

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

Avslag

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 | 2021-01-28 |
| 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 2019, beräknat antal patienter efter ett år: [—] |
| 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 | 5200,25 | 5350,50 |
| Alitretinoin Orifarm | 30 mg | 30 mjuka kapslar | 5200,25 | 5350,50 |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anh Thu Nguyen Hoang och Maria Eriksson (medicinska utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonom) samt Sofia Palmqvist och Minna Klintz Syrén (jurister)

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.

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. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 01386/2020

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 **Avslag**

- 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. För patienter med handeksem med hyperkeratotiska egenskaper bedömer TLV att acitretin utgör relevant jämförelsealternativ.
- 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 ungefär 30 000 kronor per behandlingskur som är på 24 veckor.
- Kostnaden per vunnet QALY för Alitretinoin Orifarm bedöms vara mellan 410 000 – 870 000 kronor jämfört med inget tillägg till standardbehandling.
- Kostnaden för en behandlingskur på 24 veckor är betydligt högre för Alitretinoin Orifarm än acitretin.
- 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.

Innehållsförteckning

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Bakgrund | 6 |
| 2 | Medicinskt underlag | 6 |
| 2.1 | Svårt kroniskt handeksem..... | 6 |
| 2.2 | Läkemedlet..... | 6 |
| 2.3 | Behandling och svårighetsgrad..... | 7 |
| 2.4 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 9 |
| 3 | Hälsoekonomi | 16 |
| 3.1 | Effektmått..... | 17 |
| 3.2 | Kostnader och resursutnyttjande..... | 20 |
| 4 | Resultat | 22 |
| 4.1 | Företagets grundscenario..... | 22 |
| 4.2 | TLV:s känslighetsanalyser..... | 22 |
| 4.3 | Budgetpåverkan..... | 24 |
| 5 | Subvention och prisnivåer i andra länder | 25 |
| 5.1 | Utvärdering från myndigheter i andra länder..... | 25 |
| 5.2 | Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder..... | 25 |
| 6 | Regler och praxis | 26 |
| 6.1 | Den etiska plattformen..... | 26 |
| 6.2 | Författningstext m.m..... | 26 |
| 6.3 | Praxis..... | 26 |
| 7 | Sammanvägning | 28 |
| 8 | Referenser | 30 |
| | Bilagor | 31 |
| | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m..... | 31 |

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 marknadsgodkännande av Alitretinoin Orifarm ersätter Alitretinoin Orifarm läkemedel med substansen alitretinoin och möjligheten till licensförskrivning av läkemedel med substansen alitretinoin (Toctino) upphör.

I juni 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 subventioneras för patienter som vid beslutstillfället redan behandlades med Alitretinoin Orifarm eller med ett licensläkemedel som ersätts 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.

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 livskvalitet 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 eksemen [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.

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 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 motiveras av 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.

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

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 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.

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.

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. Baserat på det bedömer TLV att acitretin är ett relevant jämförelsealternativ för patienter med handeksem med hyperkeratotiska egenskaper.

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. För patienter med handeksem med hyperkeratotiska egenskaper bedömer TLV att acitretin utgör relevant jämförelsealternativ.

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 eksem 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 eksem 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 för [– _____}] | | | | |
| Studier genomförda med referensläkemedlet Toctino | | | | |
| Studie | Studiedesign | Jämförelsealternativ | Studiepopulation | Utfall |
| BACH (BAP00089) T. Ruzicka et al., 2008 [14] | 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 [15] | 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 [16] | 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 effektmåten 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 placebokontrollerade 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.

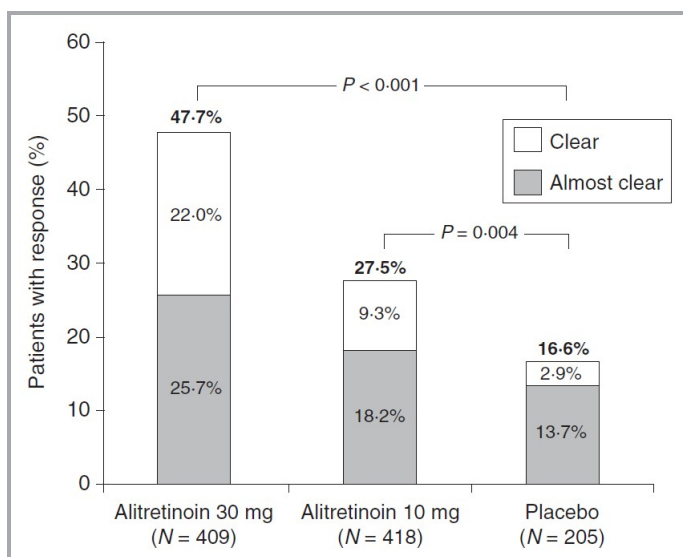
Resultat

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.

