

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2021041761 (LMST)
Sagsnr. 2021043389 (MTN)
Den 8. juni 2021

Medicintilskudsnetts indstilling – Alitretinoin ”Orifarm”

Orifarm Generics A/S har den 15. april 2021 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Alitretinoin ”Orifarm”.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 18. maj 2021.

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

Alitretinoin ”Orifarm”,
bløde kapsler, der indeholder alitretinoin i styrkerne 10 mg og 30 mg
(herefter ”Alitretinoin ”Orifarm”)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Godkendt indikation

Alitretinoin ”Orifarm” er ifølge produktresumeeet¹ indiceret til brug hos voksne, som har svær kronisk håndeksem, der ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider.

Patienter, hvor eksemen overvejende har hyperkeratotisk karakter, vil formentlig få en bedre effekt af behandlingen end patienter, hvor eksemen overvejende har pompholyx karakter.¹

Alitretinoin ”Orifarm” kan udskrives af sygehuslæger og speciallæger i dermatologi.¹

Anbefalet dosis

Den anbefalede startdosis er ifølge produktresumeeet¹ 30 mg en gang per dag. En daglig dosis på 10 mg kan overvejes hos patienter, som oplever uacceptable bivirkninger på 30 mg dagligt.

Behandlingsvarighed kan være 12 til 24 uger afhængig af respons, men bør ikke overstige 30 dage hos kvinder i den fødedygtige alder, idet alitretinoin er teratogent. Det anbefales at seponere behandlingen hos patienter, som har eksemfri eller næsten eksemfrie hænder i løbet af 24 uger eller patienter som fortsat har alvorlige udbrud af eksem efter de første 12 ugers behandling.¹

Alitretinoin ”Orifarm” bør kun ordineres af hudlæger eller læger, som har erfaring med anvendelse af systemiske retinoider, samt fuld forståelse for de risici, der er forbundet med systemisk retinoid behandling og de krav, der stilles til monitorering.¹

Behandlingsvejledninger

Dansk Dermatologisk Selskab

I behandlingsvejledningen *Håndeksem Operationelle retningslinier for udredning og behandling*² fra 2009 angives, at behandlingen af håndeksem skal målrettes den enkelte patient og at lokalsteroid er førstevalgsbehandling. Ved svær håndeksem og utilstrækkelig effekt af Gruppe III-IV lokalsteroid i 1-2 måneder anbefales (i ikke-prioriteret rækkefølge):

- Gruppe III-IV lokalsteroid under okklusion i 2 uger, derefter uden okklusion.
- Tjære, lys (UVB, PUVA) eller anden strålebehandling.
- Systemisk behandling:
 - Acitretin
 - Alitretinoin
 - Azathioprin
 - Ciclosporin
 - Methotrexat
 - Mycophenolsyre
 - Steroider

Nogle systemiske behandlinger kan kombineres indbyrdes og med intermitterende gruppe III-IV lokalsteroid og/eller tacrolimus/pimecrolimus. Alle behandlinger kombineres med fugtighedscreme.²

Sundhedsstyrelsen

I Sundhedsstyrelsens *Nationale Kliniske Retningslinje for behandling af håndeksem*³ fra 2016 er der en svag anbefaling om, at man bør overveje at tilbyde alitretinoin 30 mg dagligt til patienter med moderat til svær kronisk håndeksem, som ikke responderer på potent lokalsteroid. Arbejdsgruppen gør opmærksom på, de alene har evalueret alitretinoin, fordi det er det eneste lægemiddel, der er godkendt til behandling af svær håndeksem, men arbejdsgruppen angiver, at der i klinisk praksis anvendes en række andre systemiske behandlinger off-label.³

European Society of Contact Dermatitis

Ifølge European Society of Contact Dermatitis' behandlingsvejledning *Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema*⁴ fra 2015 anbefales topikale kortikosteroider som førstevalgsbehandling. Selskabet finder stærk evidens for alitretinoin til behandling af patienter med svær kronisk håndeksem og anbefaler lægemidlet som 2. valg. For andre systemiske off-label behandlinger findes en moderat evidens for behandling med ciclosporin, lav evidens for behandling med acitretin, ingen evidens for behandling med azathioprin og ingen evidens for behandling med methotrexat. Systemisk kortikosteroid anbefales ikke til kronisk brug på grund af bivirkninger. Ifølge selskabet mangler der generelt randomiserede studier omhandlende andre systemiske behandlinger og head-to-head studier.⁴

Effekt af Alitretinoin "Orifarm"

Ansøger henviser i sin ansøgning til flere kliniske studier^{5,6,7,8} og et Cochrane review⁹.

