

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
10 februari 2010

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2987102

Datum
1 september 2010

Ons kenmerk
ZA/2010110009

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH rapport 10/17: alitretinoïne (Toctino®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 februari heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot alitretinoïne (Toctino®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/17 dat als bijlage is toegevoegd.

Alitretinoïne is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroïden. Het product is in de handel in twee tabletsterkten voor één maal daagse toediening: 10 en 30 mg. De standaarddosering is 20 mg/dag.

Bij de beantwoording van de vraag of clustering mogelijk is, is alitretinoïne vergeleken met ciclosporine. Op grond van een verschillend (hoofd)indicatiegebied, is alitretinoïne niet onderling vervangbaar met ciclosporine. Het middel komt daarom niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Voor opname op bijlage 1B is een gelijke therapeutische waarde of een therapeutische meerwaarde nodig ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Er is geen standaardbehandeling en ook geen gebruikelijke behandeling voor de betreffende indicatie.

Daarom is de therapeutische waarde van alitretinoïne vergeleken met die van placebo. De vergelijking is beschreven in het farmacotherapeutisch rapport over alitretinoïne. Ook dit rapport is bijgesloten.

Bij patiënten met ernstig, chronisch handeczeem en onvoldoende respons op lokale behandeling met sterk werkzame corticosteroïden, heeft alitretinoïne een therapeutische meerwaarde boven placebo.

Opname van alitretinoïne zou leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget ten bedrage van ongeveer € 6,7 miljoen per jaar. Daarom was tevens beoordeling van de farmaco-economie nodig. De CFH heeft hierbij evenwel vastgesteld dat de doelmatigheid van alitretinoïne door de aanvrager onvoldoende is onderbouwd. De redenen hiervoor staan vermeld in de bijgesloten farmaco-economische rapportage.

Dit leidt er toe dat alitretinoïne (Toctino®) niet voldoet aan de criteria voor opname in het GVS. Het CVZ adviseert u dan ook om alitretinoïne niet op te nemen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/17

alitreinoïne (Toctino®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 augustus 2010

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010012422

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Alitretinoïne (Toctino®)
2	0. Voorstel fabrikant
2	0. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.1. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.2. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.3. Conclusie plaats in het GVS
3	2.b. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.1. Conclusie therapeutische waarde
3	2.b.2. Conclusie plaats in het GVS
3	2.b.3. Standaarddosering
4	2.c. Doelmatigheid
4	2.d. Kostenconsequentieraming
5	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en sport dd. 10 februari 2010
2. Farmacotherapeutisch rapport Toctino®
3. Farmaco-economisch rapport Toctino®
4. Kostenconsequentieraming Toctino®

1. Inleiding

2. Alitretinoïne (Toctino®)

Samenstelling	alitretinoïne 10-30 mg
Geregistreerde indicatie	<p>“Gebruik bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroiden.”</p> <p><i>Voorstel fabrikant</i></p> <p>Opname op bijlage 1B.</p> <p><i>Beoordeling opname in het GVS</i></p> <p>Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.</p> <p>Bij ernstig, chronisch handeczeem en onvoldoende respons op lokale sterke corticosteroiden worden diverse middelen toegepast, zoals ciclosporine, azathioprine, mycofenolaatmofetyl, orale corticosteroiden, acitretine en PUVA. Van deze middelen is alleen ciclosporine geregistreerd voor eczeem, namelijk voor atopische dermatitis (synoniem: constitutioneel eczeem). Circa 30% van de patiënten met ernstig, chronisch handeczeem is begonnen met constitutioneel eczeem. Daarom is onderzocht of alitretinoïne onderling vervangbaar is met ciclosporine.</p>
Gelijksoortig indicatiegebied	<p><i>2.a.1. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>Alitretinoïne is geregistreerd voor de indicatie ‘ernstig, chronisch handeczeem’.</p> <p>Ciclosporine is geregistreerd voor orgaan- en beenmergtransplantatie, psoriasis, atopische dermatitis, nefrotisch syndroom en reumatoïde artritis.</p> <p><i>Conclusie:</i> er is een ongelijksoortig indicatiegebied.</p>
Gelijke toedieningsweg	<p>Beide middelen worden oraal ingenomen.</p> <p><i>Conclusie:</i> er is een gelijke toedieningsweg.</p>
Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	<p>Alitretinoïne is geregistreerd voor volwassenen. Ook ciclosporine is bij de indicatie ‘ernstige, therapie-resistente vormen van atopische dermatitis’ bestemd voor volwassenen. Voor andere indicaties van ciclosporine geldt dat de ervaring met dit middel bij jonge kinderen beperkt is.</p> <p><i>Conclusie:</i> de middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.</p>
Klinische relevante verschillen in eigenschappen	<p>Alitretinoïne leidt vaker tot een respons dan placebo. De dosering van 30 mg/dag is effectiever dan de dosering van 10</p>

mg/dag. Er is geen onderzoek beschikbaar waaruit de effectiviteit van ciclosporine blijkt ten opzichte van die van alitretinoïne of die van placebo.

Beide middelen hebben ernstige bijwerkingen. Alitretinoïne is teratogeen. Gebruik van ciclosporine verhoogt de kans op het krijgen van een maligniteit of een lymfoproliferatieve afwijking.

Conclusie: er zijn onvoldoende gegevens om te oordelen over klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.2. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van een verschillend (hoofd)indicatiegebied, is alitretinoïne niet onderling vervangbaar met ciclosporine. Het middel komt daarom niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

2.a.3. Conclusie plaats in het GVS

Omdat alitretinoïne niet onderling vervangbaar is met een middel dat al in het GVS is opgenomen, komt het middel niet in aanmerking voor bijlage 1A.

Voor opname op bijlage 1B is een gelijke therapeutische waarde of een therapeutische meerwaarde nodig ten opzichte van de gebruikelijke behandeling.

2.b. Therapeutische waardebeoordeling

Er is geen standaardbehandeling en ook geen gebruikelijke behandeling voor de betreffende indicatie.

Daarom is de therapeutische waarde van alitretinoïne vergeleken met die van placebo. De vergelijking is beschreven in het Farmacotherapeutisch rapport over alitretinoïne.

2.b.1. Conclusie therapeutische waarde

Bij patiënten met ernstig, chronisch handeczeem en onvoldoende respons op lokale behandeling met sterk werkzame corticosteroiden, heeft alitretinoïne een therapeutische meerwaarde boven placebo.

2.b.2. Conclusie plaats in het GVS

Alitretinoïne komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B van de Regeling Zorgverzekering.

2.b.3. Standaarddosering

De aanbevolen startdosering is 30 mg 1 dd. Een verlaging van de dosering naar 10 mg 1 dd kan worden overwogen voor patiënten die onaantoonbare bijwerkingen hebben bij gebruik van de hogere dosering. De DDD is 20 mg (www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=D11AX19). Dit is tevens de standaarddosering.

2.c. Doelmatigheid

De fabrikant claimt dat behandeling met alitretinoïne een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ernstig chronisch handeczeem.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem onvoldoende onderbouwd is. De CFH merkt het volgende op bij de analyse.

- De CFH kan zich niet vinden in de gebruikte utiliteiten. De validiteit van de omrekening van PGA-staat naar QALY's is onvoldoende onderbouwd.
- De CFH kan zich niet vinden in de gehanteerde kosten. De zorgconsumptie en de indirecte niet medische kosten zijn onvoldoende onderbouwd.
- De CFH kan zich niet vinden in de in de methode van modellering. De gehanteerde aannames zijn onvoldoende onderbouwd.
- De CFH kan zich niet vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyse. De invloed van de onzekerheden wat betreft de gebruikte utiliteiten en transitiekansen is onvoldoende inzichtelijk gemaakt en de invloed van belangrijke aannames is niet onderzocht.

2.d. Kostenconsequentieraming

Opname van alitretinoïne op lijst 1B van het GVS gaat met meerkosten gepaard die geschat worden op € 6,7 miljoen per jaar. Kosten buiten het farmaciebudget zijn hierbij niet inbegrepen. Onzekere factoren in deze kostenconsequentieraming betreffen het aantal patiënten, de behandelduur en mogelijke besparingen door substitutie van off-label behandelingen.

3. Conclusie

Alitretinoïne is onderling niet vervangbaar met ciclosporine. Het middel komt daarom niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Alitretinoïne heeft een therapeutische meerwaarde boven placebo. Bij opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B.

De standaarddosering is 20 mg/dag.

De doelmatigheid van alitretinoïne is onvoldoende onderbouwd. Opname van alitretinoïne zou leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport alitretinoïne (Toctino®) bij de indicatie 'ernstig, chronisch handeczeem'

Alitretinoïne (Toctino®) als capsule

Geregistreeerde indicatie. "Gebruik bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroiden."

Dosering. 10-30 mg 1 dd.

Werkingsmechanisme. Het werkingsmechanisme van alitretinoïne, een vitamine-A-derivaat, bij chronisch handeczeem is onbekend. Alitretinoïne heeft immunomodulatoire en anti-inflammatoire effecten die relevant zijn voor huidontsteking.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Alitretinoïne leidt vaker tot een respons dan placebo. De dosering van 30 mg/dag is effectiever dan de dosering van 10 mg/dag.

Ongunstige effecten. De ernstigste bijwerking van alitretinoïne is de teratogeniteit.

Ervaring. De ervaring met alitretinoïne is beperkt.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van alitretinoïne is beperkt.

Gebruiksgemak. Alitretinoïne is gemakkelijk in het gebruik.

Eindconclusie. Bij patiënten met ernstig, chronisch handeczeem en onvoldoende respons op lokale behandeling met sterk werkzame corticosteroiden, heeft alitretinoïne een therapeutische meerwaarde boven placebo.

1. Aandoening

Chronisch handeczeem is een inflammatoire huidziekte, die het gevolg is van blootstelling aan een breed scala aan mogelijke allergenen of irritantia. Eczeem is te verdelen in contacteczeem en constitutioneel eczeem.

Symptomen/ernst. Patiënten met eczeem hebben vaak meerdere van de volgende symptomen: erytheem, schilfering, lichenificatie, hyperkeratose, blaasjes/blaren, oedeem, fissuren, jeuk en pijn. Jeuk kan de slaap verstoren en krabben leidt tot huidbeschadiging. Bij ernstig, chronisch handeczeem worden de handen grover van vorm. Eczeem aan de handen kan handmatig werk belemmeren met als gevolg daarvan werkverzuim en arbeidsongeschiktheid. Ook kan eczeem psychosociale problemen geven.