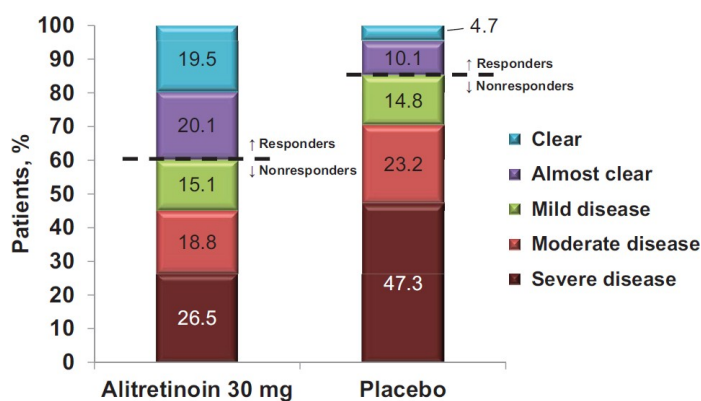
I BACH uppnådde 47,7 procent av patienter som fått 30 mg alitretinoin och 27,5 procent av patienter som fått 10 mg det primära effektmåttet enligt skattning på PGA-skalan. Motsvarande siffra för placeboarmen var 16,6 procent, figur 1. Skillnaden avseende det primära effektmåttet var statistiskt signifikant 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 [14].



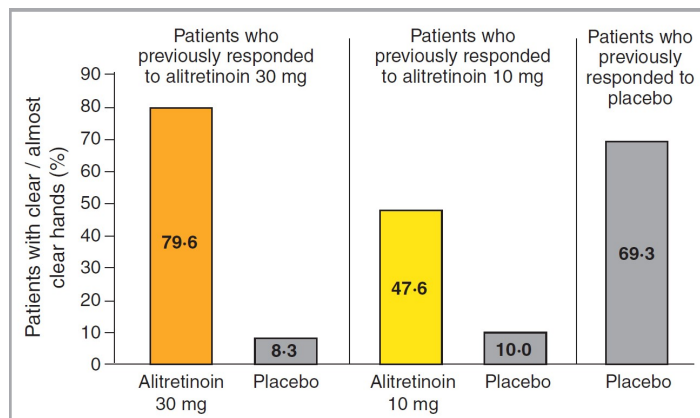
Figur 2. Andel patienter som i HANDEL uppnådde de olika nivåerna på den femgradiga PGA-skalan. Respons definierades som att bli läkt (clear) eller nästan läkt (almost clear) efter 24 veckors behandling med alitretinoin eller placebo [16].



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. Behandlingsvar definierades även i uppföljningsstudien till BACH som läkt eller nästan läkt enligt PGA-skalan [15].

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 [15].



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 tyreoidestimulerande 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 [17]. 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 alitretinoins 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.

