

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Alitretinoin Orifarm (alitretinoin)

## Utvärderad indikation

Alitretinoin Orifarm är indicerat för behandling av svårt kroniskt handeksem hos vuxna som inte svarar på behandling med starka topikala kortikosteroider.

Patienter med eksem som huvudsakligen har hyperkeratotiska egenskaper är mer benägna att svara på behandling än patienter med eksem som huvudsakligen yttrar sig som pomfolyx.

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Alitretinoin Orifarm
Aktiv substans	Alitretinoin
ATC-kod	D11AH04
Beredningsform	Varje mjuk kapsel innehåller 10 mg eller 30 mg alitretinoin
Företag	Orifarm Generics A/S
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-09-15
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Svårt kroniskt handeksem
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevanta jämförelsealternativ	- Inget tillägg till standardbehandling - Acitretin för patienter med hyperkeratotiska handeksem
Antal patienter i Sverige	Enligt företaget: [————] patienter år 2021.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[————] AUP

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Alitretinoin Orifarm	10 mg	30 mjuka kapslar	4111,53	4240,01
Alitretinoin Orifarm	30 mg	30 mjuka kapslar	4111,53	4240,01

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Eriksson (medicinska utredare), Lina Book (hälsoekonom) samt Sofia Palmqvist och Lena Telerud Vaerlien (jurister)

Kliniska experter: Berndt Stenberg, professor och specialist i dermatologi och venerologi vid Umeå universitet och Mats Berg, docent och specialist i dermatologi vid Uppsala universitet och hudläkare på Vårdvalsmottagningen Skindoc i Stockholm var experter i tidigare ärende 1386/2021. Deras utlåtanden har förts över till detta ärende. Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 00825/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### Förslag till beslut **Bifall**

- Svårt kroniskt handeksem kan ge upphov till smärtsamma sår och hudförtjockningar samt blåsbildning, fjällning och sprickor. Eksemet påverkar hela handen och fingrarna med extremt kliande blåsutbrott.
- Alitretinoin Orifarm är indicerat för behandling av svårt kroniskt handeksem hos vuxna som inte svarar på behandling med starka topikala kortikosteroider. Patienter med eksem som har hyperkeratotiska egenskaper är mer benägna att svara på behandlingen. Företaget har ansökt om subvention för hela indikationen.
- TLV bedömer svårighetsgraden för svårt kroniskt handeksem som medelhög. Den som drabbas av handeksem får ofta svårt att utföra vardagliga sysslor som att laga mat och ta hand om barn, samt begränsas i sitt yrkesval och i sina fritidsaktiviteter.
- Alitretinoin tillhör en grupp molekyler som i sin struktur liknar vitamin A, så kallade retinoider och påverkar inflammatoriska processer bland annat i huden.
- TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ till alitretinoin. Om alitretinoin inte är tillgängligt bedömer TLV att patienter står utan effektiv behandling. TLV bedömer att acitretin är relevant jämförelsealternativ endast för en mindre andel av de patienter som har handeksem med hyperkeratotiska egenskaper.
- Referensläkemedlet Toctino har utvärderats mot placebo i två kliniska studier som visat att 47,7 respektive 39,6 procent av patienterna som behandlats med 30 mg alitretinoin uppnått det primära effektmåttet läkt eller nästan läkt, när eksems svårighetsgrad utvärderades på en femgradig skala, "Physician Global Assessment" (PGA).
- Läkemedelskostnaden för Alitretinoin Orifarm uppgår till cirka 24 000 kronor för en behandlingskur på 24 veckor.
- TLV:s scenarioanalyser resulterar i en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på mellan 454 – 538 000 kronor för Alitretinoin Orifarm jämfört med ingen behandling.
- TLV bedömer att osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten är höga. Detta beror främst på osäkerheten vid skattning av hälsorelaterad livskvalitet samt att den uppskattade vinsten i kvalitetsjusterade levnadsår är relativt liten, vilket gör analysen känslig för justeringar i andra parametrar.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Alitretinoin Orifarm ska ingå i läkemedelsförmånerna.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>6</b>
2.1	Svårt kroniskt handeksem .....	6
2.2	Läkemedlet.....	7
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	7
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	10
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>16</b>
3.1	Effektått .....	17
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	21
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>22</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	22
4.2	TLV:s scenarioanalyser.....	23
4.3	Budgetpåverkan.....	25
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	25
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>26</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	26
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	26
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>27</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	27
6.2	Författningstext m.m. ....	27
6.3	Praxis.....	27
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>31</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>33</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	33

# 1 Bakgrund

---

Läkemedel med substansen alitretinoin (Toctino) har tidigare förskrivits på licens i Sverige. I april 2020 beviljades Alitretinoin Orifarm marknadsgodkännande i Sverige, efter att ha genomgått en decentraliserad procedur med Danmark som referensland. Alitretinoin Orifarm är ett generiskt läkemedel med Toctino som referensprodukt. I och med marknadsgodkännandet av Alitretinoin Orifarm ersätter Alitretinoin Orifarm läkemedel med substansen alitretinoin och möjligheten till licensförskrivning av läkemedel med substansen alitretinoin (Toctino) upphör.

I juni 2020 ansökte företaget som marknadsför Alitretinoin Orifarm om subvention, dnr 1386/2020. Ansökan avslogs efter beslut i nämnden om läkemedelsförmåner den 21 januari 2021.

I samband med ansökan dnr 1386/2020 beviljades Alitretinoin Orifarm tillfällig subvention enligt 16 a § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m., dnr 1637/2020. Det innebär att Alitretinoin Orifarm endast subventionerades för patienter som vid beslutstillfället redan behandlades med Alitretinoin Orifarm eller med ett licensläkemedel som ersattes av Alitretinoin Orifarm. Ett beslut om tillfällig subvention gäller endast till dess ansökan enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. har prövats eller TLV beslutar annat.

I mars 2021 kom företaget in med en ny subventionsansökan för Alitretinoin Orifarm.

Underlag som tillförts den nya ansökan omfattar huvudsakligen en prissänkning och en justering i den hälsoekonomiska modellen. Justeringen innebär att patienter kan avbryta behandling efter 12 veckor om de har fått läkta eller nästan läkta händer, alternativt inte fått effekt av behandlingen. Justeringen resulterar i en lägre behandlingskostnad och en lägre ICER.

I samband med den nya ansökan ansökte företaget om tillfällig subvention igen. Ansökan om tillfällig subvention beviljades den 30 mars, dnr 831/2021.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Svårt kroniskt handeksem

Svårt kroniskt handeksem är en kronisk inflammatorisk hudsjukdom med eksem som är lokaliserat till händerna [1]. Omkring 10 procent av den vuxna befolkningen drabbas någon gång av handeksem och 5–7 procent av dessa beräknas vara kroniska handeksem [2]. Sjukdomen är vanligare hos kvinnor än hos män och vanligare hos yngre individer jämfört med äldre [3].

Handeksemet karakteriseras av en T-cellsdriven inflammation i överhuden (epidermis) och i läderhuden (dermis) [1]. Eksemet påverkar hela handen och fingrarna och sjukdomen kan ge upphov till smärtsamma sår och hudförtjockningar samt blåsbildning, fjällning och sprickor [3, 4]. Eksem lokaliserat till händerna påverkar livskvaliteten mer än eksem på andra områden. De aspekter på livskvalitet som påverkas mest av handeksem är sömn, psykiska problem, sjukskrivningar och begränsningar i patientens val av yrke och fritidsaktiviteter. Påverkan på livskvaliteten vid handeksem är jämförbar med den vid till exempel medelsvår psoriasis och astma. Vid svårt kroniskt handeksem som har lett till sjukskrivning är påverkan på livskvaliteten i samma nivå som vid svår psoriasis [1].

Det är vanligt att handeksem orsakas av flera samverkande faktorer. Atopisk benägenhet är idag den vanligaste enskilda orsaken till handeksem. Hudirriterande exponering, i synnerhet

våtexponering, som är vanligt i många yrken och på fritiden är sannolikt den viktigaste externa riskfaktorn. Kontaktallergier förekommer också som orsak till handeksem [1].

Prognosen för handeksem är generellt sett dålig. I en dansk uppföljningsstudie av patienter som sökt hudspecialist för handeksem hade 81 procent fortfarande handeksem efter ett år och 65 procent efter fem år [5]. Ett fördröjt omhändertagande har visats leda till sämre prognos för behandling av eksem [6, 7]. Flera studier har kommit fram till att patienter med handeksem inte har fått optimal behandling. Ett snabbt och korrekt omhändertagande i sjukvården påverkar prognosen i positiv riktning [2, 8, 9].

## 2.2 Läkemedlet

Alitretinoin Orifarm innehåller den aktiva substansen alitretinoin. Läkemedlet är ett generiskt läkemedel som är godkänt med licensläkemedlet Toctino som referensprodukt. Alitretinoin Orifarm godkändes genom decentraliserad procedur med Danmark som referensland och Sverige, Finland och Norge som berörda medlemsländer (DK/H/3052/001–002/DC). Marknads-godkännande i Sverige beviljades av Läkemedelsverket den 15 april 2020.

### 2.2.1 Indikation

Alitretinoin Orifarm är indicerat för behandling av svårt kroniskt handeksem hos vuxna som inte svarar på behandling med starka topikala kortikosteroider.

Patienter med eksem som huvudsakligen har hyperkeratotiska egenskaper är mer benägna att svara på behandling än patienter med eksem som huvudsakligen yttrar sig som pomfolyx.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Alitretinoin tillhör en grupp molekyler som i sin struktur liknar vitamin A, så kallade retionider. Alitretinoin binder till medlemmar i receptorfamiljerna RAR och RXR (retinoidreceptorer), vilket ger upphov till immunmodulerande och antiinflammatoriska effekter som påverkar hudinflammation. Den exakta verkningsmekanismen för alitretinoin vid handeksem är okänd.

### 2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad startdos av Alitretinoin Orifarm är 30 mg en gång per dag. En dosreduktion till 10 mg en gång dagligen kan övervägas hos patienter med oacceptabla biverkningar av dosen 30 mg. Den dagliga 10 mg dosen förknippades med färre biverkningar medan 30 mg dosen gav ett snabbare svar och en högre svarsfrekvens. Behandlingslängden är 12–24 veckor<sup>1</sup>.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi (SSDV) gav 2012 ut en behandlingsrekommendation för handeksem [1]. Det finns dessutom flera internationella behandlingsrekommendationer, bland annat från Sundhedsstyrelsen i Danmark 2016 [10], European Society of Contact Dermatitis (ESCD) 2015 [11] och Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) 2019 [12]. I behandlingsrekommendationen från SSDV beskrivs handeksem som en folksjukdom som kan få långtgående konsekvenser för patienten. Trots det finns det få kontrollerade och väl genomförda behandlingsstudier [1].