Ontstaanswijze. Bij contacteczeem treedt een afweerreactie op tegen een doorgaans onschuldig allergeen zoals nikkel of rubber, waarvoor het lichaam in een eerder stadium is gesensibiliseerd. Ook bij constitutioneel eczeem is er een inadequate, versterkte of chronische afweerreactie, maar deze verloopt anders door een verstoorde balans tussen T-helpercellen typen 1 en 2. Eczeem kan bij iedereen optreden, maar sommige personen zijn gevoeliger dan andere. Van belang zijn de dosis, de contacttijd en het huidirriterend vermogen van het agens. Ook treedt sensibilisatie eerder op indien de cellen van de huid al zijn geactiveerd, bijvoorbeeld door chronische irritatie, mechanische druk of een onderliggende huidziekte.¹

Prevalentie/incidentie. De prevalentie van handeczeem is 1-5% onder volwassenen in de algemene bevolking en de 1-jaarsprevalentie is 1-10%, afhankelijk van de ernst.² De aandoening komt vaker bij vrouwen voor dan bij mannen, mogelijk als gevolg van een grotere blootstelling aan 'nat werk'.²

Contacteczeem komt vaker voor dan constitutioneel eczeem.³ In Nederland waren er in 2003 circa 800.000 mensen bij de huisarts bekend met contacteczeem en 260.000 met constitutioneel eczeem (alle maten van ernst). De huisarts zag 403.000 nieuwe patiënten met contacteczeem en 96.000 nieuwe patiënten met constitutioneel eczeem. (Contacteczeem: prevalentie: 5%; incidentie: 2-3%. Constitutioneel eczeem: prevalentie: 2%; incidentie: 6%).³

Behandeling. Uiteraard moet een patiënt met handeczeem zo veel mogelijk het contact vermijden met het agens dat de ontstekingsreactie veroorzaakt. De medische behandeling bestaat uit, afhankelijk van de respons: huidbescherming (vette crème of zalf), lokale behandeling (corticosteroidcrème of -zalf, teerzalf, bestraling met ultraviolet licht) of systemische behandeling per os.^{2 4-6}

De richtlijnen van Nederlandse huisartsen en bedrijfsartsen over contacteczeem en constitutioneel eczeem gaan niet verder dan lokale behandeling.⁵⁻⁷

Volgens de richtlijn van de Nederlandse dermatologen is als systemische behandeling van ernstig constitutioneel eczeem (een beperkte subgroep van patiënten met handeczeem) ciclosporine het middel van 1e keus. Azathioprine en mycofenolaatmofetyl zijn dan alternatieven, terwijl orale corticosteroiden bij uitzondering kortdurend kunnen worden gebruikt.⁴ Ciclosporine is vooral een optie bij de vesiculeuze variant (d.i. met blaasjes) van handeczeem als onderdeel van constitutioneel eczeem. Bij de hyperkeratotische variant van ernstig, chronisch handeczeem wordt ook (off-label) het retinoïd acitretine voorgeschreven.

In een Brits consensus-document over chronisch handeczeem wordt ook PUVA vermeld, naast de hier al genoemde middelen (ciclosporine, azathioprine, mycofenolaatmofetyl, orale corticosteroiden, acitretine).⁸

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Bij ernstig, chronisch handeczeem worden diverse middelen toegepast (zie boven). Er is geen standaardbehandeling en ook geen gebruikelijke behandeling. Voor de indicatie 'handeczeem' is geen ander middel geregistreerd dan alitretinoïne. Daarom is in dit rapport alitretinoïne vergeleken met placebo.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 22 januari 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: hand eczema, atopic dermatitis, contact dermatitis, alitretinoin.

Er werd 1 relevante trial gevonden die niet in het dossier aanwezig was, namelijk een recent artikel over herbehandeling met alitretinoïne.⁹

Tabellen 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en welke andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>Te auteur (jaar van publicatie)</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>stat. analyse (ITT/PE)</i>	<i>bias</i>
		<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>				
Ruzicka (2008) ¹⁰	RCT (A2)	1032	ernstig, chronisch handeczeem, refractoir* poliklinisch	alitretinoïne 30 mg/dag, alitretinoïne 10 mg/dag, placebo; 12-24 weken†	'schoon'/'bijna schoon' op PGA	ITT	- fabrikant had aanzienlijke rol in opzetten, analyseren en beschrijven van de studie - zie verder, kopje 'extrapolatie'
Bissonnette (2009) ⁹	RCT (A2)	117	ernstig, chronisch handeczeem, relapse na eerdere respons op alitretinoïne	alitretinoïne 30 mg/dag, alitretinoïne 10 mg/dag, placebo; 12-24 weken†	'schoon'/'bijna schoon' op PGA	ITT	- de onderzochte patiënten waren responder op behandeling in voorafgaande studie ¹⁰

*'Ernstig' volgens de Physician Global Assessment (PGA) hield in dat op > 30% van de aangedane handoppervlakte erytheem, schilfering en(of) lichenificatie/hyperkeratose in matige of ernstige mate aanwezig was met daarbij blaasjes/blaren, oedeem, fissuren en(of) jeuk/pijn in ernstige mate. De mate werd vastgesteld op basis van de modified Total Lesion Symptom Score (mTLSS). De mTLSS is een samengestelde maat, waarbij elk van de genoemde 7 symptomen met 0-3 punten wordt gewaardeerd, zodat de totaalscore uiteenloopt van 0 (geen enkel symptoom) tot 21 (zeer ernstig eczeem).

Chronisch: ≥ 6 maanden.

Refractoir: geen of voorbijgaande respons op lokale corticosteroiden, geen belangrijke verbetering op standaardbehandeling met verzachtende crèmes en barrièrebescherming en ook niet op het vermijden van irriterende of allergene stoffen.

†De behandeling werd na 12 weken gestaakt bij de patiënten met respons, en bij de anderen nog 12 weken voortgezet. Respons = 'schoon' of 'bijna schoon' volgens PGA: < 10% van de aangedane handoppervlakte met een lichte mate van erytheem, schilfering en(of) lichenificatie/hyperkeratose, en geen blaasjes/blaren, oedeem, fissuren of jeuk/pijn.

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel (jaar van publicatie)</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Richtlijn constitutioneel eczeem (2006) ⁴	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
Standaard Constitutioneel eczeem (2006) ⁵	Nederlands Huisartsen Genootschap
Farmacotherapeutische richtlijn Contacteczeem (2007) ⁶	Nederlands Huisartsen Genootschap
Richtlijn Contacteczeem; preventie, behandeling en begeleiding door de bedrijfsarts (2006) ⁷	Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van alitretinoïne is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten. Er is geen EMEA-guideline voor de beoordeling van middelen tegen eczeem. Wel is er een over psoriasis, een andere chronische huidziekte.¹¹ Van belang is zowel de behandelrespons op korte termijn (dagen, weken) en als herbehandelrespons op lange termijn (maanden, jaren). Uitkomstmaten die ook geschikt zijn voor de beoordeling van handeczeem, zijn:

(a) visuele beoordeling van index-afwijkingen, (b) een klinische score op basis van de aanwezigheid en de hevigheid van bepaalde symptomen (0-3 punten per symptoom), (c) de Physician's Global Assessment (PGA; max. 6-7 punten). Respons volgens PGA ('schoon' of 'bijna schoon') betekent: < 10% van de aangedane handoppervlakte met een lichte mate van erytheem, schilfering en/of lichenificatie/hyperkeratose, en geen blaasjes/blaren, oedeem, fissuren of jeuk/pijn.

Tabel 3. Patiëntkenmerken in gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie met alitretinoïne bij volwassenen met ernstig, chronisch handeczeem¹⁰

	<i>alitretinoïne 30 mg/dag (n = 409)</i>	<i>alitretinoïne 10 mg/dag (n = 418)</i>	<i>placebo (n = 205)</i>
gem. leeftijd in jaren (SD)	48 (13)	47 (13)	48 (12)
% mannen	55	57	59
% patiënten met type eczeem:*			
hyperkeratose	85	87	83
acuut blaasjeseczeem (pompholyx)	27	27	27
vingertoppen	49	43	43
anders	13	15	14
mediane ziekteduur in jaren (1e en 3e kwartiel)	4,4 (2; 12)	5,2 (2; 11)	4,9 (2; 12)
% patiënten met soort respons op lokale corticosteroiden:			
geen	48	43	40
tijdelijk	49	53	59
niet verdragen	3	1	1

*Meer dan 1 categorie mogelijk.

Tabel 4. Uitval (in %) van patiënten met ernstig, chronisch handeczeem in placebogecontroleerd onderzoek naar alitretinoïne gedurende 12-24 weken¹⁰

<i>reden van uitval</i>	<i>alitretinoïne</i>		<i>placebo (n = 205)</i>
	<i>30 mg/dag (n = 409)</i>	<i>10 mg/dag (n = 418)</i>	
bijwerking	10	6	5
onvoldoende respons	8	8	20
overig	9	10	7
totaal	26	24	33

Tabel 5. Effectiviteit in gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie met alitretinoïne bij 1032 volwassenen met ernstig, chronisch handeczeem, na 12-24 weken behandeling¹⁰

	<i>alitretinoïne 30 mg/dag (n = 409)</i>	<i>alitretinoïne 10 mg/dag (n = 418)</i>	<i>placebo (n = 205)</i>	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
% patiënten 'schoon' of 'bijna schoon' volgens arts (zie voetnoot † in tabel 1)	48	28	17	*
<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
<i>tijd tot respons</i>				
% patiënten met partiële respons	62	50	36	*
mediane reductie (in %) van mTLSS	75	56	39	*
% patiënten 'schoon' of 'bijna schoon', volgens patiënt	40	24	15	*
mediane tijd in maanden tot relaps	5,5	6,2	5,4	
mediane reductie (in %) van uitgebreidheid van de aandoening	75	50	33	*

mTLSS = modified Total Lesion Symptom Score; voor uitleg zie tabel 1.

*P < 0,05 voor de verschillen tussen beide behandelgroepen en placebo.

† Respons was sneller bij 30 mg/dag dan bij 10 mg/dag (P < 0,001). In artikel getoond in figuur zonder exacte data. Na circa 30 dagen waren er enkele procenten patiënten met respons. Na 100 dagen was er respons bij circa 30% van de patiënten (30 mg/dag), 10% (10 mg/dag) en 4% (placebogroep). Na 200 dagen was er respons bij 48, 28 en 17% (zie 'primaire uitkomstmaat').