Ruzicka et al. 2004⁵

Et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret multicenter studie, som undersøgte effekten af oral alitretinoin i doserne 10 mg, 20 mg og 40 mg en gang dagligt sammenlignet med placebo hos 319 patienter med moderat eller svær refraktær kronisk håndeksem i 12 uger.

Det primære endepunkt, ændring i Physician Global Assessment score for sværhedsgraden af håndeksem, viste, at behandling med alitretinoin medførte en signifikant og dosisafhængig forbedring med respons hos op til 53% af patienterne og med op til 70% gennemsnitsreduktion af sygdomssymptomer.

Ruzicka et al. 2008⁶

Et dobbeltblindet, randomiseret, multicenter studie, som undersøgte effekten af oral alitretinoin i styrken 30 mg dagligt eller 10 mg dagligt sammenlignet med placebo i 24 uger hos 1.032 patienter med kronisk refraktært håndeksem. Patienterne havde haft eksem i minimum 6 måneder, som var refraktært på behandling med lokal steroidbehandling.

Det primære endepunkt, ændring i Physician Global Assessment score for sværhedsgraden af håndeksem, viste et helt eller næsten ophævet håndeksem hos 48% i behandling med alitretinoin 30 mg, 28% med alitretinoin 10 mg og 17% i placebo-gruppen.

Bissonnette et al 2010⁷

Et randomiseret dobbelt-blindet placebo-kontrolleret studie, som undersøgte effekten af genbehandling med alitretinoin efter relaps af håndeksem hos 117 patienter med håndeksem. Patienterne blev randomiseret til enten genbehandling med alitretinoin 10 mg eller 30 mg eller placebo en gang dagligt i 12-24 uger.

Det primære endepunkt, andelen af patienter med respons vurderet ud fra Physician Global Assessment score for sværhedsgraden af håndeksem, viste respons hos 80% i behandling med alitretinoin 30 mg sammenlignet med 8% i placebo-gruppen. For patienter i behandling med alitretinoin 10 mg var responsraten 48% sammenlignet med 10% i placebo-gruppen.

Fowler et al. 2014⁸

Et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase III studie, som undersøgte effekten af alitretinoin 30 mg dagligt sammenlignet med placebo i 24 uger hos 596 patienter med svær kronisk håndeksem refraktær for potente topikale kortikosteroider.

Det primære endepunkt, andelen af patienter med respons vurderet ud fra Physician Global Assessment score, viste respons hos 40% i alitretinoin-gruppen og 15% i placebo-gruppen ($p < 0.001$).

Cochrane review

Cochrane reviewet *Interventions for hand eczema*⁹ fra 2019 undersøgte effekten af topikal og systemisk behandling af håndeksem hos børn og voksne. Reviewet inkluderer studierne af Ruzicka et al. 2004⁵, Ruzicka et al. 2008⁶, Bissonnette et al 2010⁷ og Fowler et al 2014⁸. Forfatterne konkluderer, at alitretinoin er mere effektivt end placebo til at kontrollere håndeksemsymptomer, men at sammenligningen med og vurderingen af en eventuel fordel i forhold til andre behandlinger mangler.

Sundhedsøkonomisk analyse af Alitretinoin "Orifarm"

Ansøger har medsendt en sundhedsøkonomisk analyse^a, der bygger på resultaterne fra studiet af Ruzicka et al. 2008⁶ og studiet af Bissonnette et al 2010⁷. [REDACTED]

^a Den sundhedsøkonomiske analyse er beskrevet i ansøgningen.

Medicintilskudsnet

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Alitretinoin "Orifarm" er 126,77 kr. (30 mg) eller 128,10 kr. (10 mg) per daglig dosis.

I Tabel 1 ses oplysninger for systemiske lægemidler, der anvendes til behandling af svær kronisk håndeksem.

Tabel 1. Oversigt over perorale systemiske lægemidler, der kan anvende til behandling af svær kronisk håndeksem.