Enligt TLV:s kliniska experter bygger behandlingen av handeksem på samlad klinisk erfarenhet och detta medför att lokala skillnader i behandlingen förekommer. Trots att det finns lokala

---

<sup>1</sup> Produktresumé Alitretinoin Orifarm (alitretinoin) mjuk kapsel 10 mg och 30 mg (2020) Orifarm Generics.

skillnader i behandling genomgår de flesta patienter som remitterats till hudspecialist en behandlingstrappa. Enligt utlåtande från TLV:s experter kan behandlingstrappan i grova drag beskrivas enligt följande:

- Steg 1: Lokal behandling med mjukgörande krämer och starka kortisonkrämer (grupp III och IV).
- Steg 2. Buckyterapi och olika former av ljusbehandling, exempelvis UVB-behandling.
- Steg 3: För de patienter som inte fått tillräcklig effekt av topikal behandling och ljusterapi erbjuds systemisk behandling.

De internationella riktlinjerna överensstämmer i stor utsträckning med steg 1 till 3 ovan [10-12]. I behandlingsrekommendationen från SSDV poängteras vikten av att identifiera och eliminera faktorer i patientens omgivning som kan förvärra eksemet [1]. Lokalbehandling med mjukgörande krämer och topikala kortikosteroider (TCS) bör enligt TLV:s experter och SSDV rekommendationerna utgöra förstahandsval vid handeksem. Användningen av ljusbehandling är mindre vanlig i dag eftersom det endast erbjuds på ett fåtal vårdplatser.

Av de systemiska behandlingarna rekommenderas alitretinoin i första hand i behandlingsriktlinjerna [1, 10-12]. Alitretinoin är det enda av de systemiska läkemedlen som har godkänd indikation för behandling av kroniskt handeksem. Alitretinoin är också det enda systemiska läkemedel där behandlingseffekten dokumenterats i kliniska studier [13]. TLV:s experter är eniga om att alitretinoin är det systemiska läkemedel som bör erbjudas i första hand. Valet motiverar TLV:s experter med att alitretinoin ger god behandlingseffekt och har en gynnsammare biverkningsprofil än övriga systemiska behandlingar.

Alitretinoin, liksom acitretin, kan dock leda till allvarliga och livshotande fosterskador vilket medför krav på säker antikonception om patienten är en fertil kvinna. Efter avslutad behandling med alitretinoin måste kvinnan vänta en månad med att bli gravid<sup>2</sup>. Motsvarande tid för acitretin är tre år<sup>3</sup>.

Om det finns hinder för alitretinoin eller om patienten motsätter sig behandlingen bedömer TLV:s experter att de läkemedel som huvudsakligen kan användas är metotrexat, acitretin och ciklosporin. Förskrivningen sker då utanför godkänd indikation (off label). Dokumentationen av ciklosporin vid handeksem är sparsam och saknas i stort sett för metotrexat. TLV:s experter påtalar att klinisk erfarenhet visar att behandling med metotrexat kan ge god effekt men har potentiellt allvarligare biverkningar än alitretinoin. Behandling av kroniskt handeksem med ciklosporin sker enligt expertutlåtandena endast i begränsad utsträckning.

Acitretin är liksom alitretinoin vitamin A-analog som används framför allt på hyperkeratotiska och psoriasislika handeksem. Det finns ett fåtal studier som visar att acitretin har effekt på handeksem med hyperkeratotiska egenskaper [14-17]. En kombination av acitretin och ljusbehandling, så kallad re-PUVA, används ibland för behandling av hyperkeratotiska handeksem.

De systemiska läkemedlen har kända och potentiellt allvarliga biverkningar. En behandlingsstrategi som förekommer är att behandla med systemiska läkemedlen till dess att symtomen går att kontrollera med lokalbehandling, eventuellt i kombination med ljusbehandling, varpå det systemiska läkemedlet sätts ut.

---

<sup>2</sup> Produktresumé Alitretinoin Orifarm (alitretinoin) mjuk kapsel 10 mg och 30 mg (2020) Orifarm Generics.

<sup>3</sup> Produktresumé Acitretin Orifarm (acitretin) hårda kapslar 10 mg och 25 mg (2019) Orifarm Generics.



### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Toctino är det relevanta jämförelsealternativet till Alitretinoin Orifarm. Företaget motiverar valet med att Alitretinoin Orifarm är ett generiskt preparat som är godkänt med Toctino som referensprodukt. Läkemedlen innehåller samma aktiva substans och företagets kliniska studier har visat att produkterna är bioekvivalenta.

#### TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) ska jämförelsealternativet utgöra det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen.

#### Toctino

Toctino har tidigare förskrivits på licens till patienter i Sverige. Eftersom Alitretinoin Orifarm nu har godkänts kommer Läkemedelverkets licensförskrivning av Toctino i huvudsak att upphöra och Toctino blir därmed otillgänglig för patienter. TLV bedömer därför att Toctino inte kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ till Alitretinoin Orifarm.

#### Inget tillägg till standardbehandling

Baserat på behandlingsriktlinjer och utlåtande från TLV:s experter bedömer TLV att det kommer att saknas behandlingsalternativ för merparten av patienterna när möjligheten till licensförskrivning av Toctino upphör. Båda TLV:s experter påtalar att patienter med kroniskt handeksem är en underbehandlad patientgrupp och att det skulle vara önskvärt att behandla fler patienter och i ett tidigare skede. För patienter i behov av systemisk behandling anser de att alitretinoin är det läkemedel som bör användas i första hand. Därmed anser TLV att inget tillägg till standardbehandling är ett relevant jämförelsealternativ till alitretinoin. Standardbehandlingen utgörs av topikal behandling och i vissa fall av ljusterapi.

#### Acitretin

För patienter i behov av systemisk behandling som uppvisar eksem med hyperkeratotiska egenskaper finns viss evidens för att behandling med acitretin kan ge en god behandlingseffekt [14-17]. En internationell riktlinje [11] och en av TLV:s experter har även lyft acitretin som behandlingsalternativ.

Företaget har kommit in med en skrivelse från Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi, SSDV. SSDV påtalar att acitretin har betydligt högre bieffekter än alitretinoin samt en sämre behandlingseffekt. SSDV påtalar även att den högsta prevalensen för handeksem är hos kvinnor mellan 20–40 år. Kroniskt handeksem är vanligare hos kvinnor än hos män och vanligare hos yngre individer jämfört med äldre [3]. Acitretins teratogena egenskaper medför att kvinnor i fertil ålder bör vänta tre år med att bli gravida efter avslutad acitretinbehandling<sup>4</sup>.

Baserat på riktlinjer, TLV:s expertutlåtanden och utlåtandet från SSDV bedömer TLV att acitretin är relevant jämförelsealternativ endast för en mindre andel av de patienter som har handeksem med hyperkeratotiska egenskaper.

Beträffande kostnader och effekt av behandling med Alitretinoin Orifarm jämfört med acitretin har företaget inte inkommit med något underlag. Kostnaden för en behandlingskur på 24 veckor är dock högre för Alitretinoin Orifarm än för acitretin. Företaget har inte visat att behandling med Alitretinoin Orifarm sker till rimlig kostnad för den mindre patientgrupp som är aktuell för behandling med acitretin. TLV har därför övervägt en begränsning av subventionen för Alitretinoin Orifarm i förhållande till behandling med acitretin.

TLV bedömer att en begränsning av subventionen för Alitretinoin Orifarm i förhållande till behandling med acitretin inte framstår som ändamålsenlig. Dels skulle en begränsning endast

---

<sup>44</sup> Produktresumé Acitretin Orifarm (acitretin) hårda kapslar 10 mg och 25 mg (2019) Orifarm Generics.

beröra ett mycket litet antal patienter. Dels är evidensen för acitretins behandlingseffekt svag. TLV bedömer vidare att det är tveksamt om en begränsning av det aktuella slaget skulle få genomslag i den kliniska vardagen, då diagnosen hyperkeratotiskt handeksem enligt TLV:s experter kan vara svår att ställa. Det innebär att begränsningen kan medföra praktiska tillämpningsproblem, varför den sammantaget inte bedöms vara lämplig i aktuellt fall.

### **Ciklosporin och metotrexat**

TLV bedömer att användningen av ciklosporin och metotrexat inte är tillräckligt utbredd hos patienter med svårt kroniskt handeksem för att utgöra relevanta jämförelsealternativ till alitretinoin.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ till alitretinoin. Om alitretinoin inte är tillgängligt bedömer TLV att patienter står utan effektiv behandling. TLV bedömer att acitretin är relevant jämförelsealternativ endast för en mindre andel av de patienter som har handeksem med hyperkeratotiska egenskaper. TLV bedömer att en begränsning av subventionen för Alitretinoin Oriarm i förhållande till behandling med acitretin inte är ändamålsenlig.

### **2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet**

Svårighetsgraden bedöms på en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen görs på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomstillstånd.

Alitretinoin är godkänt för behandling av svårt kroniskt handeksem. Handeksem betecknas vanligtvis som kroniskt när patienten haft eksemen i tre månader eller mer. Enligt TLV:s expert finns det data som talar för att en stor andel av patienter med kroniskt handeksem kommer att ha konstanta eller återkommande problem under flera årtionden. TLV:s experter påtalar även att handeksem påverkar patientens förmåga att utföra vardagliga sysslor som att laga mat, duscha och ta hand om barn. Handeksem leder oftare till sjukskrivningar än vad andra hudsjukdomar gör.

Patienterna kan bli begränsade i sitt yrkesval samt val av fritidsaktiviteter, både till följd av svårigheter att använda händerna och det sociala stigma synliga eksemen innebär [1]. Trots tillgänglig behandling inskränker sjukdomen vardagen och sänker livskvaliteten för de som drabbas.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden för svårt kroniskt handeksem som medelhög. Den som drabbas av handeksem får ofta svårt att utföra vardagliga sysslor som att laga mat och ta hand om barn, samt begränsas i sitt yrkesval och i sina fritidsaktiviteter.