Tabel 6. Effectiviteit van herbehandeling in gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie met alitretinoïne bij 117 volwassenen met ernstig, chronisch handeczeem, na eerdere succesvolle behandeling⁹

	<i>- 1e, succesvolle behandeling: alitretinoïne 30 mg/dag - herbehandeling: idem of placebo</i>		<i>- 1e, succesvolle behandeling: alitretinoïne 10 mg/dag - herbehandeling: idem of placebo</i>		<i>- 1e, succesvolle behandeling: placebo - herbehandeling: idem</i>
	<i>alitretinoïne 30 mg/dag (n = 49)</i>	<i>placebo (n = 24)</i>	<i>alitretinoïne 10 mg/dag (n = 21)</i>	<i>placebo (n = 10)</i>	<i>placebo (n = 13)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>					
% patiënten 'schoon' of 'bijna schoon' volgens arts (zie voetnoot † in tabel 1)	80*	8	48	10	69
<i>secundaire uitkomstmaten</i>					
% patiënten 'schoon' of 'bijna schoon', volgens patiënt	76		38		nv
mediane reductie (in %) van mTLSS	92		71		nv
mediane reductie (in %) van de uitgebreidheid van de aandoening	90		47		43
<i>tijd tot respons</i>					
mediane aantal dagen tot respons	85		†		†
aantal dagen tot respons bij 25% van de patiënten	56		144		178

mTLSS = modified Total Lesion Symptom Score; voor uitleg zie tabel 1; nv = niet vermeld.

*P < 0,001 voor het verschil tussen de behandel- en de placebogroep.

†In deze groep kon deze uitkomstmaat niet betrouwbaar worden vastgesteld.

Evidentie (tabel 3-6). De steekproefgrootte in de studie met primaire behandeling was berekend op een verwachte uitval van 25%.¹⁰ De werkelijke uitval was 24-33%, met als frequentste redenen bijwerkingen en onvoldoende respons (tabel 4).

Er werd respons bereikt bij 48% van de patiënten na 12-24 weken behandeling met alitretinoïne 30 mg/dag, bij 28% met alitretinoïne 10 mg/dag en bij 17% in de placebogroep (tabel 5).¹⁰ In de 30 mg-groep reageerden minder patiënten met acuut blaasjeseczeem (33%) dan in de groep met hyperkeratotisch eczeem (49%) of met eczeem aan de vingertoppen (44%).

Van de patiënten met respons kreeg binnen 24 weken na het einde van de behandeling 38% in de 30 mg-groep een recidief, 25% in de 10 mg-groep en 35% in de placebogroep (recidief: mTLSS ≥ 75% van de waarde aan het begin van de behandeling).

Degenen met recidiefklachten werden opnieuw gerandomiseerd en kregen alitretinoïne in dezelfde dosering als in de voorgaande studie of een placebo.⁹ Herbehandeling gedurende opnieuw 12 of 24 weken leidde tot respons bij resp. 80% van de patiënten (30 mg/dag), 48% (10 mg/dag) en 69% (placebo; zie tabel 6). De hoge respons in de placebogroep geldt alleen voor hen die eerst ook placebo hadden.

Extrapolatie. De responspercentages zijn hoog te noemen als wordt gekeken naar de ernst van de aandoening. Tegelijkertijd werd bij minder dan de helft van de patiënten een respons bereikt. Het responspercentage kan gunstig vertekend zijn door de grote uitval en de gehanteerde methode van 'last observation carried forward' om te compenseren voor ontbrekende waarden.

Een post-hoc-onderscheid in subgroepen heeft weinig zin, omdat de meeste patiënten (85%) hyperkeratotisch eczeem hadden en zij bijna allemaal (99%) ook ontsteking, erytheem en/of blaasjes hadden.¹⁰

Tenslotte valt op dat er meer mannen dan vrouwen aan de studie deelnamen, terwijl handeczeem vaker bij vrouwen voorkomt. Dit verschil heeft waarschijnlijk te maken met de teratogeniteit van het middel.

Conclusie. Alitretinoïne leidt vaker tot een respons dan placebo. De dosering van 30 mg/dag is effectiever dan de dosering van 10 mg/dag.

3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Bijwerkingen van alitretinoïne¹²

meest frequent	hoofdpijn blozen verhoogde waarden triglyceriden en cholesterol verlaagde waarden thyroïdstimulerend hormoon en vrij T4
ernstig	teratogeniteit (zie kopje 'Toepasbaarheid') vasculitis intracraniale hypertensie
anders	de volgende bijwerkingen zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken met alitretinoïne, maar wel (in verband gebracht) met andere retinoiden: inflammatoire darmziekte, diabetes mellitus, afwijkend kleurzicht, intolerantie voor contactlenzen, depressie, stemmingswisselingen, zelfmoordgedachten, wijzigingen in botmineralisatie, extraossale calcificaties

Evidentie. De frequentste en ernstigste bijwerkingen die bij alitretinoïne zijn gemeld, staan in tabel 7.¹² Bijwerkingen waren reden om studie-deelname te beëindigen voor 6-10% van de patiënten die werden behandeld met alitretinoïne (zie tabel 4).¹⁰ De bijwerkingen van alitretinoïne zijn reversibel en dosisafhankelijk. Ze kunnen dus met een dosisverlaging worden verminderd. De behandeling en de herbehandeling in de studies met alitretinoïne duurden elk 12-24 weken.^{9,10} Daarbij komt dat in de dermatologische praktijk onderhoudsbehandelingen met retinoiden van meerdere jaren niet ongebruikelijk zijn.

Conclusie. De ernstigste bijwerking van alitretinoïne is de teratogeniteit.

3c1 Ervaring

Alitretinoïne is sinds april 2009 geregistreerd, maar nog niet op de markt (datum van schrijven: juni 2010).

Conclusie. De ervaring met alitretinoïne is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties/specifieke groepen. Alitretinoïne is niet geschikt voor jongeren, ouderen, patiënten met een gestoorde nierfunctie en ook niet voor vrouwen die zwanger zijn of zogen. Omdat alitretinoïne teratogeen is, is er een 'Programma ter voorkoming van zwangerschap' opgesteld. Daarnaast is gebruik van alitretinoïne gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie, hypercholesterolemie of hypertriglyceridemie, hypothyreoïdie en bij hypervitaminose A.

Interacties. Alitretinoïne wordt gemetaboliseerd door cytochroom-P450(CYP)3A4 in de lever. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het CYP3A4-systeem remmen of induceren, verhogen of verlagen de spiegels van alitretinoïne.

Conclusie. De toepasbaarheid van alitretinoïne is beperkt.

3c3 Gebruiksgemak

De toediening van alitretinoïne is 1 maal daags per os. De behandelduur is 12-24 weken.

Conclusie. Alitretinoïne is gemakkelijk in het gebruik.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van ernstig, chronisch handeczeem en onvoldoende respons op lokale behandeling met sterk werkzame corticosteroiden, heeft alitretinoïne therapeutische meerwaarde boven placebo.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Alitretinoïne is een uniek medicijn dat als tweedelijns geneesmiddel kan worden beschouwd, wanneer dermale steroïden niet aanslaan bij de behandeling van patiënten met hardnekkige CHE. Voor deze indicatie worden ook wel immunosuppressiva voorgeschreven, maar voor deze middelen en indicatie is vaak geen klinisch relevant onderzoek gedaan (en derhalve worden deze middelen vaak off label voor deze indicatie voorgeschreven). Overigens verschilt alitretinoïne ook wat betreft indicatiegebied, toedieningsweg en leeftijdscategorie van deze middelen.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Alitretinoïne is effectiever dan placebo bij patiënten die ernstig, chronisch handeczeem hebben en onvoldoende baat bij lokaal toegepaste, sterke corticosteroiden. Dit geldt vooral bij hyperkeratotisch eczeem. Het middel is niet vergeleken met andere middelen die in de praktijk worden gebruikt. De ernstigste bijwerking is de teratogeniteit. De ervaring met alitretinoïne is beperkt, maar die met retinoiden is ruim.

5. Literatuur

- 1 Jaspars EH. Het immuunsysteem van de huid en stereotiepe reactiepatronen bij inflammatoire huidziekten. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:948-55.
- 2 Coevorden MA van, Williams HC, Svensson ÅA, et al. Interventions for hand eczema [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD004055.
- 3 Nationaal Kompas Volksgezondheid. www.rivm.nl/vtv/object_class/kom_huidsubcutis.html. [contacteczeem: www.rivm.nl/vtv/object_document/o1571n18298.html; constitutioneel eczeem: www.rivm.nl/vtv/object_document/o1557n18297.html]
- 4 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn constitutioneel eczeem. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2006. p. 88. <http://www.huidarts.info/documents/?v=2&id=70>.
- 5 Cleveringa JP, Dirven-Meijer PC, Hartvelt-Faber G, et al. NHG-Standaard Constitutioneel eczeem (eerste herziening). Huisarts Wet 2006;49:458-65. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M37_svk.htm.
- 6 Folmer H, Eekhof JAH. NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Contacteczeem. 2007. http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Contacteczeem_text.html.
- 7 Richtlijn Contacteczeem; preventie, behandeling en begeleiding door de bedrijfsarts. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde; 2006.
- 8 English J, Aldridge R, Gawkrödger DJ, et al. Consensus statement on the management of chronic hand eczema. Clin Exp Dermatol 2009;34:761-9.
- 9 Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. Br J Dermatol 2010;162:420-7.
- 10 Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, 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 2008;158:808-17.
- 11 Committee for medicinal products for human use. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. Londen: European Medicines Agency; 2004. www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/245402en.pdf.
- 12 1B-tekst alitretinoïne. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h100962.pdf>.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 augustus 2010..

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 10B van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Een patiënt met handeczeem moet zo veel mogelijk het contact vermijden met het agens dat de ontstekingsreactie veroorzaakt. De medische behandeling bestaat uit, afhankelijk van de respons: huidbescherming (vette crème of zalf), lokale behandeling (corticosteroïdcrème of -zalf, teerzalf, bestraling met ultraviolet licht) of systemische behandeling. Alitretinoïne werkt vooral bij hyperkeratotisch eczeem, terwijl bij de vesiculeuze variant van constitutioneel eczeem ciclosporine meer is aangewezen. Alitretinoïne is teratogeen.

Preparaattekst

Hoofdstuk: Huid

Stofnaam: alitretinoïne

Merksnaam: Toctino

Fabrikant: Basilea

Samenstelling: 10 of 30 mg/capsule

ATC-code: D11AX19

Vergoedingsstatus: nog niet beoordeeld

Eigenschappen: Endogeen retinoïde. Het werkingsmechanisme bij chronisch handeczeem is onbekend. Alitretinoïne heeft immunomodulatoire en anti-inflammatoire effecten die relevant zijn voor huidontsteking.

