

Leo Pharma AS  
Accord Healthcare AB  
Viatris AS

|                   |                           |                               |                                              |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Deres ref.</b> | <b>Dato</b><br>08.09.2022 | <b>Vår ref.</b><br>22/10462-1 | <b>Saksbehandler</b><br>Marthe Sunde Kirkemo |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|

## REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til vedtak av 24-04-2009 (sak 08/17125) og vedtak av 01-12-2003 (sak 03/06131) om vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for henholdsvis takrolimus (Protopic) og pimecrolimus (Elidel) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Legemiddelverket har revurdert tidligere vedtak basert på henvendelse fra Helseøkonomiforvaltningen (Helfo). LEO Pharma Norge AS, Accord Healthcare AB og Viatris AS har ikke bidratt med supplerende dokumentasjon.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er takrolimus (Protopic og Takrolimus Accord) og pimecrolimus (Elidel) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

For takrolimus (Protopic og Takrolimus Accord):

|                                                                                                                                                                                    |                         |             |               |             |                   |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|---------------|-------------|-------------------|---------------|
| <u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Moderat til alvorlig atopisk eksem ved utilstrekkelig respons på eller intoleranse mot konvensjonell terapi, som f.eks topikale kortikosteroider. |                         |             |               |             |                   |               |
| <u>Refusjonskoder:</u>                                                                                                                                                             |                         |             |               |             |                   |               |
|                                                                                                                                                                                    |                         | <b>ICPC</b> |               |             | <b>ICD</b>        |               |
| <b>Kode</b>                                                                                                                                                                        | <b>Tekst</b>            |             | <b>Vilkår</b> | <b>Kode</b> | <b>Tekst</b>      | <b>Vilkår</b> |
| S87                                                                                                                                                                                | Atopisk dermatitt/eksem |             |               | L20         | Atopisk dermatitt |               |
| <u>Vilkår:</u>                                                                                                                                                                     |                         |             |               |             |                   |               |

For pimecrolimus (Elidel):

|                                                                                                                                                                                                                 |                         |               |             |                   |               |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------|-------------|-------------------|---------------|--|
| <u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Moderat atopisk eksem ved utilstrekkelig respons på eller intoleranse mot topikale kortikosteroider, eller ved eksem på ansikt eller hals der slik behandling kan være uegnet. |                         |               |             |                   |               |  |
| <u>Refusjonskoder:</u>                                                                                                                                                                                          |                         |               |             |                   |               |  |
| ICPC                                                                                                                                                                                                            |                         |               | ICD         |                   |               |  |
| <b>Kode</b>                                                                                                                                                                                                     | <b>Tekst</b>            | <b>Vilkår</b> | <b>Kode</b> | <b>Tekst</b>      | <b>Vilkår</b> |  |
| S87                                                                                                                                                                                                             | Atopisk dermatitt/eksem |               | L20         | Atopisk dermatitt |               |  |
| <u>Vilkår:</u>                                                                                                                                                                                                  |                         |               |             |                   |               |  |

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 187595, 145158, 180419, 442297, 565203, 180043.

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.

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

| Vare-nummer | Handelsnavn       | Styrke  | Paknings-størrelse | AUP    | Trinnpris | Refusjonspris |
|-------------|-------------------|---------|--------------------|--------|-----------|---------------|
| 180419      | Protopic          | 0,1 %   | 60 g               | 536,90 | 411,70    | 411,70        |
| 145158      | Protopic          | 0,03 %  | 30 g               | 279,10 | -         | 279,10        |
| 442297      | Takrolimus Accord | 0,1 %   | 10 g               | 162,00 | 130,60    | 130,60        |
| 565203      | Takrolimus Accord | 0,1 %   | 30 g               | 305,60 | 238,30    | 238,30        |
| 180043      | Takrolimus Accord | 0,1 %   | 60 g               | 536,90 | 411,70    | 411,70        |
| 187595      | Elidel            | 10 mg/g | 30 g               | 337,10 | -         | 337,10        |

Refusjonspris gjelder så lenge preparatene har refusjon. Ved en eventuell revurdering av prisen, 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 01-10-2022. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisset for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

#### Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.