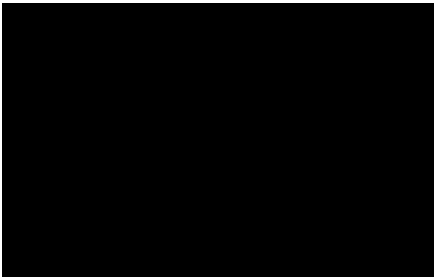
## **2.4 Klinisk effekt och säkerhet**

### **2.4.1 Kliniska studier**

Alitretinoin Orifarm har fått marknadsgodkännande baserat på EMA:s krav för generiska läkemedel [18]. Företaget har genomfört två bioekvivalensstudier, [\_\_\_\_\_]

För marknadsgodkännande av ett generiskt läkemedel krävs inte att företaget genomför kliniska studier som utvärderar effekt och säkerhet. EMA kräver inte heller att företaget genomför prekliniska studier. För information om alitretinoin's prekliniska egenskaper samt kliniska effekt och säkerhet refererar företaget till studier genomförda på referensläkemedlet Toctino. De kliniska studierna BACH, HANDEL samt en uppföljningsstudie till BACH, ligger till grund för marknadsgodkännande av alitretinoin (Toctino), tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Företagets bioekvivalensstudier				
Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
		Referensläkemedlet Toctino		 Acceptansgränser för bioekvivalens ligger mellan 80 – 125%. Alitretinoin är bioekvivalent med referensprodukten [—].
Studier genomförda med referensläkemedlet Toctino				
Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
BACH (BAP00089)  T. Ruzicka et al., 2008 [21]	Randomiserad, dubbelblind, fas-III  12–24 veckor	Placebo	1032 vuxna med svårt kroniskt handeksem med otillräckligt svar på starka topikala kortikosteroider.  alitretinoin 30 mg: 409 alitretinoin 10 mg: 418 Placebo: 205	Primärt effektmått: Läkt eller nästan läkt enligt PGA*  Andel som uppnådde primära effektmåttet: alitretinoin 30 mg: 48% (P = 0,004) alitretinoin 10 mg: 28% (P <0,001) Placebo: 17%
BACH-uppföljning (BAP00091)  R. Bissonnette et al., 2009 [22]	Randomiserad, dubbelblind, fas-III studie  12 - 24 veckor	Placebo	117 vuxna med svårt kroniskt handeksem som svarade på behandling i BACH men som har fått återfall.  alitretinoin 30 mg: 49 Placebo (patienter som svarade på 30 mg i BACH): 24  alitretinoin 10 mg: 21 Placebo (patienter som svarade på 10 mg i BACH): 10  Placebo (patienter som svarade på placebo i BACH): 13	Primärt effektmått: Läkt eller nästan läkt enligt PGA*  Andel som uppnådde primära effektmåttet (ingen formell hypotesprövning genomfördes): <u>30 mg</u> 80% alitretinoin 8% placebo  <u>10 mg</u> 48% alitretinoin 10% placebo  <u>Placebo</u> (patienter som svarade på placebo i BACH): 69%
HANDEL (BAP01346)  J. Fowler et al., 2014 [23]	Randomiserad, dubbelblind, fas-III studie  12–24 veckor	Placebo	596 vuxna med svårt kroniskt handeksem med otillräckligt svar på starka topikala kortikosteroider.  alitretinoin 30 mg: 298 Placebo: 298	Primärt effektmått: Läkt eller nästan läkt enligt PGA*  Andel som uppnådde primära effektmåttet: alitretinoin 30 mg: 40% (P <0,001) Placebo: 15%

\*PGA (Physician Global Assessment). En femgradig skala för bedömning av eksemets svårighetsgrad.

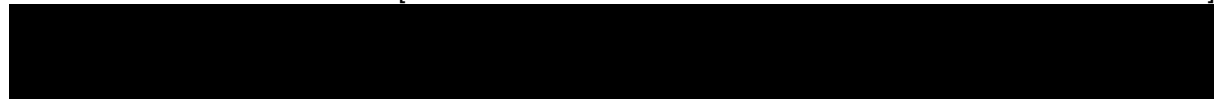
## Företagets bioekvivalensstudier

### Metod

Företagets två bioekvivalensstudier jämförde alitretinoin med referensläkemedlet Toctino vid styrkorna [—] och [—] och genomfördes på [—]. I [—] alitretinoin och i [—] alitretinoin.

Studierna är [—] kontroller. Försökspersonerna fick under period [—] av antingen alitretinoin eller av referensläkemedlet. Blodprover samlades in från försökspersonerna från [—] efter doseringen av läkemedlen. [—] Den totala tiden för genomförandet av studien var [—]. Studiedesignen beskrivs i tabell 2.

Tabell 2. Bioekvivalensstudierna [—]



För att fastställa bioekvivalens jämförs farmakokinetiska egenskaper mellan alitretinoin och referensläkemedlet. De primära effektmått är [—] värdena baseras på koncentrationen av läkemedlen i blodet hos försökspersonerna och beskriver läkemedelsexponeringen, det vill säga hur kroppen tar hand om läkemedlet. I studierna fick försökspersonerna [—] kroppens upptag av alitretinoin.

För att substanserna ska anses bioekvivalenta med ett 90-procentigt konfidentiellintervall ska kvoten av alitretinoin / referensläkemedlet för [—] ligga inom acceptansgränsen 80 till 125 procent [18].

### Resultat

[—]  
[—]  
[—]  
[—]

Parametrarna ligger inom acceptansgränsen för bioekvivalens på 80 – 125 procent och därmed uppfyller alitretinoin kraven för att anses vara bioekvivalent med referensläkemedlet Toctino.

EMA noterar att [—]  
[—]

## Studier genomförda med referensläkemedlet Toctino

### Metod

Alitretinoinns effekt och säkerhet har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda och placebo-kontrollerade studier, BACH och HANDEL samt i en uppföljningsstudie till BACH.

BACH och HANDEL har ett liknande upplägg och genomfördes på vuxna med svårt kroniskt handeksem med otillräckligt svar på starka topikala kortikosteroider. Studierna inkluderade patienter med alla typer av kroniskt handeksem. I BACH randomiserades 1032 patienter till

tre behandlingsarmar; 10 mg alitretinoin, 30 mg alitretinoin eller placebo. I HANDEL randomiserades 596 patienter till två behandlingsarmar; alitretinoin 30 mg eller placebo. Samtliga patienter fick en daglig, oral dos med alitretinoin eller placebo.

I studierna bedömde läkarna handeksemens svårighetsgrad på en femgradig skala, "Physician Global Assessment" (PGA). Det primära effektmåttet var andel patienter som blivit läkta eller nästan läkta enligt PGA-skalan, när behandlingen avslutades. Behandlingstiden var 12–24 veckor i båda studierna. Alla patienter hade under studiens gång en grundbehandling med mjukgörande krämer.

Uppföljningsstudien till BACH utvärderar återbehandling med alitretinoin. Studien inkluderade 117 patienter som behandlats framgångsrikt med alitretinoin i BACH men som fått ett återfall. Patienterna återbehandlades med samma dos som i BACH eller med placebo enligt:

- 30 mg alitretinoin i BACH: Randomiserades till 30 mg (n= 49) eller placebo (n=24)
- 10 mg alitretinoin i BACH: Randomiserades till 10 mg (n= 21) eller placebo (n=10)
- Placebo i BACH: alla placerades i placeboarmen (n= 13)

Det primära effektmåttet i studien var läkt eller nästan läkt på PGA-skalan men ingen formell hypotesprövning genomfördes.

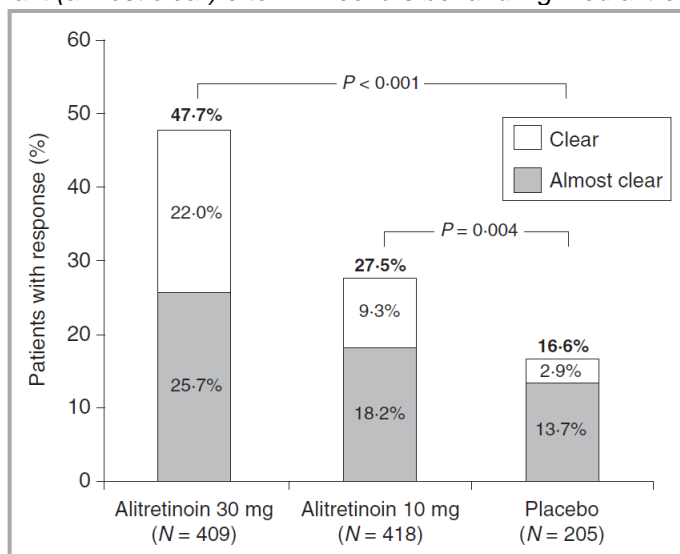
## Resultat

Både BACH och HANDEL nådde sina primära effektmått; att signifikant fler patienter blev läkta eller nästan läkta i alitretinoin-armarna än i placeboarmarna när behandlingen avslutades.

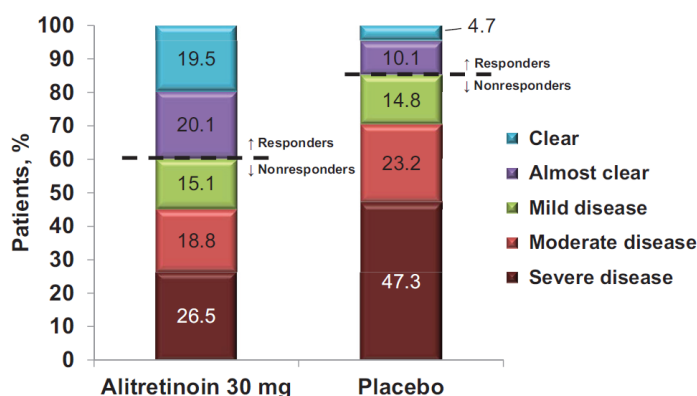
I BACH uppnådde 47,7 procent av patienter som fått 30 mg alitretinoin och 27,5 procent av patienter som fått 10 mg det primära effektmåttet enligt skattning på PGA-skalan. Motsvarande siffra för placeboarmen var 16,6 procent, figur 1. Skillnaden avseende det primära effektmåttet var statistiskt signifikant för både 30 mg ( $p < 0,001$ ) och 10 mg ( $p = 0,004$ ) alitretinoin jämfört med placeboarmen.

I HANDEL uppnådde 39,6 procent av patienter som fått 30 mg alitretinoin det primära effektmåttet enligt skattning på PGA-skalan. Motsvarande siffra för placeboarmen var 14,8 procent, figur 2. Skillnaden avseende det primära effektmåttet var statistiskt signifikant för alitretinoin-armen ( $p < 0,001$ ) jämfört med placeboarmen.

Figur 1. Andel patienter som i BACH uppnådde det primära effektmåttet att bli läkt (clear) eller nästan läkt (almost clear) efter 24 veckors behandling med alitretinoin eller placebo [21].



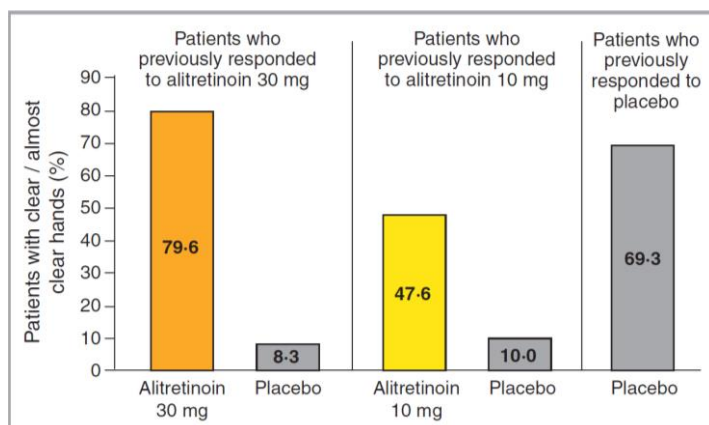
Figur 2. Andel patienter som i HANDEL uppnådde de olika nivåerna på den femgradiga PGA-skalan. Respons definierades som att bli läkt (clear) eller nästan läkt (almost clear) efter 24 veckors behandling med alitretinoin eller placebo [23].