Farmacokinetische gegevens:

Resorptie: variabel; inname met voedsel versterkt de systemische blootstelling en vermindert de variabiliteit ervan.

Plasma-eiwitbinding: in hoge mate.

Metabolisering: in de lever door CYP3A4 iso-enzymen.

Eliminatie: ca. 70% met de urine en ca. 30% met de feces, vnl. als metabolieten.

T_{1/2}: 2-10 uur.

Indicatie: Gebruik bij volwassenen met ernstig, chronisch handeczeem dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroïden.

Contra-indicaties: Leverinsufficiëntie. Ernstige nierinsufficiëntie. Hypervitaminose A. Een niet onder controle gebrachte hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie. Hypothyreoïdie.

Zwangerschap: Teratogenese: Alitretinoïne is teratogeen. Farmacologisch effect: Gebruik tijdens zwangerschap in de daarvoor gevoelige perioden brengt een zeer groot risico met zich mee van ernstige aangeboren afwijkingen bij het kind, zoals hydrocefalus, microcefalus, misvormingen van het buitenoor, microftalmus, cardiovasculaire misvormingen, faciale dysmorfie, thymusafwijkingen, cerebellaire malformatie. Ook het risico van een spontane abortus is vergroot. Advies: <letop>Gebruik is absoluut gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen.</letop> Daarom moet ten minste 1 maand vóór, tijdens en 1 maand ná behandeling met alitretinoïne effectieve anticonceptie zijn gewaarborgd (minimaal twee anticonceptiemethoden, waaronder een barrièremiddel), ook bij vrouwen met amenorroe. Vóór begin van behandeling moet zwangerschap zijn uitgesloten. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd start men op de tweede of derde dag van de volgende normale menstruele cyclus met de behandeling, vervolggconsulten behoren om de 28 dagen plaats te vinden. Maandelijks herhalen van de zwangerschapstest wordt aanbevolen.

Lactatie: Overgang in de moedermelk: Zeer waarschijnlijk, omdat alitretinoïne zeer lipofiel is.

Advies: <letop>Gebruik is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven.</letop>Gebruik is gecontra-indiceerd.

Bijwerkingen: Zeer vaak (≥ 10%): Hoofdpijn. Hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, verlaagd HDL. Vaak (1-10%): droge huid, droge lippen, cheilitis, erytheem, alopecia. Droge ogen, conjunctivitis. Blozen. Artralgie, myalgie. Anemie, verminderd aantal monocytën, groter aantal trombocytën. Verlaging TSH en vrij-T₄. Verhoging transaminasen en creatinekinase. Soms (0,1-1%): Jeuk, huiduitslag, schilferende huid, asteatotisch eczeem. Wazig zien, cataract. Bloedneus. Exostose, ankyloserende spondylitis. Zelden (0,1-0,01%): Vasculitis. Benigne intracraniale hypertensie.

Bij gebruik van andere retinoïden zijn waargenomen: stemmingswisselingen, depressie, zelfmoordgedachten; inflammatoire darmziekte, diabetes mellitus, kleurenblindheid.

Interacties: Gelijktijdige behandeling met tetracyclinen vergroot de kans op benigne intracraniale hypertensie en is daarom gecontra-indiceerd. Gelijktijdige toediening met matige en sterke

CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, verhoogt de plasmaspiegel van alitretinoïne. Gelijktijdige toediening met simvastatine verlaagt de plasmaspiegel van simvastatine. Gelijktijdig gebruik van preparaten met vitamine A vermijden.

Waarschuwingen/Voorzorgen: Het succes van de behandeling met alitretinoïne is groter bij eczeem met hyperkeratotische verschijnselen dan bij eczeem dat zich vooral manifesteert als acuut ontstane blaasjes. Patiënten controleren op tekenen van depressie. Voor het starten van de behandeling leverfunctie, triglyceriden (nuchter) en serumlipiden controleren. Controle van leverfunctie en triglyceriden herhalen na een maand en vervolgens elke 3-4 maanden (triglyceriden frequenter bij predispositie voor hypertriglyceridemie, bij diabetes mellitus of aanwijzingen daarvoor). De behandeling staken als de hypertriglyceridemie niet op een acceptabel niveau kan worden gehouden of als zich symptomen van pancreatitis voordoen. Serumlipiden controleren na beëindiging van de behandeling. Bij visusklachten de oogarts raadplegen. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat tijdens de behandeling plotseling stoornissen in de donkeradaptatie kunnen optreden. Door het optreden van droge ogen kunnen contactlenzen minder goed worden verdragen. Gelijktijdige blootstelling aan UV-straling vermijden. Bij symptomen van benigne intracraniale hypertensie, zoals hoofdpijn, misselijkheid/braken, visusstoornissen en papiloedeem, de behandeling onmiddellijk staken. Agressieve dermabrasie en epilering tijdens en gedurende 5-6 maanden na de behandeling vermijden wegens mogelijke littekenvorming of dermatitis.

Dosering: De aanbevolen startdosis is 30 mg 1 dd. De dosering verlagen naar 10 mg 1 dd bij onaanvaardbare bijwerkingen. Bij diabetes mellitus, obesitas, stoornis van het lipidenmetabolisme of andere cardiovasculaire risicofactoren starten met 10 mg 1 dd, en, indien nodig, daarna de dosering verhogen naar 30 mg 1 dd (maximale dosering). Een behandelkuur duurt 12-24 weken. Indien na 12 weken de aandoening nog ernstig is, staken van de behandeling overwegen. De capsule tijdens de maaltijd innemen.

Benodigde vervolgacties

- Inleiding in hoofdstuk 10B/40
- CFH-advies

Farmaco Economisch rapport voor alitretinoïne (Toctino®) bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem dat onvoldoende reageert op lokale behandeling met sterke corticosteroiden

English Summary

The Medicinal Products Reimbursement Committee (CFH) has reviewed the pharmaco-economic submission by the manufacturer of alitretinoin (Toctino®) to assess the cost-effectiveness of alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. The committee has reached the following conclusions:

Economic Evaluation

The manufacturer developed a Markov model for the economic evaluation. Based on clinical study data, the model simulates the natural history and treatment of the disease in a cohort of 100 patients.

Comparator

Alitretinoin has been compared with 'best supportive care'.

Important Clinical Assumptions

- patients stop treatment as soon as they reach remission
- patients can experience 1 adverse event per 4 week Markov cycle
- patients that do not reach the remission state after 24 weeks enter the refractory state and are no longer treated.
- all patients relapse 24 weeks after the end of treatment
- patients always relapse to the 'severe' or 'moderate' CHE state
- patients that do not respond within 12 weeks of treatment enter the 'refractory' state
- once in the 'refractory' state, patients can not enter another state and are no longer treated

Effects

The treatment effects are measured in quality adjusted life years (QALY). Utilities were estimated by converting PGA scores to Dermatology Life Quality Index scores, and mapping these to EQ-5D utilities. Utility loss due to side effects has not been included in the model. The manufacturer reports a health gain of 0.19 QALY per patient compared to 'best supportive care'.

Costs

Only direct medical costs have been included in the analysis. Over a three year time horizon the average incremental costs amount to € 4.520 compared to 'best supportive care'.

Cost-effectiveness

The manufacturer reports an incremental cost-utility ratio (ICUR) of € 24.413 per QALY compared to 'best supportive care'.

Conclusion

The manufacturer claims that alitretinoin is a cost-effective intervention for the treatment of severe chronic hand eczema.

The Medicinal Products Reimbursement Committee (CFH) concludes that the cost-effectiveness of alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema has been insufficiently substantiated.

The CFH notes that:

- The validity of the applied method for conversion of PGA scores to QALY's has been insufficiently substantiated.
- The costs have been insufficiently substantiated.
- The assumptions underlying the model have been insufficiently substantiated.
- The impact of the uncertainties surrounding the efficacy estimates and the impact of important modelling assumptions have not been sufficiently addressed in the sensitivity analysis.

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel alitretinoïne (Toctino®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Economische evaluatie	Voor de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een Markov model. In het model zijn het ziektebeloop en behandeling van een cohort van 100 patiënten gesimuleerd.
Vergelijkende behandeling	In de economische evaluatie is alitretinoïne vergeleken met 'best ondersteunende zorg'.
Belangrijkste klinische aannames	<ul style="list-style-type: none">• Patiënten stoppen met de behandeling zodra remissie is bereikt.• Patiënten kunnen maximaal 1 bijwerking per cyclus hebben• Patiënten die na 24 weken niet de staat 'remissie' bereikt hebben zijn refractair en worden niet verder behandeld.• Alle patiënten 'relapsen' 24 weken na staken van de behandeling.• Patiënten relapsen naar de staat 'ernstig' of 'matig' CHE• Patiënten die na 12 weken geen respons laten zien zijn 'refractair'• Patiënten die eens 'refractair' zijn blijven dat altijd en worden niet verder behandeld.
Effecten	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren. De fabrikant rapporteert een gezondheidswinst van 0,19 QALY per patiënt ten opzichte van 'best ondersteunende zorg'.
Kosten	Alleen directe medische kosten zijn in het model opgenomen. Over een tijdshorizon van drie jaar bedragen de gemiddelde kosten per patiënt € 4.520 ten opzichte van 'best ondersteunende zorg'..
Doelmatigheid	De fabrikant rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) van €24.413 per QALY ten opzichte van 'best ondersteunende zorg'..
Eindconclusie	<p>De fabrikant claimt dat behandeling met alitretinoïne een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ernstig chronisch handeczeem.</p> <p>De CFH concludeert dat de doelmatigheid van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem onvoldoende onderbouwd is. De CFH merkt het volgende op bij de analyse:</p> <ul style="list-style-type: none">• De CFH kan zich niet vinden in de gebruikte utiliteiten. De validiteit van de omrekening van PGA-staat naar QALY's is onvoldoende onderbouwd.• De CFH kan zich niet vinden in de gehanteerde kosten. De zorgconsumptie en de indirecte niet medische kosten zijn onvoldoende onderbouwd.• De CFH kan zich niet vinden in de in de methode van modellering. De gehanteerde aannames zijn onvoldoende onderbouwd.• De CFH kan zich niet vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyse. De invloed van de onzekerheden wat betreft de gebruikte utiliteiten en transitiekansen is onvoldoende inzichtelijk gemaakt en de invloed van belangrijke aannames is niet onderzocht.

