

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Tolak (5-fluorouracil 4%)

Utvärderad indikation

Tolak är avsett för topikal behandling av icke-hyperkeratotisk, icke-hypertrofisk aktinisk keratos (Olsen-grad I och II) i ansiktet, på öronen och/eller i hårbotten hos vuxna.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Tolak
Aktiv substans	5-fluorouracil 4%
ATC-kod	L01BC02
Beredningsform	kräm
Företag	Pierre Fabre Pharma Norden AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-09-23 (sista nämnd 2020-08-27)
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Aktinisk keratos
Sjukdomens svårighetsgrad	låg till medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Zyclara
Antal patienter i Sverige	
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Årlig fullskaleförsäljning: [-----] tuber. Motsvarar [-----] till [-----] SEK (AIP).
Terapiområdets omsättning per år	

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tolak	40 mg/g kräm	20 g (tub)	560,54 per tub	618 per tub

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Hiba Alogheli (medicinsk utredare), Isak Nilsson (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

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: 834/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	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.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	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

Apotekens försäljningspris	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

Avtalat pris	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.
Företagets pris	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**

- Aktinisk keratos (AK) är ytliga cellförändringar i epidermis (hudens yttre lager) som uppstår genom kumulativ exponering för ultraviolett ljus. AK kan gå i regress, kan persistera och kan utvecklas till in situ eller invasiv skivepitelcancer.
- TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet som låg till medelhög
- Tolak tillhandahålls i form av kräm och är avsett för topikal behandling av icke-hyperkeratotisk, icke-hypertrofisk aktinisk keratos (Olsen-grad I och II) i ansiktet, på öronen och/eller i hårbotten hos vuxna.
- Den aktiva substansen fluorouracil (FU) är ett cytostatikum med antimetabolit-effekt. På grund av dess strukturella likhet med tymin (5-metyloracil) som finns i nukleinsyror förhindrar FU dess bildande och användning och hämmar på så sätt såväl DNA- som RNA-syntes, vilket leder till hämmad tillväxt.
- Enligt rådande behandlingsriktlinjer rekommenderas Aldara och Zyclara för fältbehandlingar vid AK. TLV bedömer därför att både Aldara och Zyclara utgör kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Tolak.
- De kliniska studierna, HD-FUP3B-048 och HD-FUP3B-049, påvisade att Tolak var bättre än placebo och non-inferior mot (inte sämre än) komparatorn Efudix. De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos de som behandlades med Tolak var lokala reaktioner på appliceringsstället. Reaktionerna var övergående och försvann inom 2 till 4 veckor efter avslutad behandling.
- Företaget antar en likvärdig effekt mellan Tolak och andra tillgängliga fältterapi baserat på en systematisk litteraturöversikt och en nätverksmetaanalys som företaget gjort. TLV bedömer att det är rimligt att anta likvärdig effekt för Tolak gentemot andra tillgängliga fältterapi.
- Företaget har inkommit med en kostnadsminimeringsanalys. I analysen tillämpas två jämförelsealternativ, Aldara och Zyclara; den aktiva substansen i båda dessa läkemedel utgörs av imikvimod.
- TLV:s grundscenario visar att behandling med Tolak genererar lägre läkemedels- och behandlingkostnader än behandling med antingen Aldara eller Zyclara. TLV:s resultat är baserat på antagandet att den genomsnittliga förbrukningen, med avseende förpackningar, av Tolak underskrider den genomsnittliga förbrukningen av såväl Aldara som Zyclara.
 - Tillämpad genomsnittlig förbrukning av Tolak uppgår till 1,25 förpackningar, för Aldara respektive Zyclara har istället 1,77 respektive 1,43 förpackningar tillämpats.
 - Genomsnittlig förbrukning av Tolak är baserad på de två kliniska studierna HD-FUP3B-048 och HD-FUP3B-049 medan den genomsnittliga förbrukningen av Aldara och Zyclara är baserad på data från Socialstyrelsen.

- I TLV:s känslighetsanalyser antas bland annat att förbrukningen av Tolak korresponderar med förbrukningen av Zyclara, 1,43 förpackningar. I den analysen är läkemedelskostnaderna för Tolak marginellt högre (6 kronor) än läkemedelskostnaderna för Aldara men är fortfarande lägre än läkemedelskostnaderna för Zyclara; avseende behandlingskostnader, läkemedelskostnader och kostnader för läkarbesök, är behandling med Tolak trots justering av förbrukning mindre kostsamt än behandling med Aldara eller Zyclara.
- Sammantaget bedömer TLV att kritierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Tolak ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Aktinisk keratos	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	1
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	6
2.1	Kostnadsminimeringsanalys	7
2.2	Osäkerhet i resultaten	10
2.3	Budgetpåverkan.....	11
2.4	Samlad bedömning av resultaten	11
3	Subvention och prisnivåer i andra länder	11
3.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	11
3.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	11
4	Regler och praxis	12
4.1	Den etiska plattformen	12
4.2	Författningstext m.m.	12
4.3	Praxis.....	12
5	Sammanvägning	13
6	Referenser	14
	Bilagor	15
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	15
	Bilaga 2 – Genomsnittlig förbrukning av Aldara/bascellex och Zyclara.....	16
	Bilaga 3 – Företagets känslighetsanalys	16

1 Medicinskt underlag

1.1 Aktinisk keratos

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Svenska Sällskapet för dermatologisk kirurgi och onkologi (SDKO).