Uppföljningsstudien till BACH visade att majoriteten av patienter med svårt kroniskt handeksem som svarat på behandling med alitretinoin i BACH svarade på återbehandling med alitretinoin, figur 3. Behandlingssvar definierades även i uppföljningsstudien till BACH som läkt eller nästan läkt enligt PGA-skalan [22].

Av de patienter som tidigare fått 30 mg alitretinoin svarade 79,6 procent på återbehandling. Av de 24 patienter som randomiserats till placebo svarade 8,3 procent på återbehandling. Av de patienter som tidigare fått 10 mg alitretinoin svarade 47,6 procent på återbehandling. Av de 10 patienter som randomiserats till placebo svarade 10,0 procent på återbehandling. Av de patienter som svarat på placebo i BACH och sedan fått återfall, svarade 69,3 procent på återbehandling med placebo.

Figur 3. Andel patienter i uppföljningsstudien till BACH som blev läkta (clear) eller nästan läkta (almost clear) efter 24 veckors återbehandling med alitretinoin eller placebo [22].



## Biverkningar

De mycket vanliga biverkningarna ( $\geq 1/10$ ) som observeras vid behandling med alitretinoin är huvudvärk, erytem (hudrodnad), illamående, förhöjda nivåer av triglycerider och kolesterol, samt sänkta halter av tyreoidastimulerande hormon och Dessa reversibla biverkningar är dosberoende och kan därför lindras genom dosreduktion.

De vanliga biverkningarna ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) är anemi, yrsel, bindhinneinflammation, torra ögon, ögonirritation, tinnitus, högt blodtryck, illamående, torr mun, kräkningar, torr hud, torra läppar, läppinflammation och trötthet.

Mindre vanliga biverkningar ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ) är dimsyn, gråstarr, näsblödningar, dyspepsi (svensk översättning), klåda, utslag och benutväxter.

Depression, försämrad depression, ångest, aggressiva tendenser, humörsvängningar, psykotiska symtom är sällsynta biverkningar ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ) och, mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ), självmordstankar, självmordsförsök och självmord har rapporterats hos patienter som behandlats med alitretinoin.

En biverkan som inte finns rapporterad i studierna är att alitretinoin leder till en hög frekvens av allvarliga och livshotande fosterskador om det används av gravida kvinnor. Alitretinoin är därför strikt kontraindicerat för gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder (om inte alla villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda).

### **TLV:s diskussion**

Det saknas direkt jämförande studier mellan alitretinoin och annan systemisk behandling vid svårt kroniskt handeksem. Det saknas även studier som har en direkt mätning av hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) kopplad till en förbättring av symtom hos patienter med kroniskt handeksem som behandlats med alitretinoin.

I BACH hade cirka 85 procent av studiedeltagarna handeksem med hyperkeratotiska egenskaper. TLV:s experter uppskattar andelen patienter med kroniskt handeksem som har hyperkeratotiska egenskaper till 5 – 17 procent. I en dansk studie från 2011 visade resultatet på 7,4 procent [24]. Därmed är det osäkert i vilken utsträckning studiedeltagarna i BACH är representativa för den svenska patientpopulationen.

### **TLV:s bedömning:**

Företagets studier visar att Alitretinoin Orifarm ligger inom acceptansgränsen för bioekvivalens och att det därmed är bioekvivalent med referensläkemedlet Toctino.

Referensläkemedlet Toctino har utvärderats mot placebo i två kliniska studier som visat att 47,7 respektive 39,6 procent av patienterna som behandlats med 30 mg alitretinoin uppnått det primära effektmåttet läkt eller nästan läkt, när eksemens svårighetsgrad utvärderades på PGA-skalan.

Sammantaget bedömer TLV att det råder stor osäkerhet kring alitretinoinns effekt på hälsorelaterad livskvalitet. Det råder även osäkerhet om studiepopulationen är representativ för den svenska patientpopulationen.

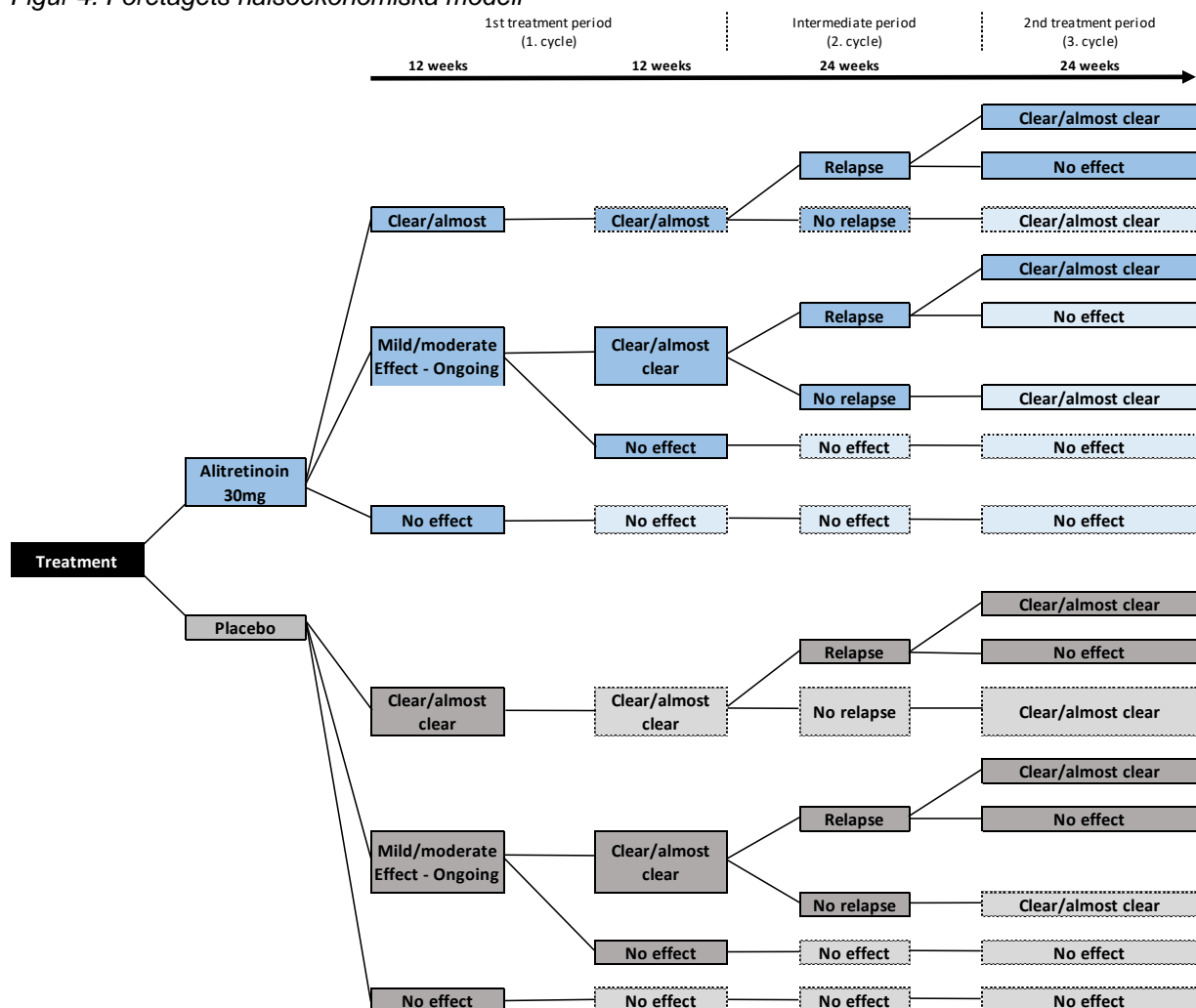
TLV kan inte uttala sig om effekten av alitretinoin i förhållande till andra systemiska läkemedel som används mot kroniskt handeksem eftersom det saknas jämförande studier.

### 3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med två hälsoekonomiska analyser. Den första analysen är en kostnadsminimeringsanalys där Alitretinoin Orifarm jämförs med licenspreparatet Toctino. Företaget har ansökt om ett pris som är lägre än lägsta priset för licenspreparatet Toctino, baserat på data från 2018–2021.

Den andra analysen är en kostnadsnyttoanalys där Alitretinoin Orifarm jämförs med ingen behandling. Analysen utgörs av ett beslutsträd bestående av tre cykler á 24 veckor där patienter rör sig mellan olika hälsotillstånd, se figur 4. Tidshorisonten är 72 veckor, vilket möjliggör för patienter som återfaller att återbehandlas vid ett tillfälle.

Figur 4. Företagets hälsoekonomiska modell



**TLV:s bedömning:** Då svårt kroniskt handeksem är en sjukdom där patienter generellt sett får återkommande återfall är det rimligt att använda en kortare tidshorisont än ett livstidsperspektiv. TLV bedömer emellertid att det är osäkert om 72 veckor är en tillräckligt lång period för att fånga relevanta kostnader och effekter över tid.

TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ, se avsnitt 2.3.2. Då TLV inte bedömer Toctino som relevant jämförelsealternativ, samt att en begränsning för acitretin ej bedöms rimlig, presenteras inte företagets analys gällande Toctino och ingen hälsoekonomisk analys för acitretin har genomförts.



## 3.1 Effektmått

### 3.1.1 Klinisk effekt

Företagets hälsoekonomiska analys utgörs av ett beslutsträd som är uppbyggt av tre cykler, se figur 4. Varje cykel är 24 veckor, vilket motsvarar den maximala behandlingens längd för alitretinoin. Till skillnad från föregående ansökan har företaget delat upp första cykeln i två tidsperioder på 12 veckor vardera där patienter utan behandlingseffekt efter de första 12 veckorna avbryter behandling. Andelen patienter som avbryter behandling efter 12 veckor är baserat på den norska HTA-myndighetens, NOMA, bedömningsrapport om ersättning för Toctino där opublicerad data från BACH presenteras [25], se tabell 3. Patienter kan endast behandlas under första och tredje cykeln. Patienter som inte svarar på behandling antas kvarstå i hälsotillståndet svår sjukdom fram till sista cykeln där 70 procent av patienterna antas befinna sig i hälsotillståndet svår sjukdom och 30 procent i måttlig sjukdom. Andelen läkta eller nästan läkta efter den andra och tredje cykeln (vecka 48 och 72) baseras på patientgruppen som fått 30 mg alitretinoin i uppföljningsstudien till BACH, se tabell 3.