2. Inleiding

Alitretinoïne is geïndiceerd voor ernstig chronisch handeczeem (CHE) dat niet verbetert bij behandeling met sterke topische corticosteroiden. De fabrikant van alitretinoïne heeft een economische evaluatie opgesteld om de doelmatigheid van alitretinoïne bij de behandeling van deze aandoening vast te stellen. Hiervoor zijn de kosten en effecten van de behandeling gesimuleerd aan de hand van een modelstudie.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling.

Beschrijving: De fabrikant heeft in de economische evaluatie alitretinoïne vergeleken met 'best ondersteunende zorg'.

Discussie: Bij ernstig, chronisch handeczeem worden diverse middelen toegepast. Er is geen standaardbehandeling en ook geen gebruikelijke behandeling. Voor de indicatie 'handeczeem' is geen ander middel geregistreerd dan alitretinoïne. De CFH heeft daarom in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat alitretinoïne vergeleken dient te worden met 'beste ondersteunende zorg'¹.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

3.b. Studiepopulatie

Beschrijving: De fabrikant heeft de analyse uitgevoerd voor vrouwelijke en mannelijke volwassen patiënten met ernstig chronisch handeczeem dat resistent is voor behandeling met topische corticosteroiden. De populatie is gebaseerd op de kenmerken van de patiënten in twee klinische studies. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 48 jaar. In het elektronische model is gemodelleerd voor een cohort van 100 patiënten. Van de patiënten is 57% mannelijk en 15% vrouwen van vruchtbare leeftijd.

Discussie: In het dossier wordt aangegeven dat de kenmerken van de studiepulatie gebaseerd zijn op Ruzicka et al 2008 en Bissonette et al 2010^{2,3}. Ook het percentage vrouwen van vruchtbare leeftijd (15%) in het model is op deze trials gebaseerd². Het is aannemelijk dat het percentage vrouwen van vruchtbare leeftijd in de klinische praktijk hoger ligt⁴. Het percentage vrouwen van vruchtbare leeftijd in het gemodelleerde cohort sluit niet aan bij de werkelijke patiëntenpopulatie. In een gevoeligheidsanalyse heeft de fabrikant gemodelleerd voor een cohort dat alleen uit vrouwen van vruchtbare leeftijd bestaat. Daardoor is de invloed van deze factor op de resultaten voldoende inzichtelijk gemaakt.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen studiepulatie.

3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen⁵ dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

Beschrijving: De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd te hebben. In de basecase zijn alleen de behandelkosten meegenomen, inclusief kosten die voor rekening van de CHE patiënten zelf komen. In een sensitiviteitsanalyse zijn de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg meegenomen.

Discussie: Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen ook directe en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg meegenomen te worden. In bijzonder bij de aandoening chronisch handeczeem

zijn indirecte kosten door ziekteverzuim en het niet meer uit kunnen voeren van het beroep zeer belangrijk.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief. Directe en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dienen in de analyse meegenomen te worden.

3.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Beschrijving: In het model is een cycluslengte van 4 weken aangehouden, in overeenstemming met de follow-up onderzoeken in Ruzicka et al. 2008. De tijdshorizon van het model is drie jaar. De fabrikant geeft aan voor deze horizon gekozen te hebben omdat het over deze tijdsperiode aannemelijk is dat de uitkomsten verschillen tussen alitretinoïne en de vergelijkende behandeling. In een sensitiviteitsanalyse is rekening gehouden met een langere tijdshorizon, tot maximaal 12 jaar.

Discussie: De cycluslengte van 4 weken sluit goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. De tijdshorizon van drie jaar en twaalf jaar is voldoende lang om de effecten van de behandeling te modelleren.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

3.e. Modellering

Beschrijving: De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model om de kosten en effecten over de langere termijn te voorspellen.

Discussie: Vanwege het ontbreken van gegevens over de lange termijn effecten van behandeling en vanwege de te korte tijdshorizon van de beschikbare klinische studies is het gebruik van een modelleringsstudie gerechtvaardigd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de keuze voor modellering.

4. Methoden

4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

Beschrijving: In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met alitretinoïne aan te kunnen tonen.

Discussie: Omdat bij de aandoening effecten op de kwaliteit van leven een grote rol spelen, is een kostenutiliteitsanalyse nodig om een uitspraak te doen over de doelmatigheid.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

4.b. Effectparameters

Beschrijving:

De effecten van de te vergelijken behandelingen worden uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY).

Utiliteiten

In de studies waarop het model gebaseerd is, is geen kwaliteit van leven gemeten. De utiliteit is daarom indirect geschat door een berekening in twee stappen. Ten eerste is gebruik gemaakt van metingen in een eerdere fase II studie met alitretinoïne. Hierbij is kwaliteit van leven gemeten met behulp van de Dermatology Life Quality Index (DLQI). In dezelfde studies is de ernst van de ziekte ook ingedeeld in PGA scores⁶. Daardoor heeft de fabrikant de DLQI score kunnen koppelen aan de

PGA staat (zie Tabel 1). De koppeling van PGA aan DLQI scores is gebaseerd op alle patiënten in de studie, dus ook patiënten die behandeld werden met placebo.

Tabel 1 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het model. Voor bijwerkingen van de behandeling is geen utiliteitsverlies meegenomen.

Tabel 1: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Gezondheidstoestand in model	komt overeen met PGA (Ruzicka et al 2004) ⁶	afname in DLQI t.o.v. PGA severe (alle p<0.0001)	95% CI	DLQI	Utiliteit
Severe	Severe	0	12.20; 17.96	15.08	0.582
Refractory	Moderate	-5.3	-7.86; -2.73	9.78	0.713
Moderate	Mild	-9.15	-11.92; -6.37	5.93	0.809
Mild	Almost clear	-12.03	-14.67; -9.40	1.74*	0.913*
Remission	Clear	-14.65	-18.01; -11.30		

*Voor de toestand 'remissie' zijn de PGA staten 'schoon' en 'bijna schoon' samengevoegd.

De uit de studie verkregen DLQI scores zijn vervolgens vertaald naar EQ-5D utiliteiten met behulp van een eerder gepubliceerd algoritme ^{7,8}. Hiervoor is de volgende regressievergelijking gebruikt: EQ-5D score= 0.956 -(0.0248 x DLQI Total score)

Discussie:

De in het model gebruikte utiliteiten zijn geschat op basis van twee rekenstappen. Beide stappen gaan gepaard met een zekere mate van onzekerheid.

De fabrikant verwijst voor de koppeling tussen PGA score en DLQI naar data uit Ruzicka 2004 ⁶ en een berekening van "Freemantle et al. 2009". De publicatie van Ruzicka vermeldt dat zowel de PGA als de DLQI score gemeten zijn, maar geeft geen resultaten weer voor de DLQI meeting⁶. De berekening door "Freemantle et al. 2009" is niet toegevoegd aan het dossier, noch is er een volledige referentie gegeven. De validiteit van de in het dossier gebruikte gegevens kan daarom niet nagegaan worden.

De fabrikant verwijst voor de omrekening van DLQI scores naar EQ-5D utiliteiten naar een ongepubliceerde poster en een publicatie die niet volledig is toegevoegd aan het dossier (alleen de samenvatting)^{7,8}. De publicatie van Woolacott et al. is echter op het internet vrij toegankelijk en daarom alsnog meegenomen in de beoordeling. Voor de berekening van EQ-5D utiliteiten op basis van DLQI scores is gebruik gemaakt van een algoritme dat gebaseerd is op onderzoek in 94 patiënten met psoriasis, bij wie de DLQI en de EQ-5D tegelijkertijd zijn afgenomen^{7,8}. Op basis van deze gegevens is een lineaire regressieanalyse uitgevoerd om aan de hand van de DLQI de EQ-5D utiliteit te schatten. Hierbij wordt een lineair verband tussen de twee parameters verondersteld. Volgens de door de fabrikant opgegeven bron is voor psoriasis patiënten een significante relatie gevonden tussen DLQI en EQ-5D scores (p<0.001). Het regressiemodel kon slechts 27% van de variatie in EQ-5D score verklaren uit de DLQI score⁷.

De combinatie van de onzekerheden omtrent beide rekenstappen en de lage voorspellende waarde van het algoritme waarmee de DLQI omgerekend is naar EQ-5D utiliteiten maken dat de in het model gebruikte utiliteiten onbetrouwbaar zijn.

Conclusie: De CFH kan zich niet vinden in de gebruikte utiliteiten.

4.c. Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

Beschrijving: De fabrikant heeft in de basecase alleen directe medische kosten meegenomen in het model. Daarbij zijn ook kosten meegenomen die voor rekening van de patiënt komen, zoals crèmes en zelfzorggeneesmiddelen. In een sensitiviteitsanalyse zijn ook de indirecte kosten door productieverlies meegenomen.

De fabrikant geeft aan dat er vanwege het ontbreken van geregistreerde geneesmiddelen voor CHE en het gebrek aan richtlijnen of databases weinig bruikbare gegevens over het zorggebruik van

CHE patiënten zijn. De fabrikant heeft daarom de kosten gebaseerd op een combinatie van Nederlandse en internationale expert opinie. Deze worden in het dossier niet nader toegelicht.

De directe kosten zijn onderverdeeld in:

- *Kosten van behandeling*: hieronder vallen de kosten van alitretinoïne. Hiervoor zijn €491,40 berekend per cyclus van 4 weken.
- *Kosten voor monitoring*: Hieronder vallen de kosten van huidcrèmes, bezoeken aan de dermatoloog, kosten van preventie van zwangerschap (huisartsbezoeken, anticonceptiemiddelen, zwangerschapstesten), meten van cholesterolspiegels
- *Kosten van bijwerkingen*: hieronder vallen de kosten voor management van hoofdpijn (paracetamol).