Aktinisk keratos (AK) är ytliga cellförändringar i epidermis (hudens yttre lager) som uppstår genom kumulativ exponering för ultraviolett ljus. Därför förekommer AK främst vid kroniskt ljusexponerade kroppsdelar, såsom ansiktet, öron och handryggar och framför allt hos äldre personer. Aktiniska keratoser framträder oftast som en eller flera, oftast rodnade, fjälliga och skrovliga fläckar. AK är väldigt vanlig, prevalensen i Europa ligger vid 34 % hos män och 18 % hos kvinnor över 70 år. AK kan gå i regress, kan persistera och kan utvecklas till in situ eller invasiv skivepitelcancer. Risken att en AK utvecklas till invasiv skivepitelcancer är inte känt, siffrorna i litteraturen varierar beroende på observationsperioden. Det är däremot känt att den relativa risken att utveckla invasiv skivepitelcancer ökar vid mer än 5 aktiniska keratoser.

1.2 Läkemedlet

Tolak innehåller den aktiva substansen fluorouracil (FU). FU är en analog till uracil, som är en komponent i ribonukleinsyra, och fungerar som en antimetabolit genom att interferera med DNA-syntesen.

Läkemedlet erhöll marknadsgodkännande i Sverige 20 januari 2020.

1.2.1 Indikation

Tolak är avsett för topikal behandling av icke-hyperkeratotisk, icke-hypertrofisk aktinisk keratos (Olsen-grad I och II) i ansiktet, på öronen och/eller i hårbotten hos vuxna.

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen fluorouracil (FU) är ett cytostatikum med antimetabolit-effekt. På grund av dess strukturella likhet med tymin (5-metyluracil) som finns i nukleinsyror förhindrar FU dess bildande och användning och hämmar på så sätt såväl DNA- som RNA-syntes, vilket leder till hämmad tillväxt.

1.2.3 Dosering/administrering

Tolak ska appliceras en gång dagligen i en mängd som räcker till ett tunt skikt över hela det aktiniska hudområdet i ansiktet och/eller på öronen och/eller i hårbotten där man observerar aktiniska keratos (AK)-lesioner. Krämen masseras försiktigt in i huden med fingertopparna i ett jämnt skikt. Tolak ska appliceras under 4 veckor beroende på tolerans.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsriktlinjer för AK har publicerats av Svenska sällskapet för Dermatologisk Kirurgi och Onkologi (SDKO).

Syftet med behandling av AK är, utöver symtomreduktion, att minska risken för utveckling av skivepitelcancer utgående från AK. Än så länge finns dock inga behandlingsstudier som vare sig bevisar eller motsäger att denna sistnämnda effekt uppnås. I dagsläget rekommenderas ändå behandling av AK, särskilt hos patienter med hög risk att utveckla skivepitelcancer (till

exempel tidigare skivepitelcancer, utbredda AK/field cancerization, immunsuppression samt högrisklokal på öra eller läpp).

Behandlingsalternativen vid AK är många och val av metod beror på läkarens erfarenhet, antalet lesioner, deras lokalisering, utbredning och tjocklek, patientens ålder samt metodens tillgänglighet och kostnad. Exempelvis bör man ta hänsyn till det kosmetiska resultatet när lesionen sitter i ansiktet eller dekolletaget och till läkningsförmågan om lesionen är belägen på ett underben. Hyperkeratoser¹ skall avlägsnas före behandling för att uppnå optimalt resultat.

Behandlingsalternativen vid AK delas in i behandling av *enstaka aktiniska keratoser* och behandling av *multipla aktiniska keratoser* (eller fältterapi).

För behandling av enstaka aktiniska keratoser används kryoterapi med flytande kväve vid behov efter eventuell curettage (skrapning med skarp slev) av hyperkeratos. Även läkemedlet Actikerall (0,5% 5-FU i kombination med salicylsyra) kan användas av patienten själv hemma.

För patienter med multipla aktiniska keratoser finns flera välstuderade fältbehandlingar för utvärtes bruk, vilka patienten själv utför i hemmet:

- Fotodynamisk terapi med metylaminolevulinat (Metvix) eller aminolevulinsyra (Ameluz)
- Imiquimod-kräm finns i två styrkor: 5% (Aldara) och 3,75% (Zyclara)
- Fluorouracil (5-FU)-kräm 5% (Efudix), för närvarande licenspreparat i Sverige.
- Ingenolmebutat (Picato), en växtbaserad gel med kort behandlingstid²
- Diklofenak-kräm (Solaraze), måttligt effektiv och har en längre behandlingstid på 3 månader.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger två av de tillgängliga fältbehandlingar i Sverige som relevanta jämförelsealternativ till Tolak, Aldara och Zyclara. Enligt företaget har Aldara (imiquimod 5%) lägsta behandlingstid och uppges som mest relevanta jämförelsealternativ. Då Aldara inte rekommenderas för fältbehandling på större hudyta än 25 cm², är även Zyclara ett relevant jämförelsealternativ till Tolak.

TLV:s diskussion

I svenska behandlingsriktlinjer rekommenderas behandling med Actikerall vid enstaka, hyperkeratotiska AK, det vill säga för mindre hudytor. För fältbehandling rekommenderar de flesta regioner, som TLV har hittat behandlingsriktlinjer från, imikvimod-baserade läkemedel (Aldara eller Zyclara). Således bedömer TLV såväl Aldara och Zyclara som relevanta jämförelsealternativ till behandling med Tolak.

TLV:s bedömning: Både Aldara och Zyclara utgör kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Tolak.

¹ Förtjockningar och förhårdnader av huden i det yttre hudlagret.