Tabell 3. Utfall baserat på BACH och uppföljningsstudien till BACH som används i företagets hälsoekonomiska analys.

Alitretinoin 30 mg		Utility stage	Probability	Source
1st treatment period (1.Cycle)	Week 12	Clear/almost clear	0,28	(Statens Legemiddelverk, 2014)
		Mild/moderate	0,518	(Statens Legemiddelverk, 2014)
		Severe	0,202	(Statens Legemiddelverk, 2014)
	Week 24	Clear/almost clear	0,477	(Statens Legemiddelverk, 2014)
		No effect	0,523	(Statens Legemiddelverk, 2014)
Intermediate period (2.Cycle)	Week 48	Relapse	0,385	(R. Bissonette et al. , 2009)
		No relapse	0,615	(R. Bissonette et al. , 2009)
2nd treatment period (3.Cycle)	Week 24	Clear/almost clear	0,796	(R. Bissonette et al. , 2009)
		No effect	0,204	(R. Bissonette et al. , 2009)
Placebo				
1st treatment period (1.Cycle)	Week 12	Clear/almost clear	0,044	(Statens Legemiddelverk, 2014)
		Mild/moderate	0,558	(Statens Legemiddelverk, 2014)
		Severe	0,398	(Statens Legemiddelverk, 2014)
	Week 24	Clear/almost clear	0,167	(Statens Legemiddelverk, 2014)
		No effect	0,833	(Statens Legemiddelverk, 2014)
Intermediate period (2.Cycle)	Week 48	Relapse	0,353	(R. Bissonette et al. , 2009)
		No relapse	0,647	(R. Bissonette et al. , 2009)
2nd treatment period (3.Cycle)	Week 24	Clear/almost clear	0,692	(R. Bissonette et al. , 2009)
		No effect	0,308	(R. Bissonette et al. , 2009)

### TLV:s diskussion

TLV bedömer att företagets analys innehåller flera osäkerheter. Andelen patienter som får återfall hämtas från uppföljningsstudien till BACH. I denna studie inkluderas patienter som fått återfall inom 24 veckor från att de avslutade den första behandlingscykeln. Patienter som inte fått återfall inom denna period antas därför kvarstå som läkt eller nästan läkt även under sista perioden. Detta innebär att ca 17,2 procent<sup>5</sup> av patienterna som svarar på den första behandlingen efter 12 veckor antas vara läkta eller nästan läkta i 50 veckor och 12,1 procent<sup>6</sup> av patienterna som svarar på den första behandlingen efter 24 veckor antas vara läkta eller nästan läkta i minst 48 veckor efter avslutad behandling. Denna siffra går med nuvarande information inte att validera. TLV bedömer att det råder hög osäkerhet kring återfallsrisken över tid då

<sup>5</sup> Andel patienter som svara på första behandling efter 12 veckor och därefter inte får återfall:  $17,2\% = 0,28 * 0,615$

<sup>6</sup> Andel patienter som svarar på första behandling efter 24 veckor och därefter inte får återfall:  $12,1\% = (0,477 - 0,28) * 0,615$

patienter tenderar att röra sig mellan perioder av svåra till mildare besvär. TLV:s kliniska expert i tidigare utredning (dnr 1386/2020) lyfter samtidigt fram att dessa patienter generellt inte blir läkta, men att det för patienter som behandlas med alitretinoin finns möjligheten att uppnå långvarig symtomfrihet.

I uppföljningsstudien till BACH som studerade effekten av återbehandling med alitretinoin, hade 69,4 procent svår sjukdom medan 30,6 procent hade medelsvår sjukdom. Detta ligger inte i linje med Alitretinoin Orifarms godkända indikation som endast syftar till patienter med svår sjukdom. Enligt TLV:s experter är det dock sannolikt att patienter som tidigare svarat på behandling kan komma att återbehandlas innan sjukdomen återgår till ett svårt tillstånd.

Andelen patienter med hyperkeratotiska handeksem i BACH och uppföljningsstudien till BACH var 85 respektive 92 procent. Enligt TLV:s experter är detta inte i linje med vad som kan förväntas i svensk klinisk praxis. TLV:s experter uppskattar att andelen patienter med hyperkeratotiska handeksem ligger mellan 5–17 procent. Patienter med hyperkeratotiska handeksem svarade bättre på behandlingen i BACH än patienter med andra typer av eksem. Då de olika tillstånden i de kliniska studierna överlappar är det dock svårt att dra några slutsatser kring huruvida effekten som uppmätts i studien är representativ för vad som kan förväntas i svensk klinisk praxis.

Det finns ett flertal studier som utvärderar effekten av alitretinoin jämfört med placebo. I dessa studier skiljer sig andelen patienter som svarar på behandlingen något. I HANDEL till exempel är det 40 procent av patienterna som svarar på behandlingen med alitretinoin medan 15 procent av patienterna svarar på placebo. Då den relativa effekten är liten under den analyserade tvåårsperioden får små skillnader i andelen som svarar på behandling en stor påverkan på resultatet.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring andelen patienter som får återfall samt hur patienter som inte får behandling rör sig mellan olika hälsotillstånd. Både företagets och TLV:s analyser genererar en liten effektfördel i form av kvalitetsjusterade levnadsår, detta gör att små skillnader i andelen som svarar på behandlingen får en stor påverkan på resultatet.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget framför att det inte finns några studier som har mätt hälsorelaterad livskvalitet för patienter med svårt kroniskt handeksem. Företaget har istället genomfört en mappningsprocess mellan instrumenten dermatology life quality index (DLQI), physician global assessment (PGA) och EQ-5D.

Företaget hänvisar till Blank et al. (2010) [26] som menar att livskvaliteten hos patienter med kroniskt handeksem kan relateras till patienter med psoriasis. Blank et al. (2010) baserar detta antagande på NICE utvärdering av läkemedlet adalimumab vid behandling av psoriasis. I utvärderingen används mätverktyget DLQI, som är ett frågeformulär för att mäta effekterna av hudsjukdomar på en patients livskvalitet. DLQI ger ett värde mellan 0 – 30 där 30 innebär högst påverkan på livskvalitet. I NICE utvärdering bedöms svår psoriasis som DLQI > 10. Sjukdomstillståndet för patienter med handeksem bör enligt företaget således också klassificeras som svårt för patienter med DLQI > 10.

I de kliniska studierna för alitretinoin har PGA-skalan, bestående av hälsotillstånden *svårt*, *måttligt*, *milt*, och *läkt eller nästan läkt*, använts för att värdera svårighetsgraden av patienters sjukdom. Företaget har antagit ett förhållande mellan PGA score och DLQI, baseras på Freemantle et al. (2009) [27], se tabell 4. Därefter används en algoritm av Woolcott et al. (2006) [28] för att översätta livskvalitetmätningar från DLQI till EQ-5D<sup>7</sup>.

I sista cykeln antas 69 procent av patienterna som får återfall befinna sig i svårt sjukdomstillstånd och 31 procent i tillståndet *måttligt/milt*. Detta baseras på andelen patienter i hälsotillstånd *svårt* och *måttligt* vid tiden för återbehandling i uppföljningsstudien till BACH.

Tabell 4. Livskvalitet i företagets analys

	PGA: Läkt eller nästan läkt tillstånd	PGA: Milt tillstånd	PGA: Måttligt tillstånd	PGA: Svårt tillstånd	Kombinerad: Svårt (69,4%), Måttligt (30,6%)
DLQI	1,74	5,93	9,78	15,08	-
EQ-5D score	0,913	0,809	0,713	0,582	0,622 <sup>8</sup>

För att ta hänsyn till att patienters hälsotillstånd kan förändras från början till slutet av en 24 veckors cykel har företaget halvcykelkorrigerat livskvalitetsvikterna. Denna halvcykelkorrigering bygger på antagandet att patienters livskvalitet förändras linjärt under en 24 veckors cykel. Patienter som går från tillstånden *läkt eller nästan läkt* till *svårt* har därmed en livskvalitet som ligger mellan dessa två tillstånd.

#### TLV:s diskussion

TLV bedömer att livskvalitetsvikterna är behäftade med mycket hög osäkerhet. Företaget har inte inkommit med något underlag där hälsorelaterad livskvalitet mätts med EQ-5D. Istället hänvisar företaget till en mappningsprocess som relaterar livskvalitet för patienter med psoriasis till patienter med kroniskt handeksem. Detta är inte en validerad metod. Företaget hänvisar till att metoden har använts av Blank et al. (2010) samt i de hälsoekonomiska utvärderingarna av alitretinoin som gjorts av The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC) och Statens legemiddelsverk i Norge (NOMA).

Mappningsprocessen är tvådelad där båda delar innebär osäkerheter. Det ena steget innebär att DLQI relateras till PGA status. Företagets analys baseras på ett abstrakt, från Freemantle et al. (2009) som presenterades på ISPOR 2009. Författarna använder en fas II studie för alitretinoin där man har mätt både PGA och DLQI för att uppskatta förhållandet mellan dessa två mått. Det finns dock inget validerat sätt att översätta dessa instrument och DLQI

<sup>7</sup> EQ-5D = 0,956 - (0,0248 x DLQI score)

<sup>8</sup> 0,622 = 0,582\*0,694 + 0,713\*0,306

mätningarna kan variera inom de olika sjukdomstillstånden baserat på PGA status. Det finns en studie av Augustin et al. (2011) [29] som också tittat både på DLQI och PGA för patienter med kroniskt handeksem. DLQI (11,1) ligger i denna studie något lägre än vad det gjorde i företagets analys, men klassas fortsatt som ett svårt tillstånd enligt PGA status. Förhållandet mellan PGA status och DLQI i Augustin et al. (2011) presenteras i tabell 5.

Det andra steget i mappningsprocessen innebär att DLQI översätts till EQ-5D med en algoritm av Woolacott et al. (2006). Författarna i Woolacott et al. (2006) skriver själva att mappningen är ”far from ideal”, men uttrycker även att det är “difficult to see an alternative way of expressing health effects in terms of QALYs given the absence of patient-level EQ-5D (or similar) data collection in any of the registration trials.”

TLV noterar att livskvalitetsvikten för patienter som är *läkta eller nästan läkta*, i företagets grundscenari, är högre än vad som kan förväntas för normalpopulationen, givet en genomsnittsålder på 48 år. Enligt Burström et al. (2001) [30] är den genomsnittliga livskvalitetsvikten för åldersgruppen 40–48 år 0,86<sup>9</sup>. TLV bedömer därför att det är rimligt att anta att livskvalitetsvikten för patienter som befinner sig i hälsotillståndet *läkt eller nästan läkt* är som högst 0,86. Att algoritmen leder till osannolika resultat vad gäller patienter som är *läkta eller nästan läkta* gör att även skattningarna för de andra hälsotillstånden bör tolkas med försiktighet. Samtidigt kvarstår osäkerhet kring huruvida det är rimligt att patienter som är nästan läkta har en livskvalitet i nivå med normalpopulationen eller om dessa borde ha en livskvalitet som är något lägre.