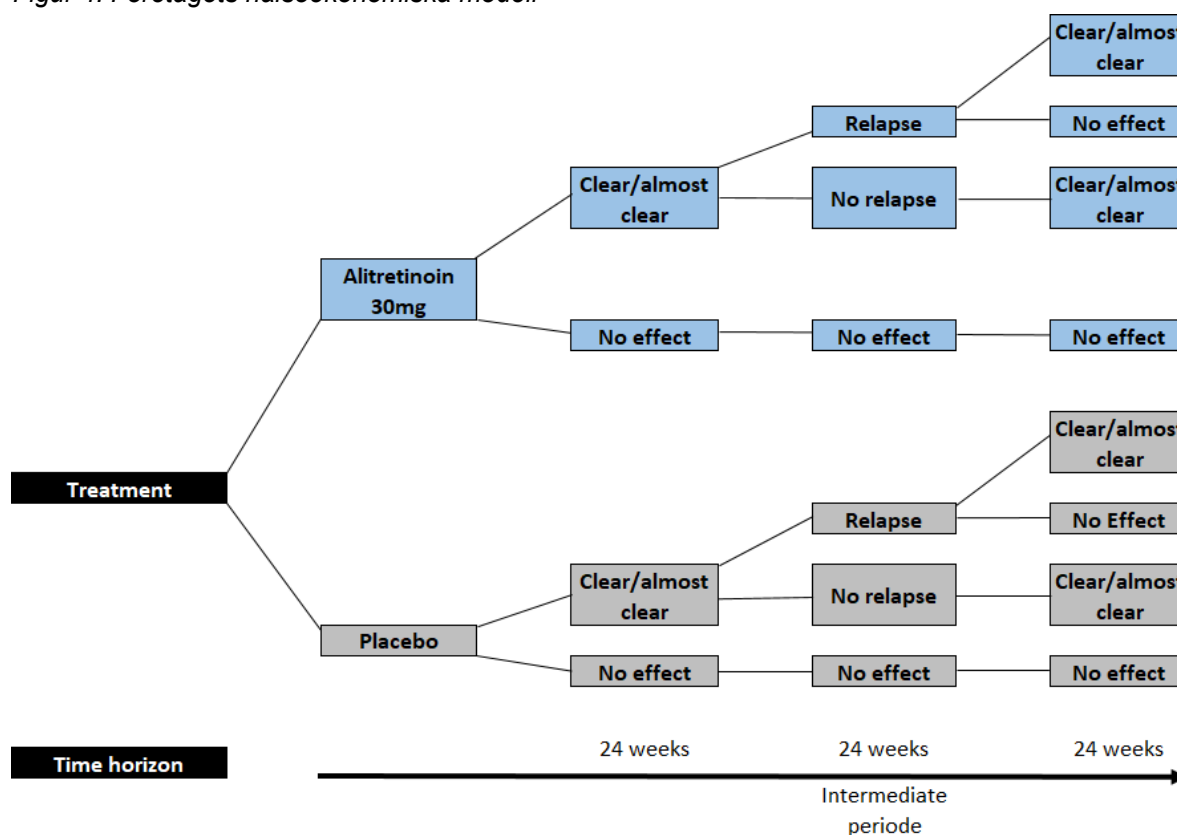
3 Hälsoekonomi

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 2017–2019.

Eftersom TLV bedömer att ingen behandling, det vill säga inget tillägg till standardbehandling, samt acitretin är relevanta jämförelsealternativ till Alitretinoin Orifarm, se stycke 2.3.2, har företaget kommit in med en kostnadsnyttoanalys där Alitretinoin Orifarm jämförs med ingen behandling. Företaget har dock valt att inte komma in med en kostnadsnyttoanalys där Alitretinoin Orifarm jämförs med acitretin, utan presenterar endast kostnaden för behandling med acitretin. Detta motiverar företaget med att det finns få effektdata för acitretin för den aktuella patientpopulationen och att det därför inte är möjligt att göra en indirektjämförelse.

Företagets kostnadsnyttoanalys där Alitretinoin Orifarm jämförs med ingen behandling 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.

Eftersom företaget inte har kommit in med något underlag som visar om effekten för Alitretinoin Orifarm är bättre än acitretin, presenterar TLV endast en kostnadsjämförelse för denna jämförelse.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Beslutstrådet, som utgör den hälsoekonomiska analysen, är uppbyggt av tre cykler, se figur 4. Varje cykel är 24 veckor, vilket motsvarar den maximala behandlingens längden för alitretinoin. Andelen patienter som uppskattas bli läkta eller nästan läkta efter behandling med alitretinoin eller placebo efter den första 24 veckors cykeln baseras på patientgruppen som fått 30 mg alitretinoin i den kliniska studien BACH¹, se tabell 3. Patienter kan endast behandlas under den första och sista cykeln. Patienter antas endast få återbehandling i den tredje cykeln om de svarat på behandlingen under första 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 BACH², se tabell 3.

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

| Alitretinoin 30 mg | | Frequency | Probability | Source |
|--------------------|----------------------|----------------|-------------|-------------------------------|
| Week 24 | Clear / Almost Clear | 195 out of 409 | 0,477 | (T. Ruzicka et al. , 2007) |
| | No effect | 214 out of 409 | 0,523 | (T. Ruzicka et al. , 2007) |
| Week 48 | Relapse | 75 out of 195 | 0,385 | (R. Bissonette et al. , 2009) |
| | No relapse | 120 out of 195 | 0,615 | (R. Bissonette et al. , 2009) |
| Week 72 | Clear/almost clear | 39 out of 49 | 0,796 | (R. Bissonette et al. , 2009) |
| | No effect | 10 out of 49 | 0,204 | (R. Bissonette et al. , 2009) |
| Placebo | | Frequency | Probability | Source |
| Week 24 | Clear / Almost Clear | 34 out of 205 | 0,166 | (T. Ruzicka et al. , 2007) |
| | No effect | 171 out of 205 | 0,834 | (T. Ruzicka et al. , 2007) |
| Week 48 | Relapse | 12 out of 34 | 0,353 | (R. Bissonette et al. , 2009) |
| | No relapse | 22 out of 34 | 0,647 | (R. Bissonette et al. , 2009) |
| Week 72 | Clear/almost clear | 9 out of 13 | 0,692 | (R. Bissonette et al. , 2009) |
| | No effect | 4 out of 13 | 0,308 | (R. Bissonette et al. , 2009) |