² Behandlingsriktlinjerna är ej uppdaterades sedan Picato förlorade sitt EU-godkännande: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/behandling-med-picato-kan-oka-risken-for-hudcancer>

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden av aktinisk keratos bedöms som låg till medelhög. Risken att AK övergår i invasiv skivepitelcancer över tid är cirka 10% på 10 år, men större för patienter med utbredd AK eller som har nedsatt immunförsvar.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
HD-FUP3B-048 (prövning 1) [1]	Randomiserad, non-inferiority-analys	5-FU 5% och en negativ placebokontroll (vehikel).	353	100% utläkning av AK och 75% utläkning av AK 4 veckor efter behandling
HD-FU3S-049 (prövning 2) [1]	Randomiserad	placebokontrollerad	50	100% utläkning av AK och 75% utläkning av AK 4 veckor efter behandling

Metod

Säkerheten och effekt av fluorouracil har undersökts i två, randomiserade, kontrollerade multicenterstudier (prövning 1 och prövning 2) hos patienter med minst 5 synliga aktinisk keratoslesioner i ansiktet, hårbotten och/eller på öronen (ej över 1 cm i storlek). I prövning 1 jämfördes fluorouracil med en redan godkänd aktiv komparator (5-FU 5 %) (två gånger dagligen) och en negativ placebokontroll (vehikel). Prövning 2 var en placebokontrollerad studie. Läkemedlet applicerades en gång dagligen i 4 veckor över de områden i ansiktet och/eller på öronen och/eller hårbotten där aktinisk keratos kunde observeras vid baslinjen. En stor andel av patienterna i dessa studier applicerade 5-FU 4% kräm på en stor hudyta på mellan 240 cm² och 961 cm². Samtliga effektmått bedömdes efter 4 veckors behandling. Deltagarnas genomsnittsalder var ca 68 år (33–89 år). Genomsnittligt antal aktinisk keratoslesioner var 14,4 och 16,2 (prövning 1), och 19,2 och 23,2 (prövning 2) i Tolak- respektive placebogruppen.

Resultat

I båda prövningarna kunde superioritet påvisas i jämförelse med vehikel i båda utfallsmåtten. Andelen patienter med fullständig utläkning var jämförbar mellan Tolak och Efudix (54,4% jämfört med 57,9%). Studien visade att Tolak var non-inferior mot (inte sämre än) Efudix (80,5% jämfört med 80,2%), se tabell 2.

Tabell 2: Prövningsdeltagare med 100 % och 75 % utläkning av aktinisk keratos 4 veckor efter behandling

	Tolak kräm (5-FU 4 %, en gång dagl.) % (n/N)	Vehikel % (n/N)	Aktiv komparator (5-FU 5 %, två gånger dagl.)
Deltagare med 100 % utläkning av aktinisk keratos-lesioner			
Prövning 1	54,4 % (192/353)	4,3 % (3/70)	57,9 % (202/349)
Prövning 2	24 % (12/50)	4 % (2/50)	
Deltagare med 75 % utläkning av aktinisk keratos-lesioner			
Prövning 1	80,5 % (284/353)	7,1 % (5/70)	80,2 % (280/349)
Prövning 2	74 % (37/50)	10 % (5/50)	

Säkerheten med 4 veckors behandling med Tolak utvärderades i upp till 4 veckor efter behandlingen. Majoriteten av de rapporterade biverkningarna och lokala hudreaktionerna var lindriga till måttliga i intensitet och försvann utan några följdtilstånd.

Långtidseffekt – återkommande lesioner

Efter att ha avslutat de två primära kliniska studierna följdes patienter som behandlats med 5-FU 4% i 12 månader med avseende på återkommande lesioner. Av de 184 patienter som ingick i analysen av återfall var 83 patienter (45,1 %) fortfarande utan lesioner 12 månader efter behandlingen, medan 101 patienter (54,9 %) fick ett återfall inom 12 månader.

Biverkningar

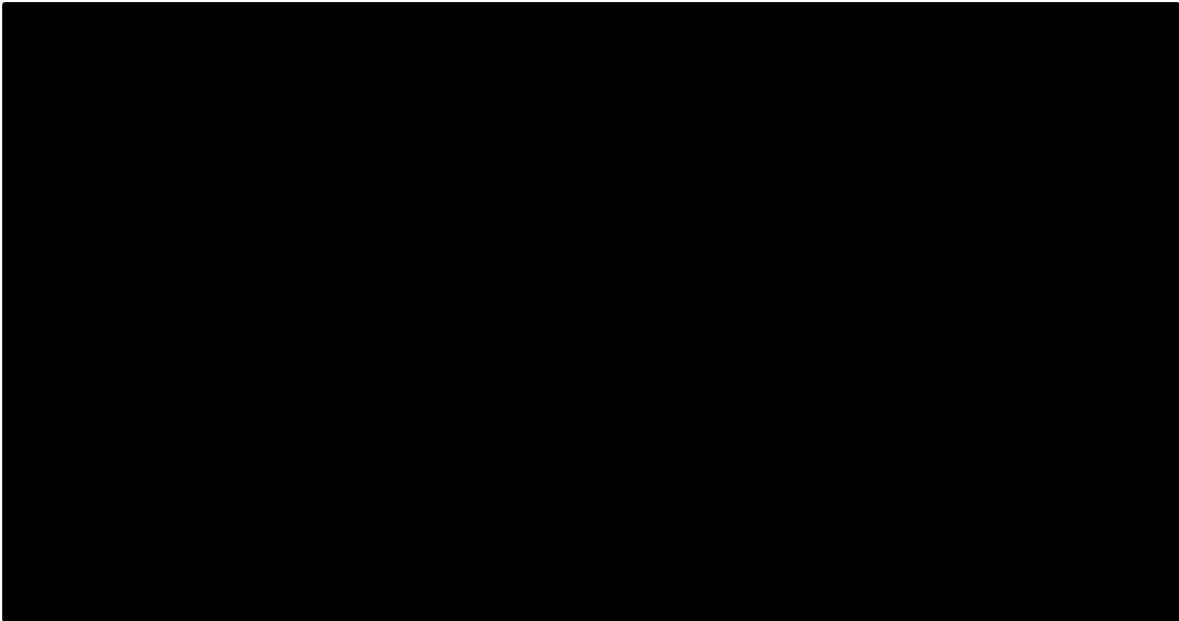
De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos försökspersoner som behandlades med Tolak i de kliniska studierna var reaktioner på appliceringsstället. I de primära kliniska studierna gjordes en utvärdering av tolerabiliteten på appliceringsstället. Lokala reaktioner relaterade till tolerabilitet och associerade med den farmakologiska verkan av 5-FU var erytem, fjällning/torrhet, ödem, krustabildning, erosioner, sveda och klåda, med en incidens på 62 % till 99 % beroende på symtom. Dessa lokala reaktioner var lindriga med en incidens på 17 % till 37 % beroende på symtom, medelsvåra med en incidens på 22 % till 44 % beroende på symtom eller svåra med en incidens på 6 % till 38 % beroende på symtom. Reaktionerna var övergående och nådde en topp efter 4 veckors behandling. De försvann inom 2 till 4 veckor efter avslutad.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