Företagets metod för att uppskatta livskvalitetsvikterna innebär att livskvalitetsvikten uppskattas för de olika hälsotillstånden oberoende av om patienter står på behandling eller inte. Företaget har inte inkluderat några avdrag på livskvaliteten för patienter som står på behandling med Alitretinoin Orifarm. Företaget menar att det skulle innebära dubbelräkning att inkludera avdrag för biverkningar då patienter som upplever svåra biverkningar tenderar att avbryta behandlingen. TLV bedömer att genom att inte inkludera avdrag för biverkningar ökar osäkerheten i analysen eftersom denna är känslig för små förändringar i livskvalitet.

Tabell 5. Livskvalitetsvikter baserat på Augustin et al., 2011.

	PGA: Läkt eller nästan läkt	PGA: Milt tillstånd	PGA: Måttligt tillstånd	PGA: Svårt tillstånd	Kombinerad: Svårt (69,4%), Måttligt (30,6%)
DLQI	5,0	4,9	6,7	11,1	-
EQ-5D score	0,832	0,834	0,790	0,681	0,714

**TLV:s bedömning:** TLV håller med om svårigheten att uppskatta livskvalitetsvikter för den aktuella patientpopulationen. Samtidigt leder mappningsprocessen till mycket hög osäkerhet i resultaten. Den syftar bland annat till en patientpopulation med ett annat sjukdomstillstånd, en mappning som inte är validerad samtidigt som metoden genererar livskvalitetsvikter som är högre än vad som kan förväntas för normalpopulationen.

På grund av de mycket höga osäkerheterna gällande nyttovikter bedömer TLV det rimligt att utgå från det mest konservativa scenariot och kommer därför utgå från nyttovikterna i studien Augustin et al., 2011.

<sup>9</sup> Algoritmen av Ara and Brazier (2010) genererar en livskvalitet på 0,87 baserat på populationen i Ruzicka et al., (2007).

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företaget har endast inkluderat läkemedelskostnader för Alitretinoin Orifarm i kostnadsnyttoanalysen. Alitretinoin Orifarm finns i två styrkor, 10 mg och 30 mg. Företaget har ansökt om priset 4 240 kr (AUP) för båda förpackningarna. Företaget antar att samtliga patienter använder 30 mg per dag och inkluderar därmed inte effekten av eventuella dosjusteringar.

Behandlingen kan ges i 12 till 24 veckor beroende på kliniskt svar. Patienter som är läkta eller nästan läkta efter 12 veckor ska avbryta behandlingen. Detta gäller även patienter som fortsatt har svår sjukdom efter 12 veckor. Till skillnad från föregående ansökan delar företaget därför upp den första behandlingslinjen i två tidsperioder om 12 veckor vardera där patienter utan behandlingseffekt eller kraftiga biverkningar efter de första 12 veckorna avbryter behandling. Andelen patienter som avbryter behandling efter 12 veckor är baserat på den norska HTA-myndighetens, NOMA, bedömningsrapport om ersättning för Tactino. De patienter som svarar på behandlingen och därefter får återfall (se tabell 3) antas få ytterligare en behandling på 24 veckor. Företaget framför att den exakta siffran över andelen patienter som avbröt behandlingen efter 12 veckor i tredje behandlingscykeln inte framgår i BACH. Av den anledningen gör företaget det konservativa antagandet att samtliga patienter som påbörjar behandling i tredje behandlingscykeln står på behandling under 24 veckor. I den hälsoekonomiska analysen antas patienter endast få behandling under den första och sista cykeln.

Företaget har inte inkluderat några behandlingarkostnader för patienter behandlade med Alitretinoin Orifarm på grund av bristfälliga data för kostnader samt skillnader mellan behandling med Alitretinoin Orifarm och placebo.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att kostnadsdelen är osäker då endast läkemedelskostnaden för Alitretinoin Orifarm inkluderats. Både behandling med Alitretinoin Orifarm och ingen behandling bör innebära ytterligare kostnader i form av exempelvis regelbundna vårdbesök. Då analysen genererar en relativt låg QALY-vinst är analysen känslig för ändringar i kostnader.

## 4 Resultat

Enligt företagets grundscenario uppgår kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 225 000 kronor vid jämförelse mot ingen behandling. I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden mellan cirka 210 000 – 580 000 kronor. Företagets grundscenario samt känslighetsanalyser presenteras mer utförligt i avsnitt 4.1.

Till följd av omfattande osäkerheten i jämförelsen mellan Alitretinoin Orifarm och ingen behandling presenterar TLV scenarioanalyser istället för ett grundscenario. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 454 000 – 538 000 konor. Kompletterande scenarioanalyser presenteras i avsnitt 4.2.3.

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Patienter utan effekt eller omfattande biverkningar av alitretinoin efter 12 veckor avbryter behandling.
- Det sker inga dosjusteringar.
- Endast patienter som svarar på behandlingen under första behandlingscykeln kan återbehandlas. Återbehandling sker endast vid ett tillfälle.
- Livskvalitetsvikter baseras på en mappningsprocess för livskvaliteten hos patienter med psoriasis.
- Livskvaliteten fått återfall vid sista cykeln antas befinna sig i hälsotillstånden måttligt eller svårt i linje med vad som observerades i uppföljningsstudien till BACH.
- Tidshorisonten är 72 veckor.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget uppskattar att kostnaden per vunnet QALY är ca 225 000 kronor när Alitretinoin Orifarm jämförs med ingen behandling, se tabell 6.

Tabell 6. Företagets grundscenario

	Alitretinoin	Ingen behandling	Δ
Läkemedelskostnad	22 835 kr	0 kr	22 835 kr
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,050	0,949	0,102
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>	<b>224 683 kr</b>		

### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser visar en kostnad mellan 210 000 – 580 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Resultaten presenteras i tabell 7.

Tabell 7. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Δ Kostnad	Δ QALY	ICER
<b>Grundscenario</b>		<b>22 835 kr</b>	<b>0,102</b>	<b>224 683 kr</b>
<b>Nyttovikter</b>	DLQI värden från Augustin et al., 2011.	22 835 kr	0,039	580 185 kr
<b>Andel patienter med läkta eller nästan läkta händer</b>	Fowler 2014 (ingen avslutar behandling efter 12 veckor under första cykeln) Alitretinoin 40%, Placebo 15%.	27 401 kr	0,080	342 661 kr
<b>Kostnader</b>	Patienter med läkta eller nästan läkta händer efter 12 veckor i tredje cykeln avslutar behandling. Samma sannolikheter som i första cykeln används (Rusicka 2008)	21 675 kr	0,093	232 253 kr
<b>Underhållsbehandling</b>	Patienter med läkta eller nästan läkta händer får underhållsbehandling med två tabletter i veckan undvika återfall. Klinisk erfarenhet från Bisbjerg sjukhus, Danmark (Albinus, 2010)	26 123 kr	0,124	209 833 kr

## 4.2 TLV:s scenarioanalyser

### 4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser:

- Nyttovikterna baseras på Augustin et al., 2011.
- Nyttovikten för hälsotillståndet läkt eller nästan läkt antas uppgå till 0,86 baserat på Burström et al., 2011 (varieras till 0,85 samt 0,84 i två scenarion).
- I ett scenario avbryts behandling efter 12 veckor för patienter utan effekt även i tredje cykeln baserat på samma sannolikheter som i första cykeln.
- Effekten av alitretinoin justeras i ett kompletterande scenario utefter statistik från Fowler, 2014.

### 4.2.2 Resultat i TLV:s scenarioanalyser:

I TLV:s scenarioanalyser presenteras ett spann med en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 454 000 – 538 000 kronor, se tabell 8.

Tabell 8. TLV:s scenarioanalyser.

Scenarioanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
<b>Livskvalitetsvikter baseras på Augustin + livskvalitet för patienter med läkta eller nästan läkta justeras till 0,86</b>		22 835 kr	0,050	454 754 kr
Kostnader	Patienter med läkta eller nästan läkta händer efter 12 veckor i tredje cykeln avslutar behandling. Samma sannolikheter som i första cykeln används (Rusicka 2008)	21 675 kr	0,045	484 398 kr
Livskvalitet	Läkta eller nästan läkta: 0,85	28 544 kr	0,046	492 804 kr
	Läkta eller nästan läkta: 0,84	22 865 kr	0,042	537 803 kr

TLV presenterar kompletterande scenarioanalyser där kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår varierar mellan 295 000–628 000 kronor, se tabell 9.

Tabell 9. TLV:s kompletterande scenarioanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		22 835 kr	0,102	224 683 kr
<b>Livskvalitetsvikter baseras på Augustin + livskvalitet för patienter med läkta eller nästan läkta justeras till 0,86</b>		22 835 kr	0,050	454 754 kr
Andel patienter med läkta eller nästan läkta händer	Fowler 2014 (ingen avslutar behandling efter 12 veckor under första cykeln) Alitretinoin 40%, Placebo 15%.	27 401 kr	0,044	628 107 kr
<b>TLV: Livskvalitet för tillståndet läkta eller nästan läkta begränsas till 0,86 i enlighet med Burström et al. (2001)</b>		22 835 kr	0,081	281 622 kr
Kostnader	Patienter med läkta eller nästan läkta händer efter 12 veckor i tredje cykeln avslutar behandling. Samma sannolikheter som i första cykeln används (Rusicka 2008)	21 675 kr	0,073	295 460 kr
Andel patienter med läkta eller nästan läkta händer	Fowler 2014 (ingen avslutar behandling efter 12 veckor under första cykeln) Alitretinoin 40%, Placebo 15%.	27 401 kr	0,067	406 946 kr
Livskvalitet	Läkta eller nästan läkta: 0,85	22 835 kr	0,077	295 765 kr
	Läkta eller nästan läkt: 0,84	22 835 kr	0,073	311 402 kr

### Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög, vilket främst beror på mappningsprocessen för livskvalitetsvikterna. TLV har presenterat kompletterande scenarioanalyser baserat på två olika källor i mappningsprocessen för att illustrera hur känslig analysen är för val av livskvalitetsvikter.

Utöver livskvalitet är analysen även känslig för andelen patienter som svarar på behandling samt skillnader i kostnad. På grund av den låga QALY-vinsten är analysen känslig för ändringar i kostnader. Företaget har endast inkluderat kostnaden för alitretinoin i kostnadsnyttoanalysen. Ytterligare kostnader, för både patienter som får Alitretinoin Orifarm och patienter som inte får någon tilläggsbehandling till standardbehandling, bör inkluderas i den hälsoekonomiska modellen. Företaget har inte visat hur dessa kostnader kan påverka resultatet.



