

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2022022156 (LMST)
Sagsnr. 2022023044 (MTN)
Den 21. marts 2022

Medicintilskudsnetts indstilling – Wyzora

Almirall ApS har den 11. februar 2022 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Wyzora.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 28. februar 2022.

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

Wyzora,
creme, med indhold af calcipotriol og betamethason i styrkerne 50 µg/g og 0,5 mg/g
(herefter Wyzora)

får generelt tilskud.

Godkendt indikation og udlevering

Wyzora er indiceret til topikal behandling af mild til moderat psoriasis vulgaris, inklusive psoriasis i hovedbunden, hos voksne.¹

Wyzora er placeret i udleveringsgruppe B. Wyzora fik markedsføringstilladelse den 29. september 2021 og forventes markedsført i Danmark fra 30. maj 2022.

Anbefalet dosis og anvendelse

Den anbefalede dosering er en gang dagligt i op til 8 uger.¹

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen

Det fremgår af Lægehåndbogen², at lokalbehandling af psoriasis er tilstrækkelig hos de fleste og behandlingen bestemmes ud fra psoriasistype. Der anbefales som regel behandling med calcipotriol frem for lokale kortikosteroider, da der er færre bivirkninger forbundet med behandling med calcipotriol. Effekten af calcipotriol og kortikosteroider er omtrent lige god, men en kombination synes at have additiv effekt sammenlignet med indholdsstofferne givet hver for sig, hvor effekten også ses hurtigere og giver færre bivirkninger. Kortikosteroider kan være det bedste valg på små hudområder eller ved hudirritation af calcipotriol. Ved psoriasis

riasis i hårbunden behandles som regel med gruppe II-IV steroid, afhængig af sværhedsgraden af forandringerne i hårbunden. Der kan ved moderate gener forsøges med skælshampoo i starten.

Sundhedsstyrelsen

I den nationale kliniske retningslinje (NKR) fra Sundhedsstyrelsen (SST) for psoriasis³, fremgår det, at det er god praksis enten at skifte til anden relevant evidensbaseret topikal behandling eller henvise patienten til dermatologisk speciallæge, såfremt der ikke ses effekt efter 28 dages relevant topikal behandling. Ved god effekt tilrådes vedligeholdelsesbehandling to gange ugentligt. Den relevante evidensbaserede topikale behandling til hovedbunden bør være den samme, som til krop og ekstremiteter, blot i andre relevante formuleringer.

Dansk Dermatologisk Selskab

Det fremgår af Dansk Dermatologisk Selskabs (DDS) pjece om psoriasis⁴, at behandlingen tilpasses den enkelte patients behov og at forskellige behandlinger kan gives på forskellige tidspunkter. DDS angiver, at en stor del af patienter med psoriasis behandles med steroid cremer, hvor de stærkeste virker hurtigt. For calcipotriol angiver DDS, at lægemiddelstoffet har nogen effekt på psoriasis og at det ofte anvendes i kombination med steroid creme, hvilket til sammen er mere effektivt end hvert stof for sig. Behandling med kombinationen er velegnet til mange patienter.

Studier af Wynzora

Hovedformålet med det kliniske program for Wynzora var at vise non-inferioritet i effekt i forhold til allerede markedsførte lægemidler med indhold af calcipotriol og betamethason i samme styrker.

MC2-01-C7^a

Et randomiseret, investigator-blindet, multicenter, vehikel- og komparator kontrolleret fase III studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af Wynzora sammenlignet med Daivobet gel hos patienter med mild til moderat psoriasis vulgaris (samlet patientgruppe = 490).

Studiet viste, at forbruget af lægemiddel i løbet af de 8 uger var forskelligt i de tre grupper, hvor der gennemsnitligt blev brugt mindre gel sammenlignet med creme. Studiet viste en forbedring af den procentvise ændring i *Modified Psoriasis Area Severity Index* (mPASI) for både Wynzora og Daivobet sammenlignet med vehikel og non-inferioritet af Wynzora i forhold til Daivobet.

For de sekundære endepunkter viste både Wynzora og Daivobet forbedring vurderet ud fra *Physician's Global Assessment* sammenlignet med vehikel efter 8 ugers behandling. Wynzora og Daivobet var sammenlignelige i effekt. Der sås videre en forbedring i bekvemmelighed ved behandlingen med Wynzora sammenlignet med Daivobet. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem Wynzora og Daivobet i andelen af patienter, der opnåede mindst 75% reduktion i PASI score på kroppen og behandlingssucces i hovedbunden efter 8 ugers behandling.

