

Deres dato	Deres referanse	Vår dato	Vår referanse	Seksjon/saksbehandler
		18.11.2022	22/07734-5	Martina Stipic

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 24-03-2022 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for diklofenak (Solaraze) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er diklofenak (Solaraze) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av ikke-hypertrofiske og ikke-hyperkeratotiske aktiniske keratoser (AK).						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
S80	Solutløst keratose/solforbrenning	54, 136	L57.0	Aktinisk keratose	54, 136	
<u>Vilkår:</u>						
54	Behandlingen skal være instituert av spesialist i hud og veneriske sykdommer eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.					
136	Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.					

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 126842

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP	AUP	Refusjonspris
126842	3 %	100 g	490,00	661,00	661,00

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at kostnaden for diklofenak (Solaraze) ikke skal være høyere enn den høyeste refusjonsprisen for referansealternativene. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/ eller referansealternativene, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-12-2022. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

Almirall Nordic ApS har levert dokumentasjon til metodevurdering av diklofenak (Solaraze) til behandling av aktinisk keratose. Dette er i samsvar med den godkjente indikasjonen for preparatet. (1)

Aktinisk keratose

Aktinisk keratose (AK), også kjent som solar keratose, er solinduserte lesjoner hvor særlig personer med lys hud er utsatt. Lesjonene vises som små flekker som er rødlige, evt. gulaktige, litt tørre og skjellende fortykkelser i huden. De kan være moderat hyperpigmenterte, og overflaten er oftest litt ru og øm. Lesjonene finnes hovedsakelig på hudområder som er mest utsatt for sollys, som hode, hals, underarmer og hender. Aktinisk keratose kan vises som alt fra en enkelt flekk til tallrike slike hudforandringer. Tilstanden kan gå tilbake av seg selv dersom man unngår eksponering for sol, men den kan også utvikles til hudkreft (plateepitelkreft). Selv om de fleste tilfellene med aktinisk keratose ikke progredierer til kreft, er det estimert at opptil 60 % av alle tilfellene med plateepitelkreft oppstår fra AK. Aktinisk keratose regnes som et forstadium til plateepitelkreft. Forekomsten av aktinisk keratose øker med alderen og med graden av soleksposering. Prevalensen oppgis til å være omtrent 10 % i alderen 20-29 år og 75 % i aldersgruppen 80-89 år. (2, 3)

Behandling av aktinisk keratose

Målet med behandlingen er å stanse sykdomsutviklingen og forhindre utvikling av hudkreft. Noen behandlinger initieres også av kosmetiske årsaker. De vanligste behandlingsformene er fotodynamisk terapi, kryoterapi eller lokalbehandling med legemidler. Ved enkeltlesjoner er kryobehandling eller fotodynamisk behandling vanlige førstevalg. Medikamentell behandling brukes oftest ved mer utbredte forandringer. (3) Zyclara, Aldara, Actikerall og Tolak er, i tillegg til Solaraze, markedsførte preparater for lokal behandling av aktiniske keratoser. (4-7) Med unntak av Actikerall, har alle innvilget forhåndsgodkjent refusjon for behandling av aktiniske keratoser som kan beskrives som ikke-hyperkeratotiske og ikke-hypertrofiske. (8-10) Actikerall har refusjonsberettiget bruk til behandling av hyperkeratotiske aktiniske keratoser. (11)

Solaraze

Solaraze er en gel inneholdende virkestoffet diklofenak. Preparatet anses som et velkjent legemiddel som har vært markedsført i Norge siden 01.01.2011. Anbefalt dosering er 0,5 g gel per en lesjon på 5x5 cm, påført 2 ganger daglig. Maksimal døgndose på 8 g daglig er nok til samtidig behandling av inntil 200 cm² hudoverflate. Behandlingen varer vanligvis i 60- 90 dager. Maksimal effekt er sett ved behandling i nærmere 90 dager, mens fullstendig heling av lesjonene eller optimal terapeutisk virkning ikke nødvendigvis blir synlig før 30 dager etter avsluttet behandling. (1)

Effektdokumentasjon

Almirall Nordic ApS har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse (CMA) hvor legemiddelkostnadene ved Solaraze er sammenlignet med legemiddelkostnadene ved behandling med Zyclara, Aldara og Tolak. En CMA forutsetter at effekt- og bivirkningsprofil er tilnærmet lik for intervensjon og komparator. For å dokumentere dette har Almirall Nordic ApS vist til 3 direkte studier som sammenlignet diklofenak med imikvimod og fluorouracil. (12-14), samt 5 indirekte sammenligninger (15-19). Firma har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