### 4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att cirka [-----] patienter kommer att behandlas med Alitretinoin Orifarm i Sverige under 2021 om subvention beviljas. Den förväntade fullskaliga försäljningen beräknas enligt företaget uppgå till cirka [-----] kronor per år

#### TLV:s diskussion

TLV:s experter i tidigare utredning (dnr 1386/2020) menar att användningen av Alitretinoin Orifarm kommer att öka betydligt till följd av att läkemedlet blir mer känt och tillgängligt efter marknadsgodkännande. Det kan även tänkas att behandlingen kommer att påbörjas för vissa patienter med medelsvår sjukdom. Det är oklart hur mycket användningen av Alitretinoin Orifarm kommer att öka. En av de tillfrågade experterterna uppskattar en potentiell ökning till mellan 2000 – 4000 patienter.

### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Alitretinoin Orifarm för vuxna patienter med svårt kroniskt handeksem som inte svarar på behandling med starka topikala kortikosteroider. Relevant jämförelsealternativ utgörs av inget tillägg till standardbehandling.

Osäkerheten i resultaten är mycket hög och beror främst på mappningsprocessen för livskvalitetsvikterna. TLV har därför valt att utgå från det mest konservativa alternativet av nyttovikter. Till följd av ytterligare osäkerheter gällande kostnader samt effektfördel har TLV valt att presentera scenarioanalyser istället för ett grundscenario där dessa parametrar justeras.

I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 454 000 – 538 000 kronor vid jämförelse mot inget tillägg till standardbehandling. För att utröna huruvida kostnaden är rimlig för dessa patienter görs kompletterande analyser där bland annat nyttovikter justeras efter företagets valda nyttovikter. En övervägande majoritet av TLV:s kompletterande analyser indikerar att kostnaden för behandling med Alitretinoin Orifarm är rimlig i förhållande till nyttan.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för behandling med Alitretinoin Orifarm är rimlig i förhållande till nyttan.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Originalprodukten Toctino har utvärderats av flera myndigheter.

Statens legemiddelverk Norge har utvärderat Toctino 2011 och 2014. I utredningen lyfts bland annat att analysen är känslig för val av livskvalitetsvikter. Legemiddelverket utgår från Augustin et al. (2011) samt justerar livskvaliteten för tillståndet läkt eller nästan läkt.

NICE utvärderade Toctino 2009. I denna utvärdering gjordes bedömningen att underlaget för de identifierade jämförelsealternativen azathioprin, ciklosporin och PUVA var för svagt för att användas i en hälsoekonomisk analys. Istället användes bästa understödjande behandling (best supportive care) som jämförelsealternativ i analysen. NICE lyfter den stora osäkerheten kring livskvalitetsvikterna. För att hantera en del av den osäkerheten rekommenderas Toctino endast för patienter med PGA motsvarande svårt tillstånd samt DLQI  $\geq 15$ . Då DQLI inkluderat flera frågor som inte relaterar till handksem rekommenderas läkaren anpassa DLQI för att mäta rätt parametrar.

SMC i Skottland utvärderade Toctino 2009. I utvärderingen användes ciklosporin som jämförelsealternativ. SMC lyfter jämförelsealternativet som den största osäkerheten i analysen då denna baseras på en naiv indirekt jämförelse där 12 patienter hade behandlats med ciklosporin. Livskvalitetsvikter baseras på en ospecificerad studie där DLQI använts för att skatta påverkan på sin livskvalitet hos patienter med kroniskt handksem.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) utvärderade Toctino 2011. CADTH lyfter bland annat att analysen är osäker då det inte visats i den kliniska studien att Toctino leder till förbättrad livskvalitet hos patienterna. CADTH begärde en analys mot bästa understödjande behandling då företagets jämförelse baserades på en naiv indirekt jämförelse mot ciklosporin där endast 13 patienter fått behandling.

### 5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

TLV har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

*Företaget uppger att det ansökta priset är i nivå med priset i Norge och Finland, och lägre än priset i Danmark.*

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 6.3 Praxis

#### **Alitretinoin (dnr 1386/2020)**

I januari 2021 avslag TLV företagens ansökan om att Alitretinoin, mjuka kapslar, skulle ingå i förmånssystemet. TLV bedömde svårighetsgraden för svårt kroniskt handeksem som medelhög. TLV bedömde vidare att referensprodukten, Toctino, som innehåller substansen alitretinoin och som tidigare förskrivits på licens till patienter i Sverige inte kunde utgöra ett relevant jämförelsealternativ till Alitretinoin Orifarm. I och med att Alitretinoin Orifarm godkänts för försäljning skulle Läkemedelverket som huvudregel inte skulle komma att bevilja några licenser av läkemedel som innehöll substansen alitretinoin. Relevant jämförelsealternativ bedömdes istället vara inget tillägg till standardbehandling. För patienter i behov av systemisk behandling som uppvisade handeksem med hyperkeratotiska egenskaper fanns viss evidens för att behandling med acitretin kunde ge en god behandlingseffekt. TLV bedömde därför att även acitretin var ett relevant jämförelsealternativ för patienter med handeksem med hyperkeratotiska egenskaper.

TLV bedömde att det fanns stora osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen där Alitretinoin Orifarm jämfördes med inget tillägg till standardbehandling. Detta berodde främst på att det saknades studier som direkt mätte hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) kopplat till en förbättring av symtom hos patienter med kroniskt handeksem som behandlats med substansen alitretinoin. Utöver livskvalitet var analysen även känslig för andelen patienter som svarade på behandling samt skillnader i kostnad. Enligt TLV:s känslighetsanalyser bedömdes kostnaden per vunnet QALY för Alitretinoin Orifarm vara mellan 410 000 – 870 000 kronor jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Kostnaden för en behandlingskur på 24 veckor var även betydligt högre för Alitretinoin Orifarm än för acitretin.

#### **Saxenda (medelhög svårighetsgrad)**

I augusti 2020 avslag TLV företagens ansökan (dnr 1181/2020) om att Saxenda, lösning i förfyllad injektionspenna, skulle ingå i förmånssystemet. Företaget ansökte om subvention för en del av Saxendas indikation, nämligen för patienter med BMI $\geq$ 35 med minst två viktrelaterade komorbiditeter som först har provat orlistat eller då orlistat inte är lämpligt vid förskrivning av eller i samråd med endokrinolog eller läkare verksam vid klinik specialiserad på behandling av obesitas. TLV bedömde att svårighetsgraden för denna patientgrupp var medelhög. TLV bedömde vidare att inget tillägg till standardbehandling (råd om kost och motion) var relevant

jämförelsealternativ. TLV ansåg att det fanns osäkerheter rörande bland annat behandlingslängd, men även om den av företaget föreslagna subventionsbegränsningen skulle komma att följas. I avsaknad av register för läkemedelsbehandling av patienter med övervikt och fetma bedömde TLV att det inte gick att följa upp om det var rätt patienter, för vilka kostnaden eventuellt skulle kunna vara rimlig, som skulle få Saxenda. Enligt TLV:s analyser för Saxenda, där flera osäkra antaganden varierades, skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som tillägg till standardbehandling till över 600 000 kronor i samtliga analyser.

### **Emgality (låg till medelhög svårighetsgrad)**

I augusti 2020 beviljades Emgality (dnr 1128/2020) begränsad subvention för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. TLV bedömde att svårighetsgraden för patientgruppen med episodisk migrän var låg till medelhög. Svårighetsgraden för patientgruppen med kronisk migrän bedömdes däremot vara hög. I förhållande till de båda relevanta jämförelsealternativen, Aimovig och Ajoyv, bedömde TLV att läkemedlen har jämförbar effekt på gruppnivå. Vid en kostnadsjämförelse gentemot det gemensamma jämförelsealternativet, bästa understödjande behandling, uppgick kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Emgality till cirka 546 000 kronor i jämförelse med bästa understödjande behandling. Denna kostnad bedömdes vara i nivå med motsvarande kostnader för Aimovig och Ajoyv där kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, med beaktande av innehållet i respektive läkemedels sidoöverenskommelser bedömdes uppgå till 557 000 kr (dnr 1558/2018 samt dnr 2469/2019) respektive 505 000 kr (dnr 1362/2019) i jämförelse med bästa understödjande behandling. För patienter med episodisk migrän bedömde TLV dock att kostnaderna inte var rimliga i förhållande till den nytta behandling med Emgality gav och subventionen för Emgality begränsades därför i likhet med Aimovig och Ajoyv till patienter med kronisk migrän som inte haft effekt av eller tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

### **Xermelo (medelhög)**

Under 2018 beslutade TLV om generell subvention för läkemedlet Xermelo, talett (dnr 3322/2017). Xermelo, i kombination med somatostatinanaloger, är avsett för behandling av diarré vid karcinoidsyndrom hos vuxna där behandling med somatostatinanaloger gett otillräcklig kontroll. TLV bedömde att somatostatinanaloger utan tillägg av Xermelo var det relevanta jämförelsealternativet. Svårighetsgraden för tillståndet som Xermelo behandlar bedömdes vara medelhög. Det rådde viss osäkerhet i analyserna framför allt vad gällde patienter som hade viss effekt av behandlingen, men inte uppnådde de fördefinierade kriterierna för varaktigt svar. Dessa patienter kunde antas ha en något lägre nytta av behandlingen samtidigt som de minskade kostnaderna till följd av kontroll på diarréer kunde vara överskattade. TLV bedömde sammantaget att osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen var medelhög. Med hänsyn tagen till den sidoöverenskommelse som tecknades bedömde TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Xermelo jämfört med ingen tilläggsbehandling till somatostatinanaloger var cirka 380 000 kronor. I det alternativa scenario som analyserade effekten av att en del patienter stod kvar på behandling med lite mindre nytta uppgick kostnaden per vunnet QALY till cirka 467 000 kronor.

### **Nucala (medelhög till hög)**

TLV beslutade den 27 maj 2016 att avslå en subventionsansökan avseende Nucala, pulver till injektionslösning (dnr 4087/2015). TLV bedömde svårighetsgraden för tillståndet som medelhög till hög. TLV bedömde vidare att kostnaden per vunnet QALY kunde ligga på mellan 520 000 kronor och strax under en miljon kronor. TLV bedömde att kostnaderna per vunnet QALY var för höga givet svårighetsgraden och osäkerheten i de hälsoekonomiska beräkningarna.

## 7 Sammanvägning

---

Svårt kroniskt handeksem är en kronisk inflammatorisk hudsjukdom med eksem som är lokaliserat till händerna. Sjukdomen ger upphov till smärtsamma sår och hudförtjockningar samt fjällning och sprickor. Eksemet påverkar hela handen och fingrarna med extremt kliande blåsutbrott. Eksem lokaliserat till händerna påverkar livskvaliteten mer än eksem på andra områden. TLV bedömer att svårighetsgraden för svårt kroniskt handeksem är medelhög.