Indirekte sammenligning af Wynzora og Enstilar^{5,6,7 b,c}

En indirekte sammenligningsanalyse ved brug af Buchers metode, har vist, at der er sammenlignelig effekt af Wynzora og Enstilar på behandlingssucces efter 1, 4 og 6 uger og en statistisk signifikant bedre effekt af Enstilar sammenlignet med Wynzora efter 8 ugers behandling. Wynzora og Enstilar fandtes ligeværdige ved behandling i henholdsvis 8 og 4 uger, som rekommanderet i produktresuméerne. Analysen viste en statistisk

^a Overview and list of questions. RMS Day 210 Final Assessment report. Decentralised Procedure. Almirall ApS.

^b Indirect comparison between Wynzora® and Enstilar® - comparing PGA treatment success, PASI75 response and overall treatment satisfaction. MC2 therapeutics, Incentives. Almirall ApS.

^c Reich A, Selner J, Galván J, Trebbien P, Danø A et al. Quality and treatment satisfaction: an indirect comparison of calcipotriol and betamethasone dipropionate cream versus foam in the treatment of psoriasis vulgaris. EADV poster. Almirall ApS.

signifikant højere behandlingstilfredshed blandt deltagerne efter 1 uges behandling med Wynzora. Wynzora blev bedømt til at være lettere at applicere, være mere fugtgivende og huden følte mindre fedtet efter applikation. Ved sammenligning af forbedring i *Dermatology Life Quality Index* efter rekommanderet behandlingsvarighed på 4 uger for Enstilar og 8 uger for Wynzora, sås en trend i Wynzoras favør, men der var ingen forskel ved sammenligning efter behandling med begge lægemidler i henholdsvis 4 og 8 ugers behandling.

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Wynzora er 8,64 kr. per gram.

Behandlingsprisen for andre topikale præparater med indhold af calcipotriol og betamethason til behandling af psoriasis er 5,78-9,90 kr. per gram.

Oplysninger om disse andre topikale præparater fremgår af Bilag A.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Wynzora får generelt tilskud.

Vi begrundet vores indstilling med, at Wynzora har en sikker og værdifuld effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Wynzora er godkendt til topikal behandling af mild til moderat psoriasis vulgaris, inklusive psoriasis i hovedbunden¹, hos voksne, og at effektdokumentationen, som stammer fra randomiserede studier^{1,a}, viser en effekt i forhold til vehikel og non-inferioritet sammenlignet med allerede markedsførte lægemidler med indhold af calcipotriol og betamethason i samme styrker.

Vi lægger endvidere vægt på, at det fremgår af Lægehåndbogen² om *psoriasis* (2020), at effekten af calcipotriol og kortikosteroider er omtrent lige god, men en kombination har additiv effekt sammenlignet med enkeltlægemiddelstofferne. Vi lægger endvidere vægt på, at DDS⁴ anfører i deres pjece om psoriasis, at behandling med calcipotriol og steroid i kombination er velegnet til mange patienter, og at lægemiddelstoffer i kombination er mere effektivt end som enkeltlægemiddelstoffer.

Vi vurderer på baggrund af ovenstående, at Wynzora kan indplaceres i behandlingsalgoritmen sammen med de andre markedsførte lægemidler med indhold af calcipotriol og betamethasons.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at prisen for Wynzora på 8,64 kr. per gram ligger indenfor prisspændet for behandling med andre topikale lægemidler med indhold af calcipotriol og betamethason som har generelt tilskud.

Vi er opmærksomme på, at det af produktresuméet for Wynzora¹ fremgår, at lægemidlet kan anvendes i op til 8 uger, mens det for de øvrige lægemidler^{8,9,10} fremgår, at de kan anvendes i op til 4 uger eller i 4-8 uger. Vi vurderer, at forskellen på 4 til 8 uger i den anførte behandlingsvarighed i produktresuméerne, ikke medfører, at lægemidlerne i praksis vil blive anvendt forskelligt og dermed ikke medfører forskelle i de reelle behandlingspriser. Vi har desuden noteret os, at der i studiet MC2-01-C7^a blev set et gennemsnitligt større forbrug af Wynzora i forhold til forbruget af Daivobet gel. Vi vurderer, at eftersom det kun er set i et enkeltstående studie, og der ikke er studier, der belyser, om det også gælder i forhold til de øvrige formuleringer kan dette forhold ikke konkluderes at medføre, at der generelt i den kliniske hverdag vil være et større forbrug af creme end øvrige formuleringer til samme patient. Dette forhold ændrer derfor ikke vores samlede vurdering af, at den reelle behandlingspris for Wynzora ligger indenfor prisspændet for behandling med andre topikale lægemidler med indhold af calcipotriol og betamethason.