Lægemiddel	Indikation	Tilskudsstatus	Udlevering	Pris per daglig dosis (kr.)*
Retinoider (ATC-koder D05BB02 og D11AH04)				
Alitretinoin "Orifarm" bløde kapsler, 10 mg og 30 mg (alitretinoin)	Voksne, som har svær kronisk håndeksem, der ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider	ingen	NBS Dermatologi	126,77 (30 mg) 128,10 (10 mg)
Toctino bløde kapsler, 10 mg og 30 mg (alitretinoin)				130,10 (10 mg eller 30 mg)
Acitretin hårde kapsler, 10 mg og 25 mg (fx Neotigason)	Off-label	Generelt tilskud	NBS Dermatovenerologi	10,05-11,68 (30 mg) 8,10-17,24 (25-50 mg)
Glucokortikoider (H02AB)				
Prednisolon tabletter, 5 mg (fx Prednisolon "DAK")	Off-label	Generelt tilskud	B	1,22-6,15 (10 mg)
Prednison tabletter, 5 mg (Prednison "DAK")				1,85 (10 mg)
Selektive immunsuppressiva (L04AA)				
Mycophenolsyre tabletter/kapsler, 250 mg og 500 mg (fx Myfenax)	Off-label	Generelt tilskud	NBS Gastroent.+ hepato., Kardiolo	19,71-32,30 (2 g)
Calcineurin-hæmmer (L04AD)				
Ciclosporin bløde kapsler, 50 mg og 100 mg (fx Sandimmun Neoral)	Off-label	Generelt tilskud	A	71,09-89,00 (250 mg)
Andre immunsuppressiva (L04AX)				
Azathioprin filmovertrukne tabletter, 25 mg og 50 mg (fx Imurel)	Off-label	Generelt tilskud	A	2,25-12,89 (150 mg)
Methotrexat tabletter, 2,5 mg (fx Emthexate)				0,76 (2,5 mg)

* Tilskudspriser i takstperioden 3. maj 2021 til 16. maj 2021.

Enkelttilskud til alitretinoin

Lægemiddelstyrelsen bevilger aktuelt enkelttilskud til lægemidler med indhold af alitretinoin (Toctino og Alitretinoin "Orifarm") til patienter med refraktær svær kronisk håndeksem, som er udredt for kontaktallergi med epikutantest tilrettelagt efter en eksponeringskortlægning og med priktest, hvis det er relevant, samt hvor patientens eksem ikke har responderet på behandling med kombination af lokalsteroidsalve gruppe III-IV og fugtighedscreme i 1-2 måneder, derefter intermitterende, samt hvor patientens eksem ikke har responderet på eller patienten er intolerant over for mindst én anden billigere systemisk behandling med acitretin^b, azathioprin, ciclosporin, methotrexat eller mycophenolsyre^c, eller patienten har kontraindikation mod alle de førnævnte behandlinger. Enkelttilskudsbevillingerne tidsbegrænses i 6 måneder.

I 2020 har Lægemiddelstyrelsen bevilget enkelttilskud i 82 ansøgninger og givet afslag i 14 ansøgninger om enkelttilskud til lægemidler med indhold af alitretinoin.

Begrundelse

Vi indstiller, at Alitretinoin "Orifarm" ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi begrundet vores indstilling med, at prisen for Alitretinoin "Orifarm" efter vores vurdering ikke står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når vi stiller Alitretinoin "Orifarm" overfor systemisk behandling med acitretin, azathioprin, ciclosporin, methotrexat, mycophenolsyre, prednisolon og prednison.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at behandlingsprisen på 126,77 – 128,10 kr. for Alitretinoin "Orifarm" er væsentligt højere end behandlingsprisen for lægemidler med indhold af acitretin, azathioprin, methotrexat, mycophenolsyre, prednisolon og prednison, hvor prisen er mellem 0,76 – 32,30 kr. og højere end behandlingsprisen for lægemidler med indhold af ciclosporin, hvor prisen er 71,09 – 89,00 kr.

