver, at kryoterapi og curettage er forbundet med

^e Studierne HD-FUP3S-49 og HD-FUP4LTS-050 er gennemgået i ansøgerens ansøgning.

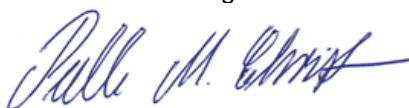
risiko for depigmentering og, at DDS vurderer, at dette forhold favoriserer de topikale lægemidler ved behandling af AK i ansigt og hovedbund. For langt hovedparten af de patienter, som Tolak er godkendt til behandling af, vil fysisk behandling efter vores vurdering derfor ikke være et reelt behandlingsalternativ.

Vi finder på denne baggrund, at Tolak har en sikker og værdifuld effekt og at prisen på Tolak står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Tolak, som betyder, at lægemidlet ikke kan have generelt tilskud.

Hvis Lægemiddelstyrelsen følger vores indstilling, anbefaler vi, at Lægemiddelstyrelsen overvejer at genoptage spørgsmålet om, hvorvidt tilskudsstatus for flououracil+salicylsyre 0,5%+10% kutanopløsning, samt imiquimod 3,75% og 5% creme bør ændres.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

¹ Produktresume for Tolak. 25. oktober 2019. Publiceret 28. oktober 2019. Besøgt 14. juli 2020. Tilgængelig fra

http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FT%252FTolak%252C%252520creme%25252040%252520mg-g.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=c3eb730ae1ab623af1482f4e06820a69&entity_type=productresume&q=Tolak&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

² Aktinisk keratose. Lægehåndbogen. Opdateret 5. september 2018. Besøgt 14. juli 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/skaellende-hudlidelser/aktinisk-keratose/>

³ Guidelines vedrørende behandling af aktiniske keratoser. Dansk Dermatologisk Selskab. 22. september 2014. Besøgt 14. juli 2020. Tilgængelig fra: http://dds.nu/wp-content/uploads/2014/09/2014_DDS-guidelines-AK_Godkendt_2014-09-28.pdf

⁴ Institut for Rationel Farmakoterapi. Topikal behandling af aktiniske keratoser. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen. 3. oktober 2017. Besøgt 14. juli 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Aktiniske-keratoser/Baggrundsnotat.ashx?la=da&hash=6C58BA183976B6763967C3E98749B1B9F6369585>

⁵ Lorentzen H. Behandling af aktiniske keratoser og almen praksis. Opdateret 18. Oktober 2017. Besøgt 14. Juli 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/rationel-farmakoterapi-8-2017/behandling-af-aktiniske-keratoser-og-almen-praksis>

⁶ Modernisering af specialet Dermato-venerologi. Regionernes lønnings- og takstnævn. Danske Regioner. Revideret 1. april 2018. Besøgt 14. juli 2020. Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/10937/modernisering-af-specialet-dermato-venerologi-revideret-1-april-2018.pdf>

⁷ Dohil MA. Efficacy, Safety, and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Cream Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. J Drugs Dermatol. 2016 Okt 1;15(10):1218-1224.

⁸ Forening af speciallæger. Overenskomst om speciallægehjælp mellem Foreningen af Speciallæger (FAS) og Regionernes Lønnings- og Takstnævn (RLTN). 1. april 2018. 2. udgave. Besøgt 15. juli 2020. Tilgængelig fra: https://www.laeger.dk/sites/default/files/faps_ok18_endelig.pdf

⁹ Bo Lasthein Andersen. Hvordan bruges ydelserne i speciallægepraksis korrekt. 2013. Besøgt 16. juli 2020. Tilgængelig fra: <http://dds.nu/wp-content/uploads/2013/10/Hvordan-bruges-ydelserne-i-special%C3%A6gepraksis-korrekt.pdf>