### Bakgrunn

Atopisk eksem (også kalt atopisk dermatitt, forkortet AD) er en kronisk hudsykdom som kjennetegnes av tørr hud med rødhet og kløe (1, 2). Sykdommen opptrer hyppigst hos barn. Hos 6 av 10 vil eksemet forsvinne eller bli mildere med alderen, men mange vil være plaget selv i voksen alder. Alvorlighetsgraden kan karakteriseres som mild, moderat eller alvorlig basert på grad av hudpåvirkning, hyppighet av kløe, påvirkning av fungering i hverdagen og forstyrrelse av søvn.

Mild AD kjennetegnes av tørr hud, noe kløe og rødhet og har lite innvirkning på pasientens hverdagsfunksjon. Ved moderat til alvorlig AD er det i tillegg hyppig og mer intens kløende hud og påvirkning av dagligdagse aktiviteter, søvn og psykososial funksjon. Alvorlig AD er kjennetegnet av kloremerker og fortykket hud, hudblødninger og pigmentforandringer. Pasientens hverdagsfunksjon kan være sterkt påvirket. Legemiddelverket vurderer at krav til alvorlighet kun er oppfylt hos pasienter med moderat og/eller alvorlig AD.

### Dagens behandling i norsk klinisk praksis

Gjenopprettelse av normal hudbarriere med fuktighetskrem er basisbehandling ved AD (1, 3). Dette bedrer eksemet og kan redusere behovet for medikamentell behandling. Når eksemet krever ytterligere behandling med legemidler, er lokalbehandling med kortikosteroider (topikale kortikosteroider, forkortet TCS) førstevalg (4). Pasienter med moderat til alvorlig AD bør starte med middels sterke til sterke TCS og fortsette behandlingen i 2-4 uker før effekt vurderes.

Lokalbehandling med takrolimus og pimecrolimus er etablert andrelinjebehandling ved AD (2, 3, 5). Alternative behandlinger etter lokalbehandling med takrolimus og pimecrolimus er biologiske preparater som monoklonale antistoffer (hemmere av IL-4, IL-13 eller IgE) og JAK-hemmer, som administreres enten som injeksjoner eller tabletter (3). Behandling med disse legemidlene initieres og følges opp av lege på sykehus, og er langt mer kostbare enn takrolimus og pimecrolimus.

### Topikale kalsinevrinhemmere (TCI)

Takrolimus salve og pimecrolimus krem er topikale kalsinevrinhemmere (forkortet TCI) som virker ved å undertrykke dannelsen av proinflammatoriske cytokiner. TCI hemmer aktivering av mastceller og påvirker flere andre immunceller involvert i sykdomsutviklingen ved AD (6).

Takrolimus salve er indisert ved moderat til alvorlig AD, både ved behandling av oppblussing hos pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på eller er intolerante overfor lokale kortikosteroider og som vedlikeholdsbehandling for å forebygge oppblussing og forlenge intervallene uten oppblussing hos pasienter med hyppige forverringer (7). Takrolimus finnes i to styrker: 0,03 % indisert fra 2 års alder og 0,1 % indisert fra 16 års alder. Pimecrolimus krem er indisert ved behandling av pasienter fra 3 måneders alder med mild til moderat AD når behandling med TCS er frarådet eller ikke er mulig (8).

Forekomst av ulike typer lymfomer, samt hudkreft, har vært rapportert hos pasienter som bruker pimecrolimus krem, men signifikante systemiske pimecrolimusnivåer har imidlertid ikke vært observert hos pasienter med AD som behandles med Elidel (8). Det er ikke funnet betydelige systemiske nivåer av takrolimus hos pasienter med AD behandlet med takrolimus salve, og en sammenheng mellom behandling med takrolimus salve og utvikling av maligniteter er ikke blitt bekreftet. Det anbefales likevel å bruke takrolimus salve med forsiktighet ved å behandle lite hyppig med laveste styrke og kortest mulig behandlingsvarighet (7).