TLV:s diskussion

TLV bedömer att företagens 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 30 procent³ av patienterna som svarar på den första behandlingen antas vara läkta eller nästan läkta i 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 patienter tenderar att röra sig mellan perioder av svåra till mildare besvär. TLV:s expert 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

¹ Ruzicka et al., 2007

² Bissonette et al., 2009

³ Andel patienter som svarar på första behandling och därefter inte får återfall: $29,3\% = 0,477 * 0,615$

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 visar effekten av att utgå från HANDEL under första cykeln i modellen.

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) [19] 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, mildt, 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) [26], se tabell 4. Därefter används en algoritm av Woolacott et al. (2006) [27] för att översätta livskvalitetmätningar från DLQI till EQ-5D⁴.

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

⁴EQ-5D = 0,956 - (0,0248 x DLQI score)

Tabell 4. Livskvalitet i företags analys

| | PGA: Läkt eller nästan läkt | PGA: Svårt tillstånd | PGA: Måttligt/milt tillstånd | PGA: Kombinerad: Svårt (69,4%), Måttligt/milt (30,6%) |
|-------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|---|
| DLQI | 1,74 | 15,08 | 7,86 ⁵ | - |
| EQ-5D score | 0,913 | 0,625 | 0,761 | 0,667 ⁶ |

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.

Mappningsprocessen är tvådelad där båda delar innebär osäkerheter. Det ena steget innebär att DLQI relateras till PGA status. Företagets analys använder 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 mätningarna kan variera inom de olika sjukdomstillstånden baserat på PGA status. TLV har identifierat en studie av Augustin et al. (2011) [28] 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) [29] är den genomsnittliga livskvalitetsvikten för åldersgruppen 40-48 år 0,86⁷. 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.

⁵ Mild = 5,93; Moderate = 9,78. Genomsnittlig DLQI = 7,86

⁶ 0,667 = 0,625*0,694 + 0,761*0,306

⁷ Algoritmen av Ara and Brazier (2010) genererar en livskvalitet på 0,87 baserat på populationen i Ruzicka et al., (2007).

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: Svårt tillstånd | PGA: Måttlig |
|-------------|--------------------------------|----------------------|--------------|
| DLQI | 5 | 11,1 | 6,7 |
| EQ-5D score | 0,832 | 0,681 | 0,790 |

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.

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 5 350,50 kr för båda förpackningarna, se tabell 6. 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. Företaget framför att den exakta siffran över andelen patienter som avbröt behandlingen efter 12 veckor inte framgår i BACH. Av den anledningen gör företaget det konservativa antagandet att samtliga patienter som påbörjar behandling står på behandling under 24 veckor. De patienter som svarar på behandlingen och därefter får återfall (se tabell 3) antas få ytterligare en behandling på 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. Företaget menar att osäkerheten kring dessa kostnader hanteras genom att samtliga patienter antas behandlas med Alitretinoin Orifarm i 24 veckor. Företaget framför även att det är konservativt att inte inkludera några kostnader för patienter i jämförelsearmen.

Företaget har även inkommit med kostnadsjämförelse mot acitretin, se tabell 6. Enligt produktresumén är rekommenderad initial dos för acitretin 10, 25 eller 30 mg en gång dagligen i 2–4 veckor. Efter denna initiala fas kan det, i några fall, vara nödvändigt att öka dosen upp till max 75 mg acitretin per dag. I allmänhet ger en daglig dos på 30 mg acitretin, under ytterligare 6–8 veckor, en optimal terapeutisk effekt på psoriasis. Företaget lyfter att behandlingen med acitretin för patienter med svårt kroniskt handeksem är ”off label” och att det därför inte finns någon information om behandlingslängd för denna patientgrupp. Företaget uppskattar att kostnaden för en 24 veckors period är cirka 2 300 kronor för acitretin (30 mg) och ca 30 000 kronor för Alitretinoin Orifarm, se tabell 6.