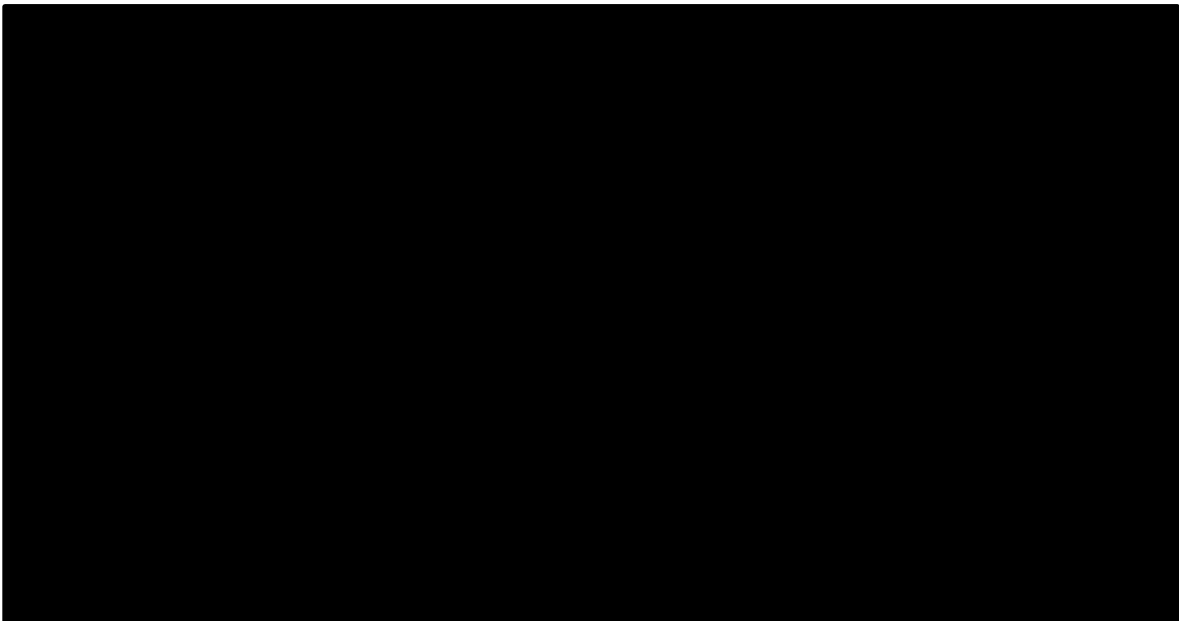
Företaget har i sin ansökan bifogat en nätverksmetaanalys där den relativa effekten av Tolak utvärderades i jämförelse med andra befintliga behandlingsalternativ. För analys av 100% utläkning av aktinisk keratos-lesioner ingår 21 kliniska studier i nätverksmetaanalysen som omfattar [--] substanser inklusive 5-FU 4% (Tolak). För effektmåttet 75% utläkning ingår [--] kliniska studier som omfattar 10 substanser inklusive 5-FU 4% (Tolak). Resultaten visas i figur 1 och 2.

Enligt nätverksanalysen har Tolak högre andel med 100% utläkning av aktinisk keratos-lesioner jämfört med [-----] Nätverksanalysen indikerade signifikant högre andel patienter med 75% utläkning av aktinisk keratos-lesioner jämfört [-----]. Tolak var numeriskt, men inte statistiskt signifikant, bättre än de andra behandlingarna. Säkerheten för Tolak var god. Sammanfattningsvis har Tolak visat en effektfördel jämfört med andra tillgängliga fältterapi och företaget gör i sin analys antagande om likvärdig effekt.

Figur 1: Forest diagram för 100% utläkning av aktinisk keratos för 5-FU 4% jämfört med andra behandlingsalternativ



Figur 2: Forest diagram för 75% utläkning av aktinisk keratos för 5-FU 4% jämfört med andra behandlingsalternativ



TLV:s bedömning: TLV bedömer att Tolak har en jämförbar effekt med andra tillgängliga fältterapi.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med två stycken hälsoekonomiska analyser, en prisjämförelse och en kostnadsminimeringsanalys³. Båda analyserna utgår från antagandet att Tolak har jämförbar effekt med de två imikvimodbaserade jämförelsealternativen Aldara och Zyclara.

Enligt ansökt pris kostar en förpackning Tolak 618 kronor. Aldara ingår i systemet periodens vara (PV-systemet) och företaget har beräknat kostnaden per förpackning till 577 kronor. Detta pris är ett medelvärde baserat på kostnaden för periodens vara inom Aldaras utbytsgrupp⁴. Zyclara ingår inte i PV-systemet och fastställt AUP för en förpackning är 1 078 kronor.

TLV:s diskussion

Eftersom data från Socialstyrelsen, HD-FUP3B-048 och HD-FUP35-049 visar att den genomsnittliga förbrukningen av Tolak, Aldara och Zyclara skiljer sig åt bedömer TLV att företagets inkomna prisjämförelse inte är av relevans för ärendet.