Tabel 2: Identificatie en waardering van kosten zoals vermeld in het dossier

Identificatie (items)	bron	kosten per cyclus (4 weken)	berekend voor gezondheidstoestand
Behandelkosten			
alitretinoïne 30mg/dag	Basilea	€ 491,40	severe, moderate, mild
kosten van monitoring			
bezoek dermatoloog	NZa	€ 90,40	severe, moderate, mild
huidcrèmes	Kruidvat	€ 9,52	severe, moderate, mild, remission, refractory
cholesteroltest	Huisartsenlaboratorium Amstelveen	€ 7,50	severe, moderate, mild,
<i>zwangerschapspreventie (alleen voor 15% van cohort)</i>			
consult dermatoloog	NZa	€ 90,40	severe, moderate, mild
orale anticonceptiemiddelen	Farmacotherapeutisch Kompas 2008	€ 3,36	severe, moderate, mild
zwangerschapstest	Kruidvat	€ 7,49	severe, moderate, mild
bijwerkingen			
hoofdpijn: 20% van cohort paracetamol 200 mg/dag	www.kiesbeter.nl	€ 1,12	severe, moderate, mild

De indirecte kosten door productieverlies zijn gebaseerd op een ongepubliceerde studie in Duitsland. Hierbij werden volgens de fabrikant gegevens verzameld over het ziekteverzuim van 223 patiënten met CHE die refractair waren op behandelingen met topische steroïden. Van 112 patiënten waren gegevens beschikbaar over het aantal dagen met ziekteverzuim. In Tabel 3 worden de dagen met ziekteverzuim per PGA score weergegeven. In de tabel zijn alleen patiënten opgenomen die niet van baan veranderden door CHE. De verloren werkdagen zijn vervolgens d.m.v. van de frictiekostenmethode. Hierbij is ervan uitgegaan dat een gedeelte (60%) van het kortdurend ziekteverzuim gecompenseerd wordt door efficiëntieverhoging. Voor de berekening is het aantal verzuimde dagen vermenigvuldigd met 40% van het gemiddelde dagloon in Nederland⁹. De fabrikant geeft aan dat de relatief hoge kosten voor de PGA staat clear/ almost clear veroorzaakt werden door hoog, niet aan CHE gerelateerd ziekteverzuim bij twee patiënten in deze groep. Daarom is ook een scenario onderzocht waarbij de gegevens van deze twee patiënten buiten beschouwing gelaten zijn (in Tabel 3 weergegeven tussen haakjes).

Tabel 3: Overzicht van indirecte kosten door productieverlies zoals vermeld in het dossier

PGA staat	n	patiënten met minstens één dag ziekteverzuim per jaar	gemiddelde dagen ziekteverzuim per jaar	gemiddelde dagen ziekteverzuim per 4 weken cyclus	Indirecte kosten per 4 weken cyclus (€123 per dag)
clear/ almost clear	9 (7)	33% (14%)	7,9 (0,6)	0,66 (0,05)	€ 81 (€ 6)
mild	22	23%	2,4	0,20	€ 25
moderate	61	33%	6,0	0,50	€ 62
severe	19	53%	16,8	1,40	€ 172

Discussie: In het dossier mist een onderbouwing voor de volumina van het zorggebruik (zoals bezoeken aan een specialist). De fabrikant verwijst voor de volumina van het zorggebruik naar 'expert opinie', zonder dat de samenstelling en de uitspraken van het expert panel toegelicht worden. Het gebruik van een expert panel is alleen acceptabel als aangetoond is dat onderzoeksgegevens ontbreken en als de samenstelling van het panel en de wijze van totstandkoming van consensus beschreven zijn en gebaseerd zijn op wetenschappelijk

geaccepteerde methoden⁵. In het model is ervan uitgegaan dat alle patiënten, ook die een conventionele behandeling ondergaan, eens per 4 weken een specialist opzoeken, en dat vrouwen van vruchtbare leeftijd de specialist nog eens opzoeken voor zwangerschapspreventie. Het is niet aannemelijk dat voor de zwangerschapspreventie een extra specialistenconsult nodig is. Omdat dit echter behandeling met alitretinoïne duurder maakt is dit een conservatieve aanname. Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg meegenomen te worden. De fabrikant heeft op navraag van de CFH de indirecte niet medische kosten opgenomen in een scenario analyse. De gegevens over het ziekteverzuim zijn echter gebaseerd op een ongepubliceerde studie. De fabrikant vermeldt als bron voor deze gegevens alleen de achternaam van de onderzoeker. Contactgegevens voor de onderzoeker ontbreken en de ruwe gegevens zijn niet toegevoegd aan het dossier. Doordat de bronnen voor het zorggebruik en de indirecte niet-medische kosten ontbreken kan de validiteit van de gegevens niet nagegaan worden.

Conclusie:

De CFH kan zich niet vinden in de gehanteerde kosten. De zorgconsumptie en de indirecte niet medische kosten zijn onvoldoende onderbouwd.

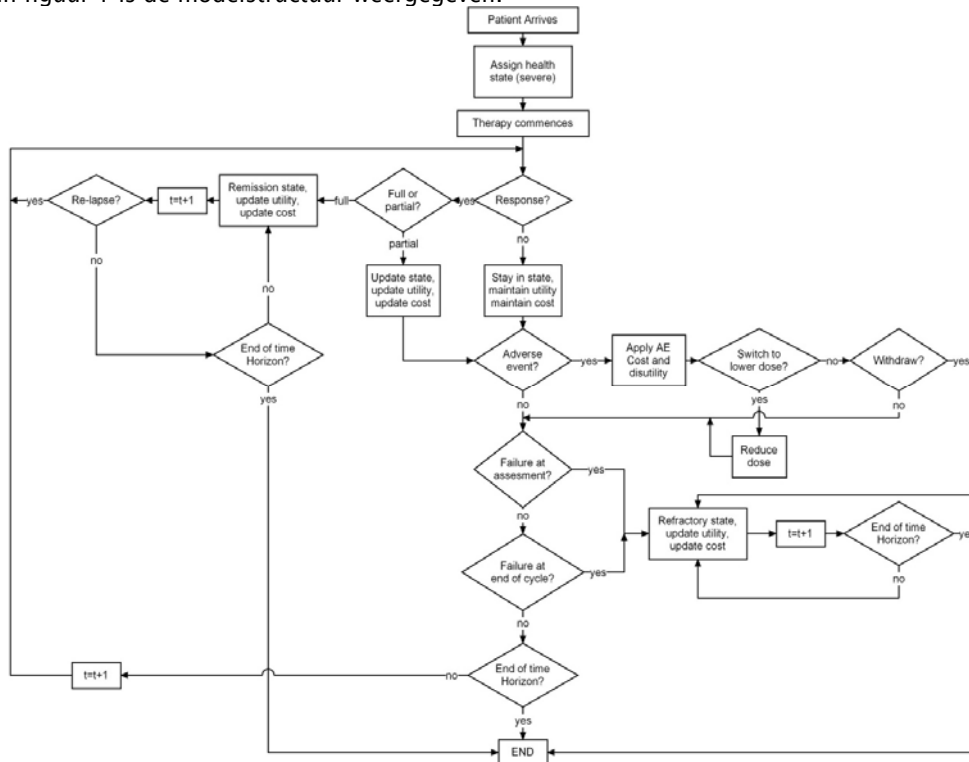
4.d. Methode modellering

Beschrijving:

De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een Markov model met vijf gezondheidstoestanden. Het model is gebouwd in Microsoft Excel m.b.v. Visual Basic for Applications (VBA). Het model is volgens de fabrikant gebaseerd op twee klinische studies: Ruzicka et al. 2008 en Bissonnette et al 2010^{2,3}.

Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor alitretinoïne voor chronisch handeczem.

In het model zijn vijf gezondheidstoestanden opgenomen m.b.t. tot handeczem: Ernstig, matig, mild, remissie, en refractair. Deze toestanden zijn gebaseerd op de 'Physician's Global

Assessment' (PGA) classificatie die gebruikt is in de klinische studies van Ruzicka et al. 2008 en Bissonette et al. 2010. Alle patiënten beginnen de simulatie in de toestand 'ernstig'. Vervolgens kan de patiënt door de behandeling naar een minder ernstig stadium gaan. Als de behandeling aanslaat gaat de patiënt uiteindelijk naar de staat 'remissie', en blijft daar tot de symptomen terugkeren ('relapse'). Bij een 'relapse' gaat de patiënt weer terug naar de staat 'ernstig' of 'matig', en de behandeling wordt weer opnieuw begonnen. Patiënten die niet reageren op de behandeling gaan naar de staat 'refractair'. Patiënten worden refractair als zij na 12 weken nog steeds 'ernstig' eczeem hebben, of als zij aan het einde van de vastgelegde maximale behandelduur nog steeds mild tot matig eczeem hebben. Deze patiënten worden niet verder behandeld. De utiliteit van de staat 'refractair' komt overeen met die van 'ernstig'. De staat 'refractair' komt overeen met de definitie van 'non-responder' in de klinische studies. Patiënten die volgens de definitie 'responder' zijn ('schoon' of 'bijna schoon') stoppen met de behandeling. Deze patiënten gaan naar de 'remissie' staat. Patiënten in de 'refractaire' staat ontvangen ondersteunende zorg voor de resterende tijd in het model. 'Refractair' is een absorberende staat, d.w.z. dat patiënten die eens in deze staat terecht gekomen zijn niet meer naar een andere staat kunnen gaan. In het model kunnen patiënten per cyclus één bijwerking hebben (adverse event, AE).

Transitiekansen alitretinoïne:

Voor de transitiekansen tussen de gezondheidstoestanden is een verschil gemaakt tussen de eerste behandelperiode en alle volgende periodes. De transitiekansen zijn gebaseerd op uitkomsten per 4 weken periode in Ruzicka et al. 2008 en Bissonette et al. 2010. Omdat chronisch handeczeem geen levensbedreigende ziekte is, en er geen verschil in mortaliteit tussen alitretinoïne gebruikers en de controle groep verwacht wordt is mortaliteit niet opgenomen in het model.

Kans op staken van de behandeling en 'time to relapse':

In het model is ervan uitgegaan dat 20% van de patiënten met hoofdpijn staakt met de behandeling². De gemiddelde 'time to relapse' na remissie is gezet op 168 dagen^{2,3}.

Discussie: In het model is aangenomen dat de 'time to relapse' bij alle patiënten 24 weken bedraagt. Deze aanname is gebaseerd op de maximale follow-up tijd in de klinische studies. In het model dienen realistische aannames gemaakt te worden over de tijd tot 'relapse'. De aanname dat alle patiënten tegelijk opnieuw behandeld worden is niet reëel en had onderzocht moeten worden in de gevoeligheidsanalyse. Daarnaast worden in het model alle patiënten die na 24 weken geen volledige remissie ('schoon' of 'bijna schoon') bereikt hebben beschouwd als refractair. Ook patiënten die een verbetering van 'ernstig' handeczeem naar 'mild' handeczeem bereikt hebben worden beschouwd als refractair en niet meer verder behandeld. Het is niet aannemelijk dat bij deze patiënten in de praktijk de behandeling gestopt zou worden. Ook deze aanname is niet onderzocht in de gevoeligheidsanalyse. In het model stoppen patiënten de behandeling zodra zij de staat 'remissie' bereikt hebben. Het is onduidelijk of dit overeenkomt met de klinische praktijk. Het is goed mogelijk dat patiënten een volledige behandelcyclus van 12 weken afmaken, ook als zij al na 4 of 8 weken remissie bereikt hebben. De fabrikant heeft deze aanname onderzocht in een gevoeligheidsanalyse.