Legemiddelverket mener at innsendt dokumentasjon ikke er egnet for å trekke konklusjoner om effekten av Solaraze sammenlignet med andre behandlinger. Resultater fra litteraturen varierer mellom konklusjoner om at Solaraze har sammenlignbar effekt som komparatorene, og konklusjoner om at komparatorene har en tendens til å ha bedre effekt enn diklofenak. Det kommer også frem at Solaraze har noe mildere bivirkningsprofil enn komparatorene, og anses som bedre tolerert. Variasjoner i resultater kan relateres til forskjeller mellom studiedesign. Eksempelvis var ikke doseringsregimer i tråd med godkjente preparatomtaler, pasienter som hadde kun 1 AK lesjon ble inkludert, og histopatologisk diagnostisering av AK manglet. Resultater og sammenligningen må derfor tolkes med varsomhet.

I norske veiledere for behandling av aktinisk keratose understrekes det at alle legemidlene har lokale bivirkninger og at valg av preparatet krever godt kjennskap til alternativene. (2, 3) Diklofenak presenteres som et alternativ som benyttes noe mindre fordi den krever langvarig behandling sammenlignet med komparatorene. I tidligere metodevurderinger har det blitt konkludert med at effekten av de forskjellige alternativene til lokal behandling av AK var sammenlignbar. (8-11) På bakgrunn av dette og innsendt dokumentasjon for effekt, vurderer Legemiddelverket at det er tilstrekkelig sannsynliggjort at Solaraze er forbundet med lignende effekt og sikkerhet som komparatorene.

Helseøkonomisk analyse

I den innsendte helseøkonomiske analysen inngår kun legemiddelkostnader som påløper ved en behandlingssyklus. Herunder har Almirall Nordic ApS lagt til oppdatert pris for Solaraze. Indirekte kostnader antas til å være like på tvers av og utløser dermed ikke mer kostnader som kan påvirke utfallet av analysen. Legemiddelkostnader som inngår i analysen er presentert i tabellen under.

Tabell 1. Legemiddelkostnader per pakke og per behandlingssyklus.

Preparat	Virkestoff	Styrke og formulering	Pakningsstørrelse	Refusjonspris (inkl. mva.)
Solaraze	Diklofenak	3 %, gel	100 g (tube)	661,00 NOK
Aldara	Imikvimod	5 %, krem	12 x 0,25 g (dosepose)	401,80 NOK
Zyclara	Imikvimod	3,75 %, krem	28 x 0,25 g (dosepose)	734,10 NOK
Tolak	Fluorouracil	40 mg/g, krem	20 g (tube)	750,30 NOK

En forutsetning for analysen er at en pakke brukes per en behandlingssyklus. Påføringshyppighet og behandlingsvarighet er forskjellig for preparatene (1, 4-8), men en pakning tilsvarer ifølge

preparatene vanligvis en behandlingsrunde. Hvis AK er ikke fjernet etter en behandlingssyklus, kan behandlingen gjentas. Legemiddelverket anser at antatt forbruk av de ulike preparatene per en behandlingssyklus er rimelig og i tråd med godkjente preparatomtaler. Dersom flere behandlingsrunder er nødvendige, vil forskjell i kostnader mellom behandlingsalternativene øke, hvor Solaraze skiller seg ut som det rimeligste alternativet. Dette skyldes mengden gel i en pakke Solaraze, som tilsvarer mer enn en behandlingssyklus dersom den laveste anbefalte dosen brukes. (1) Tabellen over viser at legemiddelkostnadene knyttet til behandlingen med Solaraze er i samme område som legemiddelkostnadene knyttet til behandlingen med de sammenlignbare alternativene. Legemiddelverket mener basert på dette at Solaraze er en kostnadseffektiv alternativ på linje som alternativene som har refusjon i dag.

Budsjettvirkninger

Firma anslår at ca. 10 000 pasienter er aktuelle for behandling av AK med topikal imikvimod, fluorouracil og diklofenak i år 1. De antar videre at pasientantallet vil øke med 5 % årlig, samt at en pasient trenger i gjennomsnitt 1,4 behandlingsrunder per år. Dette tilsvarer et forbruk på 1,4 pakker per år per pasient og det gjelder alle preparater. Legemiddelverket mener disse estimatene er beheftet med noe usikkerhet og at antall solgte pakninger representerer et mer realistisk anslag på legemiddelbruken.