TLV har inhämtat data från Socialstyrelsen över genomsnittlig förbrukning av Aldara respektive Zyclara. Dessa data visar att den genomsnittliga förbrukningen av Aldara uppgår till 1,77 förpackningar, medan den genomsnittliga förbrukningen av Zyclara uppgår till 1,43 förpackningar⁵. Då Tolak för tillfället inte tillhandahålls på den svenska marknaden saknas data över genomsnittlig förbrukning i Socialstyrelsens register. Företaget har emellertid inkommit med data från de två kliniska studierna HD-FUP3B-048 och HD-FUP35-049. I dessa studier var den genomsnittliga förbrukningen av Tolak 1,25 förpackningar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i likhet med företaget att effekten av Tolak är jämförbar med den för Aldara och Zyclara (för mer information se avsnitt 1.4.2).

Företagets prisjämförelse bedöms av TLV som irrelevant och med anledning av detta beaktas den ej av TLV. Företagets inkomna kostnadsminimeringsanalys bedöms dock relevant och ligger till grund för TLV:s hälsoekonomiska bedömningar.

³ Kostnadsminimeringsanalysen inkom på begäran av TLV.

⁴ Medelvärdet är baserat på priset för periodens vara i Aldaras utbytesgrupp under månaderna januari, februari, och mars

⁵ För mer information om inhämtad data från Socialstyrelsen se se bilaga 2.

2.1 Kostnadsminimeringsanalys

2.1.1 Företagets kostnadsminimeringsanalys

Företaget beaktar inom ramen för sin kostnadsminimeringsanalys genomsnittlig förbrukning av respektive läkemedel samt behov av läkarbesök.

Genomsnittlig förbrukning av Aldara och Zyclara är baserad på tidigare nämnd data från Socialstyrelsen och uppgår för Aldara respektive Zyclara till 1,77 respektive 1,43 förpackningar⁶. För Tolak antar företaget att den genomsnittliga förbrukningen uppgår till 1,25 förpackningar, vilket som tidigare nämnts är den genomsnittliga förbrukning som har uppmätts i HD-FUP3B-048 och HD-FUP35-049⁷.

Företaget har inkluderat två typer av läkarbesök i sin analys, besök hos primärvårdsläkare⁸ och besök hos specialistläkare. Företaget antar att 20 procent besöker primärvårdsläkare medan 80 procent besöker specialistläkare. Samtliga patienter, oavsett vilket läkemedel de behandlas med, antas göra åtminstone två läkarbesök. För patienter som behandlas med antingen Aldara eller Zyclara antas 25 procent av de patienter som förbrukar mer än en förpackning göra ytterligare ett läkarbesök. Ett sådant antagande tillämpas ej för patienter som behandlas med Tolak med hänvisning till hur det föreföll sig i de två kliniska studierna i HD-FUP3B-048 och HD-FUP35-049.

Tabell 2. Tillämpade priser i företagets kostnadsminimeringsanalys

Läkemedel	Kostnad per förpackning
Tolak	618 Kronor
Aldara	577 kronor
Zyclara	1 078 kronor

Tabell 3. Läkemedelsförbrukning och antal läkarbesök i företagets kostnadsminimeringsanalys

	Tolak	Aldara	Zyclara
Läkemedelförbrukning (antal förpackningar)	1,25	1,77	1,43
Antal läkarbesök	2	2,19	2,11

Kostnader för de två inkluderade vårdåtgärderna är baserade på uppgifter från Södra sjukvårdsregionen. Enligt dessa uppgifter kostar besök hos primärvårdsläkare 1 688 kronor medan besök hos specialist kostar 3 647 kronor.

⁶ Företaget korrigerade sitt grundscenario i samband med att TLV tillförde data från Socialstyrelsen till ärendet. Ursprungligen var genomsnittlig förbrukning av Aldara baserad på information från en vetenskaplig studie[2] medan den genomsnittliga förbrukningen av Zyclara antogs korrespondera med en förpackning i enlighet med produktresumén.

⁷ Likväl som att företaget korrigerade sitt grundscenario i samband med att TLV tillförde data från Socialstyrelsen till ärendet korrigerade företaget sitt grundscenario när TLV bad företaget inkomma med data om förbrukning från de två kliniska studierna i HD-FUP3B-048 och HD-FUP35-049. Initialt antog företaget att den genomsnittliga förbrukningen av Tolak korresponderade med en förpackning i enlighet med produktresumén.

⁸ Läkare verksam i primärvården

Företagets resultat - kostnadsminimeringsanalys

Företagets kostnadsminimeringsanalys visar att behandling med Tolak genererar lägre läkemedelskostnader och lägre behandlingskostnader än motsvarande kostnader för behandling med antingen Aldara eller Zyclara. Företaget har utöver sitt grundscenario även inkommit med känslighetsanalyser, dessa återfinns i bilaga 3.

Tabell 4. Resultat företagets kostnadsminimeringsanalys

	Tolak	Aldara	Zyclara
Läkemedelskostnader	773 kr	1 021 kr	1 542 kr
Övriga vårdkostnader	6 511 kr	7 137 kr	6 861 kr
Behandlingskostnader (totalkostnad)	7 283 kr	8 159 kr	8 403 kr