Tabell 6. Företagets kostnadsjämförelse (24 veckor) mellan Alitretinoin Orifarm och acitretin.

| | AUP | Antal | Styrka | Pris per dos | Pris per 24 veckor |
|------------------------|------------|-------|---------|--------------|--------------------|
| Alitretinoin Orifarm | 5350,50 kr | 30 | 30 mg | 178,35 kr | 29 963 kr |
| Alitretinoin Orifarm | 5350,50 kr | 30 | 10 mg | 178,35 kr | 29 963 kr |
| Acitretin ⁸ | 890,44 kr | 100 | 25 mg | 8,90 kr | 1 496 kr |
| | | | 75 mg* | 26,71 kr | 4 488 kr |
| Acitretin ⁹ | 466,75 kr | 100 | 10 mg | 4,66 kr | 890 kr |
| | | | 30 mg** | 13,98 kr | 2347 kr |

*75 mg=25 mg x 3; **30 mg = 10 mg x 3

TLV:s diskussion

TLV bedömer att företagets antagande om att samtliga patienter står på behandling under 24 veckor överskattar kostnaden för Alitretinoin Orifarm. Det är däremot osäkert hur många patienter som kommer avbryta behandlingen efter 12 veckor i klinisk praxis samt huruvida företagets överskattning kan tänkas väga upp för andra kostnader i form av till exempel de regelbundna vårdbesök som krävs vid behandling med Alitretinoin Orifarm.

TLV håller med företaget om att det är konservativt att inte inkludera några kostnader för jämförelsearmen. TLV:s experter lyfter fram att även patienter i jämförelsearmen kommer få vård, vilket skulle innebära extra kostnader för denna patientgrupp. Baserat på nuvarande underlag, där endast läkemedelskostnaden för Alitretinoin Orifarm har inkluderats, kan TLV inte bedöma hur de olika kostnadsposterna som inte inkluderats i analysen skulle kunna komma att påverka resultatet. Då analysen genererar en relativt låg QALY-vinsten är dock analysen känslig för ändringar i pris.

TLV presenterar känslighetsanalyser för ett scenario där en andel patienter antas avbryta behandlingen efter 12 veckor. Känslighetsanalyserna baseras på andelen patienter som avbryter behandlingen i de kliniska studierna BACH och uppföljningsstudien till BACH. Tidpunkten för när patienter avbryter behandlingen i respektive studie framgår dock inte, vilket gör att dessa känslighetsanalyser bör tolkas med försiktighet.

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. Analysen är känslig för skillnader i kostnader.

Kostnadsjämförelsen visar att läkemedelskostnaden för behandling med Alitretinoin Orifarm är högre än för acitretin.

⁸ Lägsta pris 5 augusti 2020: Acitretin Orifarm

⁹ Lägsta pris 5 augusti 2020: Neotigason

4 Resultat

Till följd av osäkerheten i jämförelsen mellan Alitretinoin Orifarm och ingen behandling presenterar TLV endast känslighetsanalyser. Majoriteten av analyserna leder till en kostnad per vunnet QALY som är högre än vad TLV generellt accepterar för ett tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för Alitretinoin Orifarm är betydligt högre än för acitretin.

4.1 Företagets grundscenari

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- Samtliga patienter behandlas under 24 veckor.
- Det sker inga dosjusteringar.
- Endast patienter som svarar på behandlingen under de första 24 veckorna kan återbehandlas. Återbehandling sker endast vid ett tillfälle.
- Livskvalitetsvikter baseras på en mappningsprocess för livskvaliteten hos patienter med psoriasis.
- Livskvaliteten för patienter som inte svarat på behandling eller 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 grundscenari

Företaget uppskattar att kostnaden per vunnet QALY är ca 380 000 kronor när Alitretinoin Orifarm jämförs med ingen behandling.

Tabell 7. Företagets grundscenari

| | Alitretinoin | Ingen behandling | Skillnad |
|-------------------|--------------|------------------|------------|
| Läkemedelskostnad | 35 465 kr | 0 kr | 35 465 kr |
| QALYs | 0,973 | 0,881 | 0,092 |
| | | | |
| Kostnad per QALY | | | 384 842 kr |

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har inte genomfört några känslighetsanalyser för att testa hur känslig modellen är för de antaganden som gjorts.

4.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser visar att då Alitretinoin Orifarm ges som 30 mg och företagets livskvalitetsvikter används, med en justering där patienter som är läkta eller nästan läkta har en livskvalitet i nivå med vad som uppskattats av Burström et al. (2001), ligger kostnaden per vunnet QALY runt 500 000 kronor i samtliga analyser. När livskvalitetsvikterna baseras på Augustin et al. (2011), med samma justering baserat på Burström et al. (2001), ökar kostnaden per vunnet QALY med cirka 200 000 – 300 000 kronor i samtliga analyser, tabell 8.