Conclusie: De CFH kan zich niet vinden in de in de methode van modellering.

4.e. Aannames

Tabel 4: Overzicht van gedane aannames

1.	Patiënten stoppen met de behandeling zodra remissie is bereikt (na minstens 4 weken)
2.	Patiënten kunnen maximaal 1 bijwerking per cyclus hebben
3.	Patiënten die na 24 weken niet de staat 'remission' bereikt hebben zijn refractair en worden niet verder behandeld.
4.	Patiënten die na 12 weken geen respons laten zien zijn 'refractair'
5.	Alle patiënten 'relapsen' 24 weken na staken van de behandeling
6.	Patiënten relapsen naar de staat 'ernstig' of 'matig' CHE
7.	Patiënten die eens 'refractair' zijn blijven dat altijd (absorberende staat), en worden niet meer behandeld.
8.	De DLQI score van CHE patiënten kan afgeleid worden uit de PGA staat
9.	De relatie tussen DLQI score en kwaliteit van leven (in EQ-5D utiliteiten) is lineair en vergelijkbaar bij CHE patiënten en psoriasis patiënten.

Discussie: 1.) De minimale behandelduur van alitretinoïne is 12 weken. Het is niet aannemelijk dat patiënten stoppen met alitretinoïne zodra een respons bereikt is. De fabrikant heeft deze aanname onderzocht in een gevoeligheidsanalyse. 3.) Deze aanname is niet reëel. Het is niet aannemelijk dat in de praktijk patiënten die na 24 weken behandeling van 'ernstig' naar mild eczeem gegaan zijn niet verder behandeld worden. 5.) Deze aanname is niet reëel. 8.) De bronnen waarop deze rekenstap gebaseerd is ontbreken in het dossier. 8-9.) De onzekerheden wat betreft deze aannames zijn onvoldoende inzichtelijk gemaakt.

Conclusie: De CFH kan zich niet vinden in de gebruikte aannames.

4.f. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van een gevoeligheidsanalyse een vereiste.

Beschrijving: De fabrikant heeft de volgende gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

Univariate analyse

- Tijdschhorizon: 12 jaar (i.p.v. 3 jaar)
- percentage vrouwen van vruchtbare leeftijd (100%)
- minimale behandelduur 12 weken
- utiliteiten: probabilistisch, +/- 20%
- inclusief indirecte niet medische kosten door productiviteitsverlies

Er is geen sensitiviteitsanalyse uitgevoerd over de verschillende doseringen van alitretinoïne (10mg of 30mg) omdat de prijs van beide doseringen gelijk is.

Probabilistische Sensitiviteitsanalyse (PSA)

In de probabilistische sensitiviteitsanalyse heeft de fabrikant de volgende parameters meegenomen:

Tabel 5: Parameters in de probabilistische sensitiviteitsanalyse

Parameter	kansverdeling	marge (min – max)
Transitiekansen alitretinoïne - eerste behandelcyclus	normaal	baseline +/- 20%
Transitiekansen alitretinoïne - overige behandelcycli	normaal	baseline +/- 20%
Utiliteiten van alle toestanden	beta	baseline +/- 20%
kosten van bijwerkingen	gamma	nabij nul – drie keer baseline

De frequentie van bijwerkingen is niet meegenomen in de analyse.

Utiliteiten van bijwerkingen zijn niet meegenomen in het model en daarom ook niet meegenomen in de sensitiviteitsanalyse. Kosten voor geneesmiddelen en monitoring zijn niet meegenomen in de PSA. Een eventuele invloed van verminderde therapietrouw op de kosten is eveneens niet meegenomen. De fabrikant geeft aan voor een marge van +/- 20% voor alle parameters gekozen te hebben omdat voor sommige uitkomstmaten geen standaardfouten beschikbaar zijn. Een aanvullende gevoeligheidsanalyse is uitgevoerd met +/- 30% voor alle parameters.

Discussie: De gebruikte effectparameters zijn indirect geschat, en gaan daarom gepaard met een aanzienlijke mate van onzekerheid (zie 4.b). De fabrikant heeft voor alle parameters een willekeurige marge van +/- 20% en +/- 30% gehanteerd. De fabrikant geeft aan niet over de standaardfouten voor de utiliteiten en transitiekansen te beschikken. De fabrikant beschikt zelf over de data en standaardfouten van de omrekening van PGA naar DLQI (zie Tabel 1). Op de poster waarop de fabrikant de mapping van DLQI naar EQ-5D baseert worden de standaardfouten voor de regressievergelijking weergegeven. Deze standaardfouten kunnen gebruikt worden voor een degelijke probabilistische analyse van de utiliteiten. Voor de onzekerheid rondom de transitiekansen had een kansverdeling op basis van het aantal responders en non-responders gebruikt kunnen worden¹⁰. Een willekeurige marge van +/- 20% of +/- 30% is ongeschikt om de

onzekerheid over deze parameters inzichtelijk te maken. Voor de gevoeligheidsanalyse dienen realistische aannames gemaakt te worden over de onzekerheid m.b.v. de standaardfouten. Een aantal belangrijke aannames worden niet onderzocht in de gevoeligheidsanalyse. De tijd tot relapse is in het model vastgelegd en wordt niet verder onderzocht. Ook de aanname dat alle patiënten die de staat mild of matig handeczeem bereikt hebben als refractair beschouwd en niet meer verder behandeld worden is niet meegenomen in de analyse. Bij de kosten zijn alleen de kosten van bijwerkingen (hoofdpijn) meegenomen. De aanname dat refractaire patiënten eens per maand een specialist bezoeken terwijl zij niet verder behandeld worden is niet onderzocht in de gevoeligheidsanalyse. Bij de resultaten van de gevoeligheidsanalyse valt op dat de gemiddelde kosten aanzienlijk lager uitvallen dan in de basecase. Dit is opmerkelijk omdat in de gevoeligheidsanalyse alleen voor de kosten van de bijwerking hoofdpijn (€ 0 - €3,36 per 4 weken) gebruikt gemaakt is van een scheve verdeling (gamma verdeling). Het is niet plausibel dat dit tot duidelijk lagere gemiddelde kosten zou leiden. Dit wijst erop dat de in de probabilistische gevoeligheidsanalyse niet dezelfde gemiddelde waarden en aannames gebruikt zijn als in de basecase analyse.

Verwijderd: 1

Conclusie: De CFH kan zich niet vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyse.

5. Uitkomsten

5.a. Effecten

Behandeling met alitretinoïne 30 mg resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van best ondersteunende zorg (0,19 QALY, zie Tabel 6).

	Disconteringsvoet 1,5%	Disconteringsvoet 0%
alitretinoïne 30mg/dag	2,00	2,03
best ondersteunende zorg	1,82	1,84
incrementeel	0,19	0,19

5.b. Kosten

De behandeling met alitretinoïne 30mg/dag resulteert in € 4.520 extra kosten over een tijdshorizon van drie jaar (verdisconteerd). Zie Tabel 7 voor een overzicht van alle kosten.

	Disconteringsvoet 4%	Disconteringsvoet 0%
alitretinoïne 30mg/dag	€ 5.415	€ 5.520
best ondersteunende zorg	€ 895	€ 912
incrementeel	€ 4.520	€ 4.609

5.c. Incrementele Kosten-Utiliteitsteitsratio (IKUR)

De fabrikant rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) van € 24.413 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg (Zie Tabel 8).

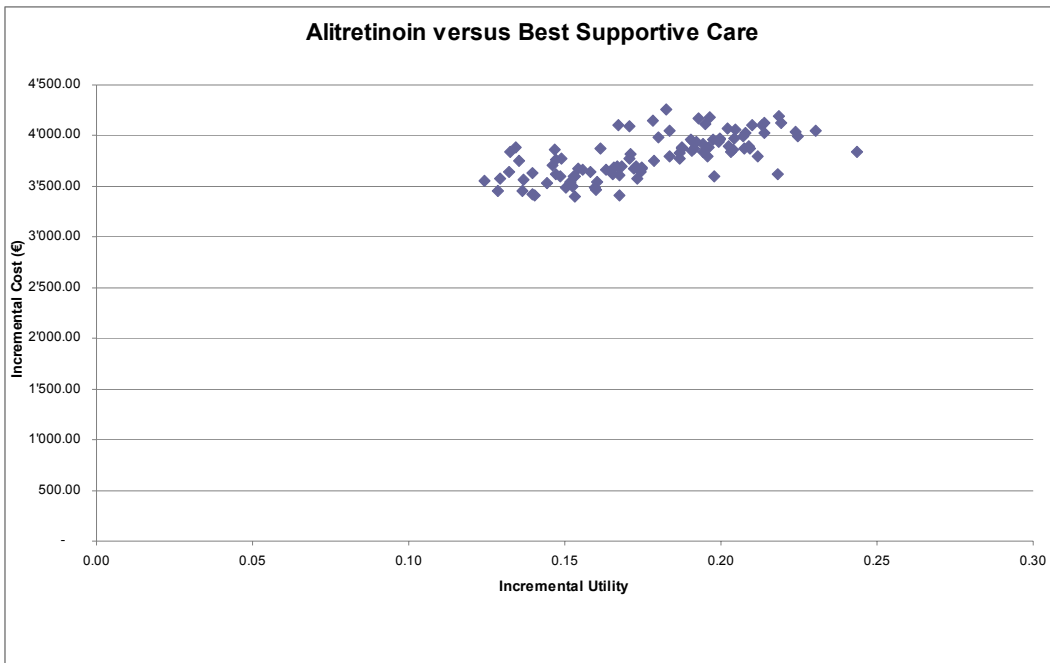
	disconteringsvoet kosten 4% / effecten 1,5%	disconteringsvoet kosten 0% / effecten 0%
IKUR alitretinoïne 30mg/dag vs best ondersteunende zorg	€ 24.413/QALY	€ 24.602/QALY