TLV:s diskussion

TLV finner det rimligt att företaget i sin kostnadsminimeringsanalys beaktar förbrukning. Vidare finner TLV tillämplade datakällor, Socialstyrelsen samt de två kliniska studierna HD-FUP3B-048 och HD-FUP35-049, rimliga. Även om datakällorna ter sig rimliga bidrar det till osäkerhet i analysen att genomsnittlig förbrukning (mätt som antal förpackningar) av Tolak är baserat på två kliniska studier medan den genomsnittliga förbrukningen av Aldara och Zyclara är baserad på användning i klinisk praxis. Det bidrar till osäkerhet eftersom användningen i klinisk praxis inte nödvändigtvis korresponderar med användningen i kliniska studier, vidare är det inte heller säkerställt att patientpopulationerna i HD-FUP3B-048 och HD-FUP35-049 till fullo korresponderar med patientpopulation i svensk klinisk praxis. TLV finner det emellertid sannolikt att förbrukningen av Tolak understiger såväl förbrukningen av Aldara som Zyclara då innehållet i en förpackning Tolak (20 gram) överskrider innehållet i en förpackning Aldara (3 gram⁹) respektive en förpackning Zyclara (7 gram¹⁰). TLV har i sin bedömning, att det ter sig rimligt med lägre genomsnittsförbrukning (mätt som antal förpackningar) av Tolak jämfört med Aldara och Zyclara, beaktat behandlingens längd¹¹ och behandlingsfrekvens¹².

TLV finner det rimligt att företagets tillämplade pris för Aldara är ett medelvärde baserat på priset för periodens periodens vara inom Aldaras utbytesgrupp. TLV korrigerar emellertid priset för Aldara då tid har förflutit sedan företagets beräkningar genomfördes. TLV:s medelvärde är baserat på periodens vara inom Aldaras utbytesgrupp under de tre senaste månaderna (juni, juli, och augusti) vilket är i enlighet med TLV-praxis. Denna korrigering medför att kostnaden för en förpackning Aldara uppgår till 496 kronor¹³.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att priset på Aldara bör vara baserat på priset för periodens vara i Aldaras utbytesgrupp under de tre senaste månaderna inklusive besluts-månaden.

TLV finner det inte rimligt att 25 procent av de patienter som behandlas med Tolak som har en genomsnittlig förbrukning över en förpackning inte genomför ytterligare ett läkarbesök. I TLV:s analys modelleras antal läkarbesök för patienter som behandlas med Tolak på samma vis som för patienter som behandlas med antingen Aldara eller Zyclara.

⁹ En förpackning Aldara innehåller 12 stycken dospåsar vilka var och en innehåller 250 milligram kräm.

¹⁰ En förpackning Zyclara innehåller 28 stycken dospåsar vilka var och en innehåller 250 milligram kräm.

¹¹ Behandling med samtliga tre läkemedel ska initialt fortlöpa under en period om fyra veckor; för Tolak och Aldara fyra sammanhängande veckor; för Zyclara två behandlingscykler om två veckor vardera separerade av två veckor utan behandling.

¹² Tolak och Zyclara ska appliceras varje dag medan Aldara ska appliceras under tre dagar per vecka. Således ter det sig rimligt att att en förpackning Aldara innehåller mindre innehåll än Tolak. Under en behandlingsperiod om fyra veckor ska Tolak appliceras under samtliga 28 dagar medan Aldara ska appliceras under totalt 12 dagar. 12 dividerat med 28 är lika med 0,43 medan 3 dividerat med 20 är lika med 0,15 och således kan skillnaden mellan Tolak och Aldara med avseende på innehåll inte till fullo härledas till behandlingsfrekvensen.

¹³ juni – 527 kronor; juli – 496 kronor; augusti – 466 kronor

2.1.2 TLV:s kostnadsminimeringsanalys

TLV:s analys skiljer sig från företagens analys på två punkter: tillämpat pris för Aldara och antal läkarbesök för patienter som behandlas med Tolak.

Eftersom TLV bedömer att det råder viss osäkerhet kring genomsnittlig förbrukning varierar bland annat denna parameter i TLV:s känslighetsanalyser. Även priset på Aldara justeras i känslighetsanalyserna eftersom priset på Aldara varierar från månad till månad eftersom Aldara ingår i PV-systemet.

Tabell 5. Tillämpade priser i TLV:s kostnadsminimeringsanalys

Läkemedel	Kostnad per förpackning
Tolak	618 Kronor
Aldara	496 kronor
Zyclara	1 078 kronor

Tabell 6. Läkemedelsförbrukning och antal läkarbesök i TLV:s kostnadsminimeringsanalys

	Tolak	Aldara	Zyclara
Läkemedelförbrukning (antal förpackningar)	1,25	1,77	1,43
Antal läkarbesök	2,06	2,19	2,11

TLV:s resultat - kostnadsminimeringsanalys

TLV:s kostnadsminimeringsanalys visar att behandling med Tolak genererar såväl lägre läkemedelskostnader som behandlingskostnader än behandling med antingen Aldara eller Zyclara, se tabell 7.

Tabell 7. Resultat i TLV:s kostnadsminimeringsanalys

	Tolak	Aldara	Zyclara
Läkemedelskostnader	773 kr	878 kr	1 542 kr
Övriga vårdkostnader	6 714 kr	7 137 kr	6 861 kr
Behandlingskostnader (totalkostnad)	7 487 kr	8 016 kr	8 403 kr

2.1.3 TLV:s känslighetsanalys

En av TLV:s känslighetsanalyser visar att om genomsnittlig förbrukning av Tolak korresponderar med genomsnittlig förbrukning av Zyclara (1,43 förpackningar) är läkemedelskostnaderna för behandling med Tolak marginellt högre (6 kronor) än läkemedelskostnaderna vid behandling med Aldara. Läkemedelskostnaderna för behandling med Tolak understiger dock fortfarande läkemedelskostnaderna för behandling med Zyclara. Beaktas även kostnaden för läkarbesök är behandling med Tolak fortfarande mindre kostsam än både Aldara och Zyclara.

Om genomsnittlig förbrukning av Tolak är oförändrad (1,25 förpackningar) medan genomsnittlig förbrukning av Aldara sjunker till 1,6 förpackningar (från 1,77 förpackningar) är läkemedelskostnaderna för Tolak lägre än läkemedelskostnaderna för Aldara respektive Zyclara.