När Alitretinoin Orifarm ges som 10 mg är kostnaden per vunnet QALY betydligt högre än när behandlingen ges som 30 mg. Detta beror på att den observerade effekten i de kliniska studierna är sämre vid behandling med 10 mg än med 30 mg.

Tabell 8. TLV:s känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser | | +/- Kostnader | +/- QALYs | Kostnad/QALY |
|--|--|---------------|-----------|--------------|
| Företagets grundscenario | | 35 465 kr | 0,092 | 384 842 kr |
| TLV: Livskvalitet för tillståndet läkta eller nästan läkta begränsas till 0,86 i enlighet med Burström et al. (2001) | | 35 465 kr | 0,076 | 464 005 kr |
| Kostnader | Första behandlingscykeln: 26% av patienter avbryter behandling efter 12 veckor Andra behandlingscykeln: 12% avbryter behandlingen efter 12 veckor | 31 246 kr | 0,076 | 408 799 kr |
| Andel patienter läkta eller nästan läkta | Fowler: Alitretinoin: 40% Placebo: 15% | 34 577 kr | 0,061 | 563 091 kr |
| Livskvalitet | Patienter som inte svarar kvarstår i det svåra tillståndet | 35 465 kr | 0,084 | 420 728 kr |
| | Läkta eller nästan läkta: 0,85 | 35 465 kr | 0,073 | 482 741 kr |
| | Läkta eller nästan läkt: 0,84 | 35 465 kr | 0,070 | 503 054 kr |
| Dosering | Läkta eller nästan läkta vid dosering med endast 10mg: Första behandlingscykeln 27,5% Andra behandlingscykeln: 47,6% | 33 135 kr | 0,025 | 1 335 463 kr |
| TLV: Livskvalitetsvikter baseras på Augustin + livskvalitet för patienter läkta eller nästan läkta justeras till 0,86 | | 35 465 kr | 0,050 | 716 413 kr |
| Kostnader | Första behandlingscykeln: 26% av patienter avbryter behandling efter 12 veckor Andra behandlingscykeln: 12% avbryter behandlingen efter 12 veckor | 31 246 kr | 0,050 | 631 175 kr |
| Andel patienter läkta eller nästan läkta | Fowler: Alitretinoin: 40% Placebo: 15% | 34 577 kr | 0,040 | 869 398 kr |
| Livskvalitet | Patienter som inte svarar kvarstår i det svåra tillståndet | 35 465 kr | 0,054 | 653 174 kr |
| | Baserat på Augustin et al. (2011) utan justering | 35 465 kr | 0,041 | 860 855 kr |
| | Läkta eller nästan läkta: 0,85 | 35 465 kr | 0,047 | 762 080 kr |
| | Läkta eller nästan läkta: 0,84 | 35 465 kr | 0,044 | 813 966 kr |
| Dosering | Läkta eller nästan läkta vid dosering med endast 10mg: Första behandlingscykeln 27,5% Andra behandlingscykeln: 47,6% | 33 135 kr | 0,016 | 2 063 167 kr |

Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög, vilket främst beror på mappningsprocessen för livskvalitetsvikterna. TLV har presenterat resultat 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 ett år efter lanseringen i Sverige. Detta skulle enligt företagets uppskattningar innebära en försäljning på cirka [—] kronor. Denna kostnad skulle flyttas från de som tidigare fick alitretinoin (Toctino) förskrivet på licens. Företaget uppskattar att den årliga försäljningen av Toctino är mellan [—] kronor, baserat på prisnivåerna under de senaste tre åren. Skiftet från licensförskrivning till Alitretinoin Orifarm skulle således leda till kostnadsbesparing på ca [—] om året.

TLV:s diskussion

TLV:s experter 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 även för vissa patienter med medelsvår sjukdom. Det är oklart hur mycket användningen av Alitretinoin Orifarm kommer att öka. En av TLV:s experter uppskattar en potentiell ökning till mellan 2000 – 4000 patienter.

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 ≥ 15 . Då DQLI inkluderat flera frågor som inte relaterar till handeksem 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 handeksem.

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 bett 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 Danmark och Finland.