#### Tidligere vurderinger av forhåndsgodkjent refusjon for TCI

Takrolimus salve og pimecrolimus krem fikk markedsføringstillatelse (MT) henholdsvis i 2002 og 2003. Legemiddelverket har siden vurdert forhåndsgodkjent refusjon for TCI ved flere anledninger. Per i dag er det ingen TCI som er innvilget forhåndsgodkjent refusjon til behandling av AD.

Forhåndsgodkjent refusjon for takrolimus (Protopic) ble vurdert sist i 2009 (sak 08/17125). Legemiddelverket fattet avslag om forhåndsgodkjent refusjon med begrunnelse om at det ikke er vist «... at kostnadene ved bruk av Protopic står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi...». Den helseøkonomiske analysen som lå til grunn for vurderingen sammenlignet Protopic med lokal behandling med kortikosteroid salve/krem. Dette gjenspeilet ikke relevant pasientpopulasjon da behandling med Protopic er aktuelt etter at behandling med TCS enten ikke har gitt tilstrekkelig effekt eller har ført til uakseptable bivirkninger. Helfo yter i dag individuell stønad ved bruk av takrolimus salve til behandling av AD med krav om at minst én TCS har vært forsøkt tidligere (10).

MT-innehaver for pimecrolimus (Elidel) søkte om forhåndsgodkjent refusjon i 2003 (sak 03/06131). Legemiddelverket fattet avslag om forhåndsgodkjent refusjon med begrunnelse om «... at det anvendte sammenligningsalternativet ikke representerer god klinisk praksis, og at det fører til en overestimering av effekten til Elidel.». Den helseøkonomiske analysen som lå til grunn for vurderingen sammenlignet Elidel med placebo. Legemiddelverket vurderte dermed at det var stor usikkerhet knyttet til legemiddelets kostnadseffektivitet sammenlignet med etablert behandling av AD. Elidel hadde nylig fått MT på søknadstidspunktet, og det var begrenset med erfaring mht. legemiddelets plass i norsk klinisk praksis. Til tross for avslag om forhåndsgodkjent refusjon var Legemiddelverket av den oppfatning at pasienter med AD som ikke tolererer eller responderer på TCS burde få legemiddelutgiftene refundert etter individuell stønad. Individuell stønad ble avgrenset til pasienter som ikke tolererer eller responderer på TCS med krav om at behandlingen skal initieres av spesialist i dermatologi eller pediatri og at optimalisert bruk av TCS skal være forsøkt i minst 2 måneder. Per i dag stilles det like krav til individuell stønad for pimecrolimus og takrolimus (9, 10).

#### Kostnader

Pris på takrolimus og pimecrolimus er på tilsvarende nivå eller lavere enn da de først kom på markedet for nesten 20 år siden. Takrolimus 0,1 % har i tillegg fått generisk konkurranse og blitt tatt opp i trinnprismodellen. Totalt sett har behandling med disse legemidlene blitt betydelig billigere sammenlignet med sist gang de ble vurdert for forhåndsgodkjent refusjon.

#### Budsjettkonsekvenser

Helfo innvilget individuell stønad for ca. 3,27 mill. NOK (inkl. mva.) i 2021 for behandling med takrolimus og pimecrolimus<sup>1</sup>. Til sammenligning var det totale salget på ca. 13,90 mill. NOK (inkl. mva.). Ifølge tall fra Reseptregisteret er antall pasienter som bruker takrolimus stabilt på rundt 11-12 000 pasienter i året. Omtrent like mange bruker pimecrolimus, men for dette legemiddelet har det vært en økning på om lag 2000 pasienter i året de siste fem årene. Tallene fra Reseptregisteret omfatter alle resepter, og om lag 20-30 % av TCI-reseptene er på blå resept<sup>1</sup>. Det forventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for takrolimus og pimecrolimus vil kunne føre til en økning i pasientgrunnlaget, og at det vil kunne føre til en økning i folketrygdens utgifter. Det forventes imidlertid at økningen vil være begrenset som følge av at det stilles krav til å ha forsøkt TCS først.