5.d. Gevoeligheidsanalyse

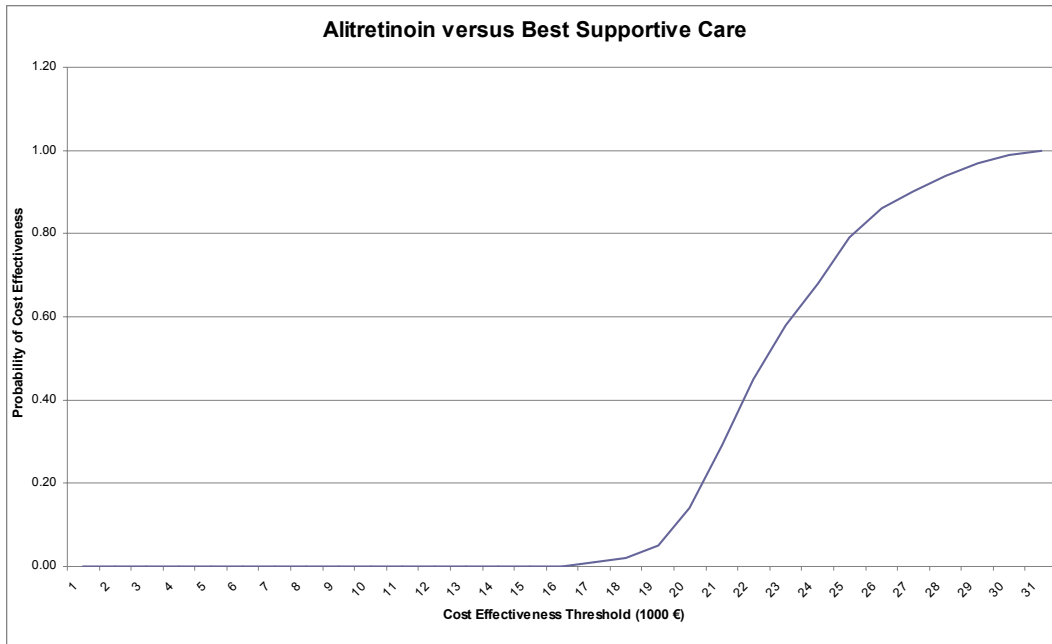
Bij een tijdshorizon van 12 jaar rapporteert de fabrikant een kostenutiliteitsratio van € 20.236 / QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg. Tabel 9 geeft de resultaten van de verschillende

gevoeligheids- en scenario analyses weer zoals gerapporteerd door de fabrikant. Figuur 2 en Figuur 3 geven de resultaten van de probabilistisch gevoeligheidsanalyses (*probabilistic sensitivity analysis*, PSA) ten opzichte van best ondersteunende zorg weer. Bij een drempelwaarde van € 22.000 per QALY is de kans dat alitretinoïne kosteneffectief is ca 40%, bij een drempelwaarde van € 26.000 per QALY is de kans ca 80%. De fabrikant heeft sommige resultaten alleen ongedisconteerd en sommige resultaten alleen ongedisconteerd weergegeven.

Tabel 9: Incrementele kostenutiliteit van alitretinoïne in de gevoeligheidsanalyses, zoals gerapporteerd door de fabrikant		
gevoeligheidsanalyse	disconteringsvoet: kosten 4% / effecten 1,5%	onverdisconteerd
Basecase (tijdshorizon 3 jaar, 15% vrouwen van vruchtbare leeftijd, minimale behandelduur 4 weken, zonder indirecte kosten door productieverlies)	€ 24.413/QALY	€ 24.602/QALY
tijdshorizon 12 jaar	€ 20.236/QALY	
100% vrouwen van vruchtbare leeftijd	€ 29.599/QALY	
minimale behandelduur 12 weken		€ 27.900/QALY
utiliteiten +/- 20%	€ 20.282/QALY - € 36.677/QALY	
inclusief indirecte kosten door productieverlies (dataset 1)		€ 19.556/QALY
inclusief indirecte kosten door productieverlies (dataset 2)		€ 17.305/QALY
IKUR PSA met +/- 20%	€ 21.398/QALY	
IKUR PSA met +/- 30%	€ 21.366/QALY	



Figuur 2: Incrementele kosten en effecten van alitretinoïne 30 mg ten opzichte van best ondersteunende zorg: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) +/- 20% met 100 simulaties van 100 patiënten.



Figuur 3: Cost effectiveness acceptability plot van de vergelijking tussen alitretinoïne 30mg en best ondersteunende zorg (gebaseerd op PSA met +/- 20% voor alle parameters).

6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat behandeling met alitretinoïne een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ernstig chronisch handeczeem.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem onvoldoende onderbouwd is. De CFH merkt het volgende op bij de analyse.

- De CFH kan zich niet vinden in de gebruikte utiliteiten. De validiteit van de omrekening van PGA-staat naar QALY's is onvoldoende onderbouwd.
- De CFH kan zich niet vinden in de gehanteerde kosten. De zorgconsumptie en de indirecte niet medische kosten zijn onvoldoende onderbouwd.
- De CFH kan zich niet vinden in de in de methode van modellering. De gehanteerde aannames zijn onvoldoende onderbouwd.
- De CFH kan zich niet vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyse. De invloed van de onzekerheden wat betreft de gebruikte utiliteiten en transitiekansen is onvoldoende inzichtelijk gemaakt en de invloed van belangrijke aannames is niet onderzocht.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 augustus 2010.

7. Literatuur

- (1) College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport alitretinoïne (Toctino) bij de indicatie ernstig chronisch handeczeem. 2010
- (2) Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, 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* 2008 Apr;158(4):808-17.
- (3) Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2010 Feb 1;162(2):420-6.
- (4) Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. *Br J Dermatol* 2009 Aug;161(2):397-403.
- (5) College voor Zorgverzekeringen. Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek. Diemen, 2006 Apr 1
- (6) Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, et al. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol* 2004 Dec;140(12):1453-9.
- (7) Currie C, Conway P. Evaluation of the association between 5Q-5D utility and Dermatology Life Quality Index (DLQI) score in patients with psoriasis. Cardiff University and Wyeth Europe . 1-1-2000.
- (8) Woolacott N, Hawkins N, Mason A, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006 Nov;10(46):1-iv.
- (9) Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor Kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor Zorgverzekeringen. Diemen, 2004
- (10) Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation Chapter 4: Making Decision models probabilistic. p. 77-120 Oxford University Press, 2006.

Kostenconsequentieraming van opname van alitretinoïne (Toctino®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Alitretinoïne is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met chronisch handeczeem, dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroiden. In deze KCR worden de financiële consequenties van opname van alitretinoïne op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem uitgewerkt.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De fabrikant schat het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met alitretinoïne op 9.471 per jaar. Zie tabel 1 voor de berekening van dit aantal.

Tabel 1: Aantal patiënten	percentage	aantal
Nederlandse bevolking		16.400.000
prevalentie handeczeem	10% ¹	1.640.000
waarvan chronisch hand eczeem	6% ¹	98.400
waarvan refractair	50% ¹	49.200
waarvan behandelbaar met alitretinoïne	25% ²	12.300
patiënten >18 jaar	77% ³	9.471

Substitutie en Marktpenetratie

Het is niet bekend welk deel van de in aanmerking komende patiënten daadwerkelijk behandeld gaat worden met alitretinoïne. Voor deze KCR wordt ervan uitgegaan dat een derde van de in aanmerking komende patiënten met alitretinoïne behandeld gaat worden. Dit komt neer op 3.157 patiënten per jaar. Voor handeczeem bestaat geen standaardbehandeling. Eventuele besparingen door substitutie van off-label behandelingen zijn in deze KCR niet meegenomen.

Dosering en duur van gebruik

De fabrikant beveelt aan de therapie met alitretinoïne te starten met 30mg/dag gedurende 12 weken. Als na 12 weken onvoldoende verbetering opgetreden is kan de behandeling met nogmaals 12 weken verlengd worden. Volgens de fabrikant bedraagt de gemiddelde 'time-to-response' 12,9 weken oftewel 90 dagen. De fabrikant vermeldt hierbij geen bron, maar baseert de inschatting vermoedelijk op de klinische studie van Ruzicka et al 2008.

Na staken van de behandeling duurt het volgens de fabrikant gemiddeld 24 weken totdat patiënten opnieuw eczeem krijgen^{4,5}. De fabrikant gaat op basis van deze gegevens uit van 1,4 behandelperiodes à 90 dagen, oftewel 126 behandel dagen per jaar.

Kosten

De fabrikant geeft aan dat de kosten van alitretinoïne € 16,08 per capsule van 30mg bedragen. De AIP per verpakking wordt in het dossier niet genoemd. Op basis van de bovengenoemde behandelduur (126 dagen per jaar) bedragen de kosten van alitretinoïne inclusief clawback, receptregelvergoeding (één voorschrift voor 90 dagen) en BTW € 2.129 per patiënt per jaar.

Overige kosten (buiten farmaciebudget)

Aan de behandeling met alitretinoïne zijn behalve de medicatiekosten nog andere kosten verbonden. Voor het starten van de behandeling met alitretinoïne dienen leverfunctie, triglyceriden en serumlipiden gecontroleerd te worden. De controle van leverfunctie en triglyceriden dient na een maand en vervolgens elke 3-4 maanden herhaalt te worden. Vanwege de teratogeniteit van alitretinoïne dient bij vrouwen een zwangerschap uitgesloten te worden en aanvullende maatregelen voor anticonceptie genomen te worden. Hiermee zijn kosten gemoeid van specialistenbezoeken en laboratoriumonderzoek, zwangerschapstesten en aanvullende anticonceptie. Deze kosten zijn niet meegenomen in deze KCR. Voor een specificatie van deze kosten wordt verwezen naar het farmaco-economisch rapport van alitretinoïne.

3. Kostenconsequentieraming

Tabel 2 geeft de berekening van de kosten per patiënt en voor de hele populatie weer.

Tabel 2: Kosten	
Kosten per patiënt	
behandelduur	126 dagen
kosten per behandeldag (incl. clawback, receptregelvergoeding en BTW)	€ 16,90
kosten per jaar	€ 2.129
Kosten voor populatie	
aantal patiënten:	3.157
kosten per patiënt	€ 2.129
totale kosten	€ 6.721.318

4. Conclusies

Opname van alitretinoïne op lijst 1B van het GVS gaat met meerkosten gepaard die geschat worden op € 6,7 miljoen per jaar. Kosten buiten het farmaciebudget zijn hierbij niet inbegrepen. Onzekere factoren in deze kostenconsequentieraming betreffen het aantal patiënten, de behandelduur en mogelijke besparingen door substitutie van off-label behandelingen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 augustus 2010.

5. Referenties

¹ Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, McFadden J, Coenraads PJ. Management of chronic hand eczema. Contact Dermatitis. 2007 Oct;57(4):203-10. Review.

² Schatting op basis van een door de fabrikant geraadpleegd expert panel, geciteerd in NICE (2009) alitretinoin for the treatment of severe chronic hand-eczema: costing template and report.

³ Centraal bureau voor Statistiek, 2009

⁴ Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P, Cambazard F, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. 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. 2008 Apr;158(4):808-17. Epub 2008 Feb 21.

⁵ Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, Maares J, Brown TC. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. Br J Dermatol. 2009 Nov 10.