Alitretinoin tillhör en grupp molekyler som i sin struktur liknar vitamin A, så kallade retinoider och påverkar inflammatoriska processer bland annat i huden. Alitretinoin Orifarm är det första systemiska läkemedlet som blivit godkänt mot svårt kroniskt handeksem. Alitretinoin Orifarm är ett generiskt läkemedel med licensläkemedlet Toctino som referensprodukt.

Toctino har tidigare förskrivits på licens till patienter i Sverige. Eftersom Alitretinoin Orifarm nu har godkänts kommer LäkeMedelsverket som huvudregel inte bevilja några licenser av Toctino. TLV bedömer därför att licensläkemedlet Toctino inte kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ.

Alitretinoin Orifarm är det enda systemiska läkemedel med den aktiva substansen alitretinoin, som är godkänt i Sverige för behandling av kroniskt handeksem. TLV:s experter är eniga om att läkemedel med alitretinoin är det systemiska läkemedel som bör erbjudas i första hand. Mot bakgrund av det bedömer TLV att inget tillägg till standardbehandling är ett relevant jämförelsealternativ till Alitretinoin Orifarm.

För patienter i behov av systemisk behandling som uppvisar eksem med hyperkeratotiska egenskaper finns viss evidens för att behandling med acitretin kan ge en god behandlingseffekt. En internationell riktlinje och en av TLV:s experter har även lyft acitretin som behandlingsalternativ. Baserat på riktlinjer, TLV:s expertutlåtanden och utlåtandet från SSDV bedömer TLV att acitretin är relevant jämförelsealternativ endast för en mindre andel av de patienter som har handeksem med hyperkeratotiska egenskaper.

Beträffande kostnader och effekt av behandling med Alitretinoin Orifarm jämfört med acitretin har företaget inte inkommit med något underlag. Kostnaden för en behandlingskur på 24 veckor är dock högre för Alitretinoin Orifarm än för acitretin. Företaget har inte visat att behandling med Alitretinoin Orifarm sker till rimlig kostnad för den mindre patientgrupp som är aktuell för behandling med acitretin. TLV har därför övervägt en begränsning av subventionen för Alitretinoin Orifarm i förhållande till behandling med acitretin.

TLV bedömer att en begränsning av subventionen för Alitretinoin Orifarm i förhållande till behandling med acitretin inte framstår som ändamålsenlig. Dels skulle en begränsning endast beröra ett mycket litet antal patienter. Dels är evidensen för acitretins behandlingseffekt svag. TLV bedömer vidare att det är tveksamt om en begränsning av det aktuella slaget skulle få genomslag i den kliniska vardagen, då diagnosen hyperkeratotiskt handeksem enligt TLV:s experter kan vara svår att ställa. Det innebär att begränsningen kan medföra praktiska tillämpningsproblem, varför den sammantaget inte bedöms vara lämplig i aktuellt fall.

Det saknas direkt jämförande studier mot någon annan systemisk behandling vid svårt kroniskt handeksem. Det saknas även studier som har en direkt mätning av hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) kopplad till en förbättring av symtom hos patienter med kroniskt handeksem som behandlats med alitretinoin.

TLV bedömer därför att det råder stor osäkerhet kring alitretinoins effekt på hälsorelaterad livskvalitet. Det råder även osäkerhet om studiepopulationen i de kliniska studierna motsvarar patientpopulationen i Sverige.

TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i kostnadsnyttoanalysen där Alitretinoin Orifarm jämförs med inget tillägg till standardbehandling. Detta beror främst på den mappningsprocess som ligger till grund för livskvalitetsvikterna. Utöver livskvalitet är analysen även känslig för andelen patienter som svarar på behandling samt skillnader i kostnad. Företagets hälsoekonomiska modell inkluderar inte möjligheten att titta på effekt över en längre tidshorisperiod samt inkluderar endast kostnader för Alitretinoin Orifarm i modellen.

TLV:s scenarioanalyser resulterar i en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på mellan 454 000 – 538 000 kronor för Alitretinoin Orifarm jämfört med ingen behandling.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Alitretinoin Orifarm ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför beviljas.

## 8 Referenser

---

- [1] B. Meding, M. Lindberg, and B. Stenberg, "Handläggning och behandling av handeksem," in "SSDV:s rapportserie 2012:1," Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi (SSDV), 2012.
- [2] T. L. Diepgen *et al.*, "Management of chronic hand eczema," (in eng), *Contact dermatitis*, vol. 57, no. 4, pp. 203-10, Oct 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01179.x.
- [3] Arbetsmiljöverket, "Handeksem – förekomst, risker och förebyggande åtgärder med fokus på våtarbete och vissa allergiframkallande ämnen," *Kunskapsöversikt*, vol. Rapport 2012:8, 2012.
- [4] I. A. Berglind, "Arbetsrelaterade hudbesvär och handeksem. <https://www.viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/arbetsrelaterade-hudbesvar-och-handeksem>," 2007, uppdaterat 2019.
- [5] N. K. Veien, T. Hattel, and G. Laurberg, "Hand eczema: causes, course, and prognosis II," (in eng), *Contact dermatitis*, vol. 58, no. 6, pp. 335-9, Jun 2008, doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01346.x.
- [6] A. R. Halbert, K. A. Gebauer, and L. M. Wall, "Prognosis of occupational chromate dermatitis," (in eng), *Contact dermatitis*, vol. 27, no. 4, pp. 214-9, Oct 1992, doi: 10.1111/j.1600-0536.1992.tb03248.x.
- [7] A. Adisesh, J. D. Meyer, and N. M. Cherry, "Prognosis and work absence due to occupational contact dermatitis," (in eng), *Contact dermatitis*, vol. 46, no. 5, pp. 273-9, May 2002, doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460505.x.
- [8] M. Hald, T. Agner, J. Blands, and J. D. Johansen, "Delay in medical attention to hand eczema: a follow-up study," (in eng), *The British journal of dermatology*, vol. 161, no. 6, pp. 1294-300, Dec 2009, doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09402.x.
- [9] E. Noiesen, M. D. Munk, K. Larsen, M. Høyen, and T. Agner, "Gender differences in topical treatment of allergic contact dermatitis," (in eng), *Acta dermato-venereologica*, vol. 89, no. 1, pp. 79-81, 2009, doi: 10.2340/00015555-0551.
- [10] Sundhedsstyrelsen, "National klinisk retningslinje for behandling af håndeksem," *Danmark*, 2016.
- [11] T. L. Diepgen *et al.*, "Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema--short version," (in eng ger), *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, vol. 13, no. 1, pp. 77-85, Jan 2015, doi: 10.1111/ddg.12510.
- [12] J. F. S. Salvador *et al.*, "Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hand Eczema," *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, vol. 111, no. 1, pp. 26-40, 2020, doi: 10.1016/j.adengl.2019.12.007.
- [13] W. A. Christoffers *et al.*, "Interventions for hand eczema," (in eng), *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 4, no. 4, p. Cd004055, Apr 26 2019, doi: 10.1002/14651858.CD004055.pub2.
- [14] K. Thestrup-Pedersen, K. E. Andersen, T. Menné, and N. K. Veien, "Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study," (in eng), *Acta dermato-venereologica*, vol. 81, no. 5, pp. 353-5, Oct-Nov 2001, doi: 10.1080/000155501317140089.
- [15] K. Politiek, W. A. Christoffers, P. J. Coenraads, and M. A. Schuttelaar, "Alitretinoin and acitretin in severe chronic hand eczema; results from a retrospective daily practice study," (in eng), *Dermatologic therapy*, vol. 29, no. 5, pp. 364-371, Sep 2016, doi: 10.1111/dth.12362.
- [16] G. L. Capella, C. Fracchiolla, E. Frigerio, and G. Altomare, "A controlled study of comparative efficacy of oral retinoids and topical betamethasone/salicylic acid for chronic hyperkeratotic palmoplantar dermatitis," (in eng), *The Journal of dermatological treatment*, vol. 15, no. 2, pp. 88-93, Apr 2004, doi: 10.1080/09546630410027814.

- [17] M. Song *et al.*, "Acitretin as a Therapeutic Option for Chronic Hand Eczema," (in eng), *Annals of dermatology*, vol. 29, no. 3, pp. 385-387, Jun 2017, doi: 10.5021/ad.2017.29.3.385.
- [18] Decentralised Procedure, RMS Day 210 Final assessment report, Alitretinoin Orifarm [—————], soft capsules (Alitretinoin) DK/H/3052/001-002/DC," Feb 26 2020.
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- [21] T. Ruzicka *et al.*, "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," (in eng), *The British journal of dermatology*, vol. 158, no. 4, pp. 808-17, Apr 2008, doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08487.x.
- [22] R. Bissonnette *et al.*, "Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema," (in eng), *The British journal of dermatology*, vol. 162, no. 2, pp. 420-6, Feb 1 2010, doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09572.x.
- [23] J. F. Fowler, O. Graff, and A. G. Hamedani, "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," (in eng), *Journal of drugs in dermatology : JDD*, vol. 13, no. 10, pp. 1198-204, Oct 2014.
- [24] J. D. Johansen *et al.*, "Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish Contact Dermatitis Group," (in eng), *Contact dermatitis*, vol. 65, no. 1, pp. 13-21, Jul 2011, doi: 10.1111/j.1600-0536.2011.01911.x.
- [25] S. Legemiddelverk, "Refusjonsrapport - Alitretinoin (Toctino) til behandling av alvorlig kronisk håndeksem. ," 2014.
- [26] P. R. Blank, A. A. Blank, and T. D. Szucs, "Cost-effectiveness of oral alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema--a long-term analysis from a Swiss perspective," (in eng), *BMC dermatology*, vol. 10, p. 4, Jun 25 2010, doi: 10.1186/1471-5945-10-4.
- [27] A. R. Freemantle N, Stanley G, "Quality of life in chronic hand eczema as measured by the Dermatology Life Quality Index," *Value Health*, Abstrakt vol. 12(7):A459, 2009.
- [28] N. Woolacott *et al.*, "Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review," (in eng), *Health technology assessment (Winchester, England)*, vol. 10, no. 46, pp. 1-233, i-iv, Nov 2006, doi: 10.3310/hta10460.
- [29] M. Augustin, D. Kuessner, S. Purwins, K. Hieke, J. Posthumus, and T. L. Diepgen, "Cost-of-illness of patients with chronic hand eczema in routine care: results from a multicentre study in Germany," (in eng), *The British journal of dermatology*, vol. 165, no. 4, pp. 845-51, Oct 2011, doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10427.x.
- [30] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," (in eng), *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001, doi: 10.1023/a:1013171831202.



## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### 8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning). Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.