---

<sup>1</sup> Hentet fra Farmalogg sin legemiddelstatistikk



## Legemiddelverkets totalvurdering

Statens legemiddelverk har gjennomført en revurdering av tidligere vedtak for takrolimus salve og pimecrolimus krem. MT innehavere har ikke bidratt med supplerende dokumentasjon.

TCl er andrelinjebehandling ved AD, etter førstevalget TSC er prøvd uten tilstrekkelig effekt eller ved intoleranse. Det er anbefalt å utvise forsiktighet ved bruk av TCl med tanke på malignitetsutvikling. Alternative behandlinger ved moderat til alvorlig AD er biologiske preparater som monoklonale antistoffer (hemmere av IL-4, IL-13 eller IgE) og JAK-hemmer. Disse finansieres av de regionale helseforetakene og er langt mer kostbare enn TCl.

Takrolimus og pimecrolimus har siden sist gang de ble vurdert for forhåndsgodkjent refusjon blitt etablert andrelinjebehandling i norsk klinisk praksis, pasientantallet er relativt stabilt og legemidlene har blitt betydelig billigere siden sist de ble vurdert for forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket mener TCS er et viktig behandlingsalternativ for pasienter med AD som ikke behandles tilstrekkelig med TCS og at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten ved behandling av pasienter med moderat til alvorlig AD. Det forventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon vil kunne føre til en økning i folketrygdens utgifter, men at denne vil være begrenset som følge av krav til å ha forsøkt TCS først.

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.

## **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://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.



Vennlig hilsen  
Statens legemiddelverk

Rita Hvalbye  
Enhetsleder

Marthe Sunde Kirkemo

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har ikke håndskrevne signaturer.*

Mottakere:  
LEO Pharma AS  
Accord Healthcare AB  
Viartis AS

Kopi til:  
Helsedirektoratet  
Helse- og omsorgsdepartementet  
HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)  
Helseklage



## Referanser

- (1) Treatment of atopic dermatitis (eczema), Uptodate [oppdatert 11. mars 2022]. Tilgjengelig fra: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema?search=moderate%20atopic%20dermatitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema?search=moderate%20atopic%20dermatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- (2) Atopisk eksem hos barn, Helsenorge [oppdatert 27. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hud-og-har/rad-foreldre-atopisk-eksem/#behandling>
- (3) (NEL) Atopisk eksem, Norsk elektronisk legehåndbok [oppdatert 24. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/atopisk-eksem>
- (4) Berents, T.L.; Saunes, M; Schopf, T; Vindenes, H.K. (2018) Atopisk eksem. Tidsskrift for den Norske Laegeforening, ISSN: 0807-7096, Vol: 138, Issue: 13 Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2018/08/klinisk-oversikt/atopisk-eksem>
- (5) 6.1 Atopisk eksem, Pediatriveiledere fra Norsk barnelegeforening [oppdatert 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5968&key=144531>
- (6) Gutfreund, K., Bienias, W., Szewczyk, A., & Kaszuba, A. (2013). Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy dermatologii i alergologii*, <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35619>
- (7) Preparatomtale takrolimus (Protopic), European Medicines Agency [oppdatert 13. januar 2022]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information_no.pdf)
- (8) Preparatomtale pimecrolimus (Elidel), Legemiddelsøk (Statens legemiddelverk) [oppdatert 07. desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/02-1563.pdf>
- (9) Pimecrolimus - Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten, Helsedirektoratet [oppdatert 22. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/pimecrolimus>
- (10) Takrolimus - Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten, Helsedirektoratet [oppdatert 22. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/takrolimus>