Vi bemærker, at det ville have været hensigtsmæssigt, hvis Wynzora også blev markedsført i en mindre pakningsstørrelse til brug ved opstart og afprøvning af behandlingen. Dette ville kunne mindske medicinspild i de tilfælde, hvor behandlingen afbrydes efter kort tid.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Wynzora. Lægemedelstyrelsen. 1. december 2021. Offentliggjort 6. december 2021. Besøgt 15. februar 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FW%252FWynzora%252C%252520creme%25252050%252520mikrog-g%25252b0%252C5%252520mg-g.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=288bbde116c822946ac058f03b653513&entity_type=productresume&q=wynzora&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Psoriasis. Lægehåndbogen. Opdateret 10. marts 2020. Besøgt 15. februar 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/skaellende-hudlidelser/psoriasis/>
- ³ NKR: Psoriasis. Sundhedsstyrelsen. 16. marts 2016. Opdateret: 2019. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/nkr-psoriasis>
- ⁴ Hudlægen informerer om Psoriasis. Dansk Dermatologisk Selskab. Januar 2019. Tilgængelig fra: https://dds.nu/wp-content/uploads/2019/05/Hudl%C3%A6gen-informerer-om-psoriasis_090419_RB-2.pdf
- ⁵ Pinter A, Green LJ, Selmer J, Praestegaard M, Gold LS, Augustin M; trial investigator group. A pooled analysis of randomized, controlled, phase 3 trials investigating the efficacy and safety of a novel, fixed dose calcipotriene and betamethasone dipropionate cream for the topical treatment of plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Feb;36(2):228-236.
- ⁶ Hong CH, Papp KA, Lophaven KW, Skallerup P, Philipp S. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: randomized phase IIIb PSO-INSIGHTFUL study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Nov;31(11):1876-1883.
- ⁷ Paul C, Stein Gold L, Cambazard F, Kalb RE, Lowson D et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2017;31(1):119–26.
- ⁸ Produktresumé for Calcipotriol-Betamethason 2care4. Lægemedelstyrelsen. 9. september 2019. Offentliggjort 17. september 2019. Besøgt 18. marts 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FC%252FCalcipotriol-Betamethason%2525202care4%252520%2525282care4%252529%252C%252520salve%25252050%252520mikrogram-g%25252b0%252C5%252520mg-g.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=56d315e2016c99f15220e23ba69d0e13&entity_type=productresume&q=CALCIPOTRIOL&rank=2&type=&utf8=%E2%9C%93
- ⁹ Produktresumé for Daivobet. Lægemedelstyrelsen. 5. november 2019. Offentliggjort 11. november 2019. Besøgt 18. marts 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FD%252FDaivobet%252C%252520gel%25252050%252520mikrog-g%25252b0%252C5%252520mg-g.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=4c2c78247858309f3d27bd6f6ae596e1&entity_type=productresume&q=daivobet&rank=5&type=&utf8=%E2%9C%93
- ¹⁰ Produktresumé for Enstilar. Lægemedelstyrelsen. 19. februar 2021. Offentliggjort 22. februar 2021. Besøgt 18. marts 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FE%252FEnstilar%252C%252520kutanskum%25252050%252520mikrogram-g%25252b0%252C5%252520mg-g.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=f6840088065efab3ff3eb7f0a00872fa&entity_type=productresume&q=enstilar&rank=3&type=&utf8=%E2%9C%93

Prisoversigt for Wynzora
Priser per 7. februar 2022

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per gram (kr.)
Calcipotriol og betamethason, creme (Wynzora)	D05AX52	Topikal behandling af mild til moderat psoriasis vulgaris, inklusive psoriasis i hovedbunden, hos voksne.	-	B	50 µg/g + 0,5 mg/g	60 g	518,30	1 gang daglig i op til 8 uger	8,64
Calcipotriol og betamethason, salve (Fx Calcipotriol/Betamethason "2Care4")	D05AX52	Topikal behandling af voksne med stabil plaque psoriasis vulgaris, der findes egnet til lokal behandling.	Generelt tilskud	B	50 µg/g + 0,5 mg/g	30 g	248,10	1 gang daglig i op til 4 uger	8,27
						60 g	346,65		5,78
						120 g	750,00		6,25
Calcipotriol og betamethason, gel (Fx Daivobet)	D05AX52	Topikal behandling af voksne med psoriasis i hårbunden. Topikal behandling af mild til moderat plaque psoriasis på resten af kroppen hos voksne.	Generelt tilskud	B	50 µg/g + 0,5 mg/g	30 g	296,85	1 gang daglig i 4-8 uger	9,90
						60 g	481,00		8,02
						120 g	887,15		7,39
Calcipotriol og betamethason, kutanskum (Fx Enstilar)	D05AX52	Topikal behandling af psoriasis vulgaris hos voksne.	Generelt tilskud	B	50 µg/g + 0,5 mg/g	60 g	494,00	1 gang daglig i op til 4 uger	8,23
						120 g	1182,70		9,86

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Dosis ifølge produktresumé.