Vidare visar TLV:s känslighetsanalyser att även om priset på Aldara sjunker till 474 kronor¹⁴ (från 496 kr) är läkemedelskostnaderna och behandlingarkostnaderna för behandling med Tolak fortfarande lägre än motsvarande kostnader för Aldara.

Tabell 8. TLV:s känslighetsanalys

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Läkemedelskostnader		
			Tolak	Aldara	Zyclara
Genomsnittlig förbrukning (Antal förpackningar)	Tolak 1,25; Aldara 1,77; Zyclara 1,43	Tolak 1,43; Aldara 1,77; Zyclara 1,43	884 kr	878 kr	1 542 kr
		Tolak 1,25; Aldara 1,60; Zyclara 1,43	773 kr	794 kr	1 542 kr
Läkemedelspriser	Tolak 618 kr; Aldara 496 kr; Zyclara 1078 kr	Tolak 618 kr; Aldara 474 kr; Zyclara 1078 kr	773 kr	839 kr	1 542 kr
Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Behandlingskostnader		
			Tolak	Aldara	Zyclara
Genomsnittlig förbrukning (Antal förpackningar)	Tolak 1,25; Aldara 1,77; Zyclara 1,43	Tolak 1,43; Aldara 1,77; Zyclara 1,43	7 744 kr	8 016 kr	8 403 kr
		Tolak 1,25; Aldara 1,43; Zyclara 1,6	7 487 kr	7 793 kr	8 403 kr
Läkemedelspriser	Tolak 618 kr; Aldara 496 kr; Zyclara 1078 kr	Tolak 618 kr; Aldara 474 kr; Zyclara 1078 kr	7 487 kr	7 977 kr	8 403 kr

2.2 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten är att betrakta som medelhög. Osäkerheten grundar sig i huvudsak på att tillämpad analys är baserad på genomsnittlig förbrukning av respektive läkemedel och för Tolak har detta uppskattats med hjälp av data från kliniska studier medan för de två jämförelsealternativen har detta uppskattats med hjälp av data från Socialstyrelsen. Detta bidrar till osäkerhet eftersom den genomsnittliga användningen i kliniska studier inte nödvändigtvis korresponderar med den genomsnittliga användningen i klinisk praxis. Bedömningen grundar sig även i att det råder viss osäkerhet kring priset för Aldara då detta varierar från månad till månad eftersom Aldara ingår i systemet periodens vara.

¹⁴ vilket är ett medelvärde baserat på periodens vara i Aldaras utbytesgrupp under månaderna juli (496 kronor), Augusti (466 kronor), och september (461 kronor).

2.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat årlig försäljning till cirka [-----] kronor (AIP). Denna siffra utgår från att [-----] patienter behandlas med Tolak årligen och att varje patient endast förbrukar en förpackning.

TLV:s diskussion

Data från de två kliniska studierna HD-FUP3B-048 och HD-FUP35-049 visar att vissa patienter förbrukar mer än en förpackning. Således är företagets årliga försäljning sannolikt något underskattad. Vid tillämpning av en genomsnittlig förbrukning om 1,25 förpackningar skulle den årliga försäljningen till ansökt AIP uppgå till cirka [-----] kronor.

2.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att den kliniska effekten av Tolak är att betrakta som jämförbar med relevanta jämförelsealternativ, Aldara och Zyclara. TLV:s grundscenario tyder på att behandling med Tolak genererar såväl lägre läkemedels- som behandlingarkostnader än behandling med antingen Aldara eller Zyclara. Vidare visar TLV:s känslighetsanalyser att dessa resultatet är relativt robusta, det vill säga att i en majoritet av känslighetsanalyserna är kostnaderna för behandling med Tolak lägre än kostnaderna för behandling med antingen Aldara eller Zyclara. Således är TLV:s sammantagna bedömning att kostnaderna för behandling med Tolak är rimliga i förhållande till nyttan. Osäkerheten i analysen är att betrakta som medelhög. Denna bedömning är i huvudsak baserat på osäkerheterna kring genomsnittlig förbrukning och priset för Aldara.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Tolak har ej utvärderats av varken NICE, CADTH, NPCE eller Statens legemiddelverk (Norska HTA-myndigheten).

3.2 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.

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 9. Priser andra länder

Land	AIP (€)	AUP (€)
Tyskland	[---] €	[---] €

4 Regler och praxis

4.1 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.

4.2 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.

4.3 Praxis

4.3.1 Zyclara (dnr 196/2013)

TLV beslutade i september 2013 att Zyclara, kräm, skulle ingå i förmånerna med generell subvention. Zyclara är godkänt för topikal behandling av AK i ansiktet eller på skalpen hos vuxna, när andra lokala behandlingsalternativ är kontraindicerade eller mindre lämpliga.

TLV bedömde att Aldara utgjorde relevant jämförelsealternativ till Zyclara. Företaget bifogade en indirekt jämförelse som visade hur effekten av Zyclara förhöll sig till effekten av Aldara baserat på läkemedlets respektive pivotala studier. I dessa studier nådde Zyclara en fullständig utläkning hos 35,6 % av patienterna och 6,3 % hos placebo medan motsvarande siffra för Aldara (två behandlingscykler) var 55,0 % respektive 2,3 %. Företaget ansåg att effektmåttet partiell utläkning (istället för fullständig utläkning) bättre återspeglade effekten eftersom resultatet då blev oberoende av antalet lesioner vid studiens start.

TLV bedömde att det var svårt att dra slutsatser om hur den kliniska effekten av behandlingarna förhöll sig till varandra då den indirekta jämförelsen innehöll osäkerheter som berodde på att de olika studierna hade olika upplägg med avseende på antalet lesioner hos patienterna och hur stor hudytta som behandlats. Då konfidensintervallen för både oddskvot och relativ risk för effektmåttet partiell utläkning inbegrep 1 kunde ingen skillnad mellan Zyclara eller Aldara visas.