Helseøkonomiforvaltningen (Helfo) yter i dag individuell stønad til behandling med Solaraze. I 2021 ble 20 pakninger Solaraze solgt med innvilget søknad om individuell stønad, 26 i 2020 og 20 pakninger i 2019.¹ Legemiddelverket antar at innvilgelsen av forhåndsgodkjent refusjon for Solaraze vil kunne medføre en økning i bruk da behandlingen blir lettere tilgjengelig. Basert på totalt salg av Solaraze de siste fem årene¹ har Legemiddelverket estimert en budsjettvirkning på ca. 300 000 NOK dersom all forskriving refunderes gjennom forhåndsgodkjent refusjon. Estimater inkluderer kun pasienter som får Solaraze på hvit og blå resept, men dersom dyrere alternativer fortrenses vil budsjettvirkninger være rimeligere.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelkostnader ved behandling med Solaraze er lavere enn med behandlingsalternativene Zyclara, Aldara og Tolak. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen konkludert med at ressursbruken knyttet til behandling av aktinisk keratose med Solaraze står i et rimelig forhold til nytten på lik linje som behandlingsalternativene. Legemiddelverket begrenser forhåndsgodkjent refusjon med de samme refusjonsvilkårene og refusjonskriteriene som er lagt til komparatorene. Disse er vilkår 51, «Behandling skal være instituert av spesialist i hud og veneriske sykdommer eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet», og vilkår 136, «Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder». (8-11) Forhåndsgodkjent refusjon begrenses også til behandling av ikke-hypertrofiske og ikke-hyperkeratotiske lesjoner.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

¹ Basert på Farmalogg sin legemiddelstatistikk

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 24-03-2022

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 31-03-2022

Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager

Ferdig behandlet: 16-11-2022

Total saksbehandlingstid: 230 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Med vennlig hilsen

STATENS LEGEMIDDELVERK

Rita Hvalbye
Fungerende enhetsleder

Martina Stipic

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet: Dersom HOD er mottaker sendes til postmottak@hod.dep.no Dersom HOD kopimottaker sendes til Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Harald.Lislevand@helsedir.no
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, helene.winde@helfo.no

Referanser

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale- Solaraze [hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/02-1566.pdf
2. Norsk Helseinformatikk. Aktinisk keratose [Internett]. Tiller: Norsk Helseinformatikk AS; [revidert 05.04.2022; hentet 25.10.2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/skjellende-utslett-ekskl-eksem-og-psoriasis/aktinisk-keratose/?page=1>
3. Norsk elektronisk legehåndbok. Aktinisk keratose [Internett]. Tiller: Norsk Helseinformatikk AS; [revidert 05.04.2022; hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/aktinisk-keratose>
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale- Zyclara [hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zyclara-epar-product-information_no.pdf
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale- Aldara [hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information_no.pdf
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale- Actikerall [hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8812.pdf
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale- Tolak [hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/18-12224.pdf
8. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport- Imiquimod (Zyclara) til behandling av aktiniske keratoser. 2014 [hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zyclara_AK_2014.pdf
9. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport- Aldara (imiquimod) til behandling av aktiniske keratoser. 2010 [hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/A/Aldara_Aktiniske%20keratoser_2010.pdf
10. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport- Tolak. 2020 [hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tolak_aktinisk%20keratose_2020.pdf
11. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport- Actikerall (5-FU/SA) til behandling av aktiniske keratoser. 2017 [hentet 25.10.2022] Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/A/Actikerall_aktiniske%20keratoser_2017.pdf
12. Akarsu S, Aktan S, Atahan A, Koç P, Özkan S. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. Clin Exp Dermatol. 2011;36(5):479-84.
13. Gollnick H, Dirschka T, Ostendorf R, Kerl H, Kunstfeld R. Long-term clinical outcomes of imiquimod 5% cream vs. diclofenac 3% gel for actinic keratosis on the face or scalp: a pooled analysis of two randomized controlled trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(1):82-9.
14. Segatto MM, Dornelles SI, Silveira VB, Frantz Gde O. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. An Bras Dermatol. 2013;88(5):732-8.
15. Gupta Ak, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic Keratoses. Cochrane Database Syst Rev, 12, CD004415.

16. Ezzedine K, Painchault C, Brignone M. Systematic Literature Review and Network Meta-analysis of the Efficacy and Acceptability of Interventions in Actinic Keratoses. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(1):adv00358
17. Steeb T, Wessely A, Harlaß M, Heppt F, Koch EAT, Leiter U, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions for Actinic Keratosis from Post-Marketing Surveillance Trials. *J Clin Med.* 2020;9(7)
18. Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS One.* 2014;9(6):e96829
19. Wu Y, Tang N, Cai L, Li Q. Relative efficacy of 5-fluorouracil compared with other treatments among patients with actinic keratosis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12822