Vi lægger vægt på, at Dansk Dermatologisk Selskab i ikke prioriteret rækkefølge anbefaler systemisk behandling med acitretin, alitretinoin, azathioprin, ciclosporin, methotrexat, mycophenolsyre og steroid som en mulighed hos patienter med svær håndeksem og utilstrækkelig effekt af Gruppe III-IV lokalsteroid i 1-2 måneder.² Vi er opmærksomme på, at de øvrige lægemidler til systemisk behandling, som Dansk Dermatologisk Selskab anbefaler, anvendes off-label til behandling af voksne med svær kronisk håndeksem. Vi har dog praksis for at inddrage farmakologiske behandlingsalternativer, der anvendes off-label, som sammenligningsgrundlag i de tilfælde, hvor der foreligger evidens for behandlingen eller anbefalinger af brugen af lægemidlerne fra fx lægevidenskabelige selskaber.

Vi har noteret os, at Sundhedsstyrelsen anfører, at arbejdsgruppen bag den nationale kliniske retningslinje for behandling af håndeksem gør opmærksom på, at arbejdsgruppen alene har vurderet alitretinoin og ikke andre systemiske behandlingsalternativer, der anvendes off-label i den kliniske hverdag. Retningslinjen belyser derfor ikke spørgsmålet om, hvorvidt alitretinoin bør foretrækkes frem for disse behandlingsalternativer.³

Vi har noteret os, at European Society of Contact Dermatitis' anbefaler brug af alitretinoin som 2. linje behandling forud for de øvrige systemiske behandlingsalternativer på baggrund af stærk evidens.⁴ Anbefalingerne fra det europæiske selskab ændrer dog ikke på vores vurdering, da disse er baseret på studier, som stiller alitretinoin overfor placebo, og anbefalingerne er således ikke baseret på direkte sammenligningsstudier af alitretinoin og de relevante behandlingsalternativer. Vi mener derfor ikke, at anbefalingerne fra European Society of Contact Dermatitis⁴ kan dokumentere en større behandlingsmæssig

^b Kvinder i den fertile alder er undtaget på grund af risiko for fosterskader.

^c Da behandlingsprisen er på niveau med lægemidler med alitretinoin, imødekommer vi ansøgninger, hvor behandling med mycophenolsyre er afprøvet som eneste systemiske behandling.

værdi af alitretinoin end af de øvrige systemiske lægemidler, som er anbefalet af Dansk Dermatologisk Selskab til behandling af kronisk refraktær håndeksem.

Endelig har vi noteret os resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse^d. Vi mener ikke, at analysen er relevant for spørgsmålet om generelt tilskud til Alitretinoin "Orifarm", fordi analysen undersøger omkostningseffektiviteten af alitretinoin i forhold til placebo og ikke i forhold til de øvrige systemiske lægemidler, som vi vurderer er de relevante sammenligningsalternativer til alitretinoin.

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Alitretinoin "Orifarm" opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

¹ Produktresumé for Alitretinoin "Orifarm". Lægemiddelstyrelsen. 20. marts 2020. Offentliggjort 23. marts 2020. Besøgt 20. maj 2021. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FA%252FAlitretinoin%252520Orifarm%252C%252520bl%2525c3%2525b8de%252520kapsler%25252010%252520mg%252520og%25252030%252520mg.docx?button=S%C3%B8&entity_id=63e56a149fd8ec879416914b1949db4e&entity_type=productresume&q=Alitretinoin+Orifarm&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

² Dansk Dermatologisk Selskab. Håndeksem Operationelle retningslinier for udredning og behandling. December 2019. Besøgt 20. maj 2021. Tilgængelig fra: <http://dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Retningslinier-for-udredning-og-behandling-lang-version.pdf>

³ Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for behandling af håndeksem. 2016. Besøgt 3. maj 2021. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~/-media/B3730B725C404191AEF906B427391D99.ashx>

⁴ Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. J Dtsch Dermatol Ges. 2015 Jan;13(1):e1-22.

⁵ Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, Ortonne JP, Zouboulis CC, Harsch M, Brown TC, Zultak M. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arch Dermatol. 2004 Dec;140(12):1453-9.

⁶ Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P, Cambazard F, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol. 2008 Apr;158(4):808-17.

⁷ Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, Maares J, Brown TC. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. Br J Dermatol. 2010 Feb 1;162(2):420-6.

⁸ Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol. 2014 Oct;13(10):1198-204.

^d Den sundhedsøkonomiske analyse er beskrevet i ansøgningen.

⁹ Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, Diepgen TL, Dickinson-Blok JL et al. Interventions for hand eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 26;4(4):CD004055.