Beräkningarna i företagets kostnadsminimeringsanalys byggde på ett antal osäkra variabler som innefattade antaganden om läkemedelsåtgång och på vilket sätt stora hudytor behandlas med Aldara i klinisk praxis. Trots de osäkra variablerna var det rimligt att anta att behandling med Zyclara inte skedde till en högre kostnad jämfört med Aldara.

4.3.2 Actikerall (dnr 4187/2015)

I maj 2016 beviljade TLV generell subvention för Actikerall, kutan lösning. Actikerall är avsett för behandling av grad I/II av hyperkeratotisk AK (grad I/II) på ansiktet, pannan eller skalpen hos vuxna patienter med normalt immunförsvar.

TLV bedömde att Solaraze var ett relevant jämförelsealternativ till Actikerall, eftersom läkemedlen delvis hade samma indikationer.

I den pivotala studien hade Actikerall visat signifikant bättre effekt än Solaraze, mätt som högre grad av utläkning och lägre grad av återfall, vid behandling i högst 12 veckor. Actikerall medförde dock en signifikant högre frekvens av besvär vid applikationsstället (framförallt brännande känsla och inflammation) än Solaraze. Priset för Actikerall var lägre än priset för jämförelsealternativet och kostnaden för behandling med läkemedlet bedömdes som rimlig.

5 Sammanvägning

Aktinisk keratos (AK) är ytliga cellförändringar i epidermis (hudens yttre lager) som uppstår genom kumulativ exponering för ultraviolett ljus. Därför förekommer AK främst vid kroniskt ljusexponerade kroppsdelar, såsom ansiktet, öron och handryggar och framför allt hos äldre personer. Aktiniska keratoser framträder oftast som en eller flera, oftast rodnade, fjälliga och skrovliga fläckar. AK kan gå i regress, kan persistera och kan utvecklas till in situ eller invasiv skivepitelcancer.

För patienter med multipla aktiniska keratoser finns flera alternativ av fältbehandlingar för utvärtes bruk, vilka patienten själv utför i hemmet: imikvimod-kräm som finns i två styrkor, 5% (Aldara) och 3,75% (Zyclara), fluorouracil (5-FU)-kräm 5% (Efudix), och diklofenak-kräm (Solaraze). Samtliga av dessa läkemedel ingår i läkemedelsförmånerna med undantag för Efudix som för närvarande är ett licensperparat i Sverige. Baserat på behandlingsriktlinjer från landets regioner bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Tolak utgörs av Aldara och Zyclara.

Tolak har utvärderats i två randomiserade, kontrollerade multicenterstudier hos personer med synliga lesioner i ansiktet, hårbotten och/eller på öronen. Studierna visade att Tolak var signifikant bättre än placebo. Företaget antar jämförbar effekt med såväl Aldara som Zyclara. Företaget har baserat antagandet om jämförbar effekt på indirekta jämförelser i form av nätverksmetaanalyser. Dessa jämförelser visade att Tolak var bättre än placebo och inte sämre (non-inferiority) än behandlingsalternativet. Indirekta jämförelser har dock generellt lägre evidensgrad än direkta jämförelser. Trots detta delar TLV företagets bedömning om jämförbar effekt.

TLV har utvärderat om kostnaden för Tolak är rimlig i förhållande till nyttan med hjälp av en kostnadsminimeringsanalys. TLV:s grundscenariotyder på att behandling med Tolak genererar såväl lägre läkemedels- som behandlingskostnader än behandling med antingen Aldara eller Zyclara. Vidare visar TLV:s känslighetsanalyser att resultatet är relativt robusta, det vill säga att i en majoritet av känslighetsanalyserna är kostnaderna för behandling med Tolak lägre än kostnaderna för behandling med antingen Aldara eller Zyclara.

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

6 Referenser

- [1] M. A. Dohil, "Efficacy, Safety, and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Cream Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis," *J Drugs Dermatol*, vol. 15, pp. 1218-1224, Oct 1 2016.
- [2] Norlin Jenny M, Malberg Irena, Synnerstad Ingrid, och Ragnarson Gunnel, "Treatment Patterns and Cost of Actinic Keratosis During 12 Months - A Swedish Register-based Study," *Forum for Nordic Dermato-Venereology*, vol. 25, 2015.

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. 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.

Bilaga 2 – Genomsnittlig förbrukning av Aldara/bascellex och Zyclara

Genomsnittlig förbrukning av Aldara/Bascellex¹⁵ och Zyclara är baserade på uthämtning som skett under perioden januari 2015 – maj 2020. För varje patient beräknas antalet uthämtade förpackningar under en behandlingsperiod. En patient antas påbörja en ny behandlingsperiod om det gått > 365 dagar sedan den föregående expedieringen i datamaterialet. Data kommer från Socialstyrelsens läkemedelsregister. För varje patient finns också information från patientregistret, som visar om patienten diagnostiserats med diagnoskoden aktinisk keratos (L57.0) under en period ± 3 månader av något av uttagen i datamaterialet.

Bilaga 3 – Företagets känslighetsanalys

Tabell 10. Företagets känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Skillnad behandlingskostnader	
			Tolak vs Aldara	Tolak vs Zyclara
Antal läkarbesök	Tolak 2; Aldara 2,19; Zyclara 2,11	Tolak 2; Aldara 2; Zyclara 2	-156 kr	-677 kr
		Tolak 2; Aldara 2,49; Zyclara 2,38	-1 846 kr	-2 021 kr
Andel patienter som besöker specialistläkare	80%	60%	-800 kr	-1 078 kr
		100%	-951 kr	-1 162 kr

¹⁵ Bascellex är generika till Aldara.