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

Cuprior

I januari år 2020 beviljades Cuprior (dnr 1552/2019) generell subvention. Wilsons sjukdom är en ärftlig sjukdom som beror på att koppar ansamlas i kroppen, framför allt i levern och hjärnan. Första linjens behandling för patienter med Wilsons sjukdom är D-penicillamin, som är ett licensläkemedel. Omkring 30 procent av alla patienter med Wilsons sjukdom är dock intoleranta mot D-penicillamin. Cuprior (trientin-tetrahydroklorid) är det första godkända läkemedlet (godkänt september 2017) som är avsett för behandling av Wilsons sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn från fem års ålder som är intoleranta mot D-penicillamin. Både trientin och D-penicillamin är så kallade kopparkelerare som binder koppar i kroppens vävnader i ett komplex som utsöndras i urinen. Cirka 20 till 25 patienter lider av tillstånd som innefattas av den godkända indikationen för Cuprior. Sedan juli 2019 finns även ett annat godkänt läkemedel med samma indikation som Cuprior och som innehöll trientin, Cufence (trientin-dihydroklorid). Fram tills att Cuprior blev godkänt hade behandling för dessa patienter varit två andra trientin-baserade läkemedel som förskrivits på licens, Univar (trientin-dihydroklorid, samma läkemedel som Cufence) och Syprine (trientin-hydroklorid). Eftersom Cuprior och Cufence nu godkänts kommer Läkemedelsverkets licensförskrivning av Univar och Syprine i huvudsak att upphöra. Eftersom det numera finns godkända läkemedel för Wilsons sjukdom kommer Läkemedelsverket som huvudregel inte att bevilja några licenser av trientin (den aktiva substansen i Cuprior).

Cufence

Den 20 februari 2020 beslutade TLV att bevilja Cufence (2185/2019) generell subvention. Cufence (trientin-dihydroklorid) är avsett för behandling av Wilsons sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn från fem års ålder som är intoleranta mot D-penicillamin. Cirka 20 till 25 patienter innefattas av den godkända indikationen för Cufence. Både trientin och D-penicillamin är så kallade kopparkelerare som binder koppar i kroppens vävnader i ett komplex som utsöndras i urinen. Cufence fick marknadsgodkännande i juli 2019 och förskrevs tidigare på licens i Sverige, under namnet Univar. I och med att Cufence ersätter licensförskrivningen av Univar beviljades Cufence, i augusti 2019, tillfällig subvention enligt 16 a § lagen om läkemedelsförmåner (dnr 2186/2019) till dess ansökan enligt 15 § samma lag (2002:160) hade prövats

eller TLV beslutat annat. Eftersom det numera finns godkända läkemedel för Wilsons sjukdom kommer Läkemedelsverket som huvudregel inte att bevilja några licenser av trientin (den aktiva substansen i Cufence). TLV bedömde därför att licensläkemedlet Univar inte kunde utgöra ett relevant jämförelsealternativ. TLV bedömde istället att Cuprior är det relevanta jämförelsealternativet då det har samma indikation som Cufence och innehåller samma aktiva substans, trientin.

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. De aspekter på livskvalitet som påverkas mest av handeksem är sömnpåverkan, psykiska problem, sjukskrivningar och begränsningar i patientens val av yrke och fritidsaktiviteter. Påverkan på livskvaliteten hamnar i nivå med den vid medelsvår psoriasis och astma. Har handeksemet lett till sjukskrivning är påverkan i samma nivå som vid svår psoriasis. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att svårighetsgraden för svårt kroniskt handeksem är medelhög.

Alitretinoin Orifarm innehåller den aktiva substansen alitretinoin som är en retinoid, A-vitaminderivat som binder till medlemmar i receptorfamiljerna RAR och RXR (retinoidreceptorer), som ger upphov till immunmodulerande och antiinflammatoriska effekter som är relevanta för hudinflammation. Alitretinoin Orifarm är det första systemiska läkemedlet som blivit godkänt mot svårt kroniskt handeksem.

TLV bedömer att licensläkemedlet Toctino (alitretinoin) visats ha en kliniskt relevant effekt för patienter med svårt kroniskt handeksem med otillräckligt svar av behandling med starka topikala kortikosteroider.

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.

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 alitretinoinns effekt på hälsorelaterad livskvalitet. Det råder även osäkerhet om studiepopulationen i de kliniska studierna motsvarar patientpopulationen i Sverige.

TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling och acitretin är relevanta behandlingsalternativ. Acitretin är ett relevant alternativ för patienter med svårt kroniskt handeksem som har hyperkeratotiska egenskaper.

TLV ser 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 inkluderas endast kostnader för Alitretinoin Orifarm i modellen.

TLV känslighetsanalyser visar att i majoriteten av analyserna ligger kostnaden per vunnet QALY över vad som generellt accepteras för en sjukdom där svårighetsgraden bedöms som medelhög. När behandlingen ges som 10 mg ökar kostnaden per QALY ytterligare.

En kostnadsjämförelse visar att kostnaden för behandling med Alitretinoin Orifarm är betydligt högre än behandling med acitretin.

TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring hur många patienter som kan komma att förskrivas Alitretinoin Orifarm.

8 Referenser

- [1] B. Meding, M. Lindberg, and B. Stenberg, "Handläggning och behandling av handeksem," Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi (SSDV)2012.
- [2] T. L. Diepgen, T. Agner, W. Aberer, J. Berth-Jones, F. Cambazard, P. Elsner, *et al.*, "Management of chronic hand eczema," *Contact Dermatitis*, vol. 57, pp. 203-10, Oct 2007.
- [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," *Contact Dermatitis*, vol. 58, pp. 335-9, Jun 2008.
- [6] A. R. Halbert, K. A. Gebauer, and L. M. Wall, "Prognosis of occupational chromate dermatitis," *Contact Dermatitis*, vol. 27, pp. 214-9, Oct 1992.
- [7] A. Adishes, J. D. Meyer, and N. M. Cherry, "Prognosis and work absence due to occupational contact dermatitis," *Contact Dermatitis*, vol. 46, pp. 273-9, May 2002.
- [8] M. Hald, T. Agner, J. Blands, and J. D. Johansen, "Delay in medical attention to hand eczema: a follow-up study," *Br J Dermatol*, vol. 161, pp. 1294-300, Dec 2009.
- [9] E. Noiesen, M. D. Munk, K. Larsen, M. Høyen, and T. Agner, "Gender differences in topical treatment of allergic contact dermatitis," *Acta Derm Venereol*, vol. 89, pp. 79-81, 2009.
- [10] Sundhedsstyrelsen, "National klinisk retningslinje for behandling af håndeksem," *Danmark*, 2016.
- [11] T. L. Diepgen, K. E. Andersen, O. Chosidow, P. J. Coenraads, P. Elsner, J. English, *et al.*, "Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema--short version," *J Dtsch Dermatol Ges*, vol. 13, pp. 77-85, Jan 2015.
- [12] J. F. S. Salvador, F. H. Mendaza, M. H. Garcés, D. Palacios-Martínez, R. S. Camacho, R. S. Sanz, *et al.*, "Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hand Eczema," *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, vol. 111, pp. 26-40, 2020.
- [13] W. A. Christoffers, P. J. Coenraads, Å. Svensson, T. L. Diepgen, J. L. Dickinson-Blok, J. Xia, *et al.*, "Interventions for hand eczema," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, p. Cd004055, Apr 26 2019.
- [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," *Acta Derm Venereol*, vol. 81, pp. 353-5, Oct-Nov 2001.
- [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," *Dermatol Ther*, vol. 29, pp. 364-371, Sep 2016.
- [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," *J Dermatolog Treat*, vol. 15, pp. 88-93, Apr 2004.
- [17] M. Song, H. J. Lee, W. K. Lee, H. S. Kim, H. C. Ko, M. B. Kim, *et al.*, "Acitretin as a Therapeutic Option for Chronic Hand Eczema," *Ann Dermatol*, vol. 29, pp. 385-387, Jun 2017.
- [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, C. W. Lynde, G. B. Jemec, T. Diepgen, J. Berth-Jones, P. J. Coenraads, *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," *Br J Dermatol*, vol. 158, pp. 808-17, Apr 2008.
- [22] R. Bissonnette, M. Worm, B. Gerlach, L. Guenther, F. Cambazard, T. Ruzicka, *et al.*, "Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema," *Br J Dermatol*, vol. 162, pp. 420-6, Feb 1 2010.
- [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," *J Drugs Dermatol*, vol. 13, pp. 1198-204, Oct 2014.
- [24] J. D. Johansen, M. Hald, B. L. Andersen, G. Laurberg, A. Danielsen, C. Avnstorp, *et al.*, "Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish Contact Dermatitis Group," *Contact Dermatitis*, vol. 65, pp. 13-21, Jul 2011.
- [25] 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," *BMC Dermatol*, vol. 10, p. 4, Jun 25 2010.
- [26] A. R. Freemantle N, Stanley G, "Quality of life in chronic hand eczema as measured by the Dermatology Life Quality Index," *Value Health*, vol. 12(7):A459, 2009.
- [27] N. Woolacott, N. Hawkins, A. Mason, A. Kainth, Z. Khadjesari, Y. B. Vergel, *et al.*, "Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review," *Health Technol Assess*, vol. 10, pp. 1-233, i-iv, Nov 2006.
- [28] 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," *Br J Dermatol*, vol. 165, pp. 845-51, Oct 2011.
- [29] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res*, vol. 10, pp. 621-35, 2001.

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.