

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
10 juli 2012

Uw kenmerk
Farma-3122527

Datum
11 april 2013

Ons kenmerk
ZA/2013043340

Behandeld door
W. Goettsch

Doorkiesnummer
(020) 797 8507

Onderwerp
Herbeoordelingsrapport: alitretinoïne (Toctino®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 juli 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing (herbeoordeling) uit te voeren met betrekking tot het middel alitretinoïne (Toctino®). Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het herbeoordelingsrapport dat als bijlage is toegevoegd.

De CFH heeft dit product in augustus 2010 beoordeeld. Omdat de kosteneffectiviteit van het product onvoldoende was onderbouwd, voldeed het niet aan de criteria voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het CVZ adviseerde de minister van VWS destijds dan ook om alitretinoïne niet op te nemen. De fabrikant heeft vervolgens een nieuwe aanvraag ingediend voor opname van alitretinoïne op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Alitretinoïne is beschikbaar in de vorm van capsules van 10 mg en 30 mg actieve stof voor eenmaal daags orale toediening bij volwassen patiënten met ernstig chronisch handeczeem. Er is geen standaardbehandeling en ook geen gebruikelijke behandeling. Voor de indicatie 'handeczeem' is geen ander middel geregistreerd dan alitretinoïne. Daarom is alitretinoïne vergeleken met placebo. Alitretinoïne heeft bij patiënten met ernstig, chronisch handeczeem en onvoldoende respons op lokale behandeling met sterk werkzame corticosteroiden, een therapeutische meerwaarde boven placebo.

Alitretinoïne komt niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, omdat het niet onderling vervangbaar is met ciclosporine. De middelen hebben een verschillend (hoofd)indicatiegebied. Ciclosporine is het enige middel dat voor ernstig, chronisch handeczeem wordt gebruikt én in het GVS is opgenomen.

Opname van alitretinoïne op lijst 1B van het GVS gaat met meerkosten gepaard, die geschat worden op € 7,1 miljoen per jaar. Kosten buiten het farmaciebudget zijn hierbij niet inbegrepen.

De CFH geeft aan dat de kosteneffectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem ditmaal valide is geschat en dat de kosteneffectiviteit redelijk is.

Samenvattend adviseert het CVZ u om het middel alitretinoïne (Toctino®) op te nemen op bijlage 1B van het GVS.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Herbeoordelingsrapport

alitreinoïne (Toctino®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 17 december 2012

Uitgave

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

Volgnummer

2012084616

Afdeling

Pakketbeheer

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8982

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

<i>pag.</i>	
	<i>Samenvatting</i>
1	<i>Achtergrond</i>
2	<i>Motivatie herbeoordeling</i>
3	<i>Herbeoordeling</i>
4	<i>Kosten</i>
5	<i>Kosteneffectiviteit</i>
6	<i>Eindconclusie</i>
7	<i>Plaatsbepaling binnen GVS</i>
8	<i>Literatuur</i>

Samenvatting
Aanleiding

In de brief van 10 juli 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) het College voor zorgverzekeringen (CVZ) alitretinoïne (Toctino[®]) opnieuw te beoordelen. De fabrikant Almirall heeft een nieuwe aanvraag ingediend voor opname van het product op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Eerdere
beoordeling

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft dit product in augustus 2010 beoordeeld. Omdat de kosteneffectiviteit van het product onvoldoende was onderbouwd, voldeed het niet aan de criteria voor opname in het GVS. Het CVZ adviseerde de minister van VWS dan ook om alitretinoïne niet op te nemen. In de beoordeling is eerst gekeken of alitretinoïne onderling vervangbaar was met ciclosporine - dat werd gebruikt voor ernstig chronisch handeczeem én was in het GVS opgenomen - en vervolgens wat de therapeutische waarde van alitretinoïne was ten opzichte van placebo - omdat ciclosporine geen standaard- of gebruikelijke behandeling was.

De conclusie van de CFH luidde: "Alitretinoïne is onderling niet vervangbaar met ciclosporine [vanwege een verschillend (hoofd)indicatiegebied]. 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 Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (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."

Onderlinge
vervangbaarheid

Ook in de huidige beoordeling komt alitretinoïne niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, omdat het niet onderling vervangbaar is met ciclosporine. Ook nu hebben de middelen een verschillend (hoofd)indicatiegebied. Ciclosporine is het enige middel dat voor ernstig, chronisch handeczeem wordt gebruikt én in het GVS is opgenomen.

Therapeutische
waarde

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 indicatie 'handeczeem' is geen ander middel geregistreerd dan alitretinoïne. Daarom is alitretinoïne vergeleken met placebo.

De behandeluitkomsten in 2 patiëntenseries die sinds de vorige beoordeling zijn gepubliceerd, laten geen vergelijking toe met de uitkomsten van een andere behandeling en zijn daarom in bewijskracht ondergeschikt aan de RCT's waarop de CFH in 2010 de therapeutische waarde van alitretinoïne heeft beoordeeld. De CFH-conclusie uit 2010 blijft daarom staan. Deze luidt dat alitretinoïne bij patiënten met ernstig, chronisch handeczeem en onvoldoende respons op lokale behandeling met sterk werkzame corticosteroiden, een therapeutische

<i>Kosten</i>	meerwaarde heeft boven placebo. Opname van alitretinoïne op lijst 1B van het GVS gaat met meerkosten gepaard, die geschat worden op € 7,1 miljoen per jaar. Kosten buiten het farmaciebudget zijn hierbij niet inbegrepen.
<i>Kosteneffectiviteit</i>	De aanvrager rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (ICER) van €4,654 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg.
<i>Conclusie</i>	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 CFH concludeert dat de kosteneffectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem valide geschat is en dat de kosteneffectiviteit redelijk is. .

1. Achtergrond

Verzoek minister In de brief van 10 juli 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) het College voor zorgverzekeringen (CVZ) een herbeoordeling uit te voeren over alitretinoïne (Toctino®). Hiertoe heeft de fabrikant Almirall, via intermediair Heap research, een dossier ingediend met een aanvraag voor opname van het product op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Eerder oordeel CFH De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft eerder over dit product geoordeeld, namelijk in augustus 2010. Omdat de doelmatigheid van het product onvoldoende was onderbouwd, voldeed het niet aan de criteria voor opname in het GVS. Het CVZ adviseerde de minister van VWS dan ook om alitretinoïne niet op te nemen.

In de beoordeling is eerst gekeken of alitretinoïne onderling vervangbaar was met ciclosporine - dat werd gebruikt voor ernstig chronisch handeczeem én was in het GVS opgenomen - en vervolgens wat de therapeutische waarde van alitretinoïne was ten opzichte van placebo - omdat ciclosporine geen standaard- of gebruikelijke behandeling was.

De conclusie in het CFH-rapport (nr. 10/17) was: "Alitretinoïne is onderling niet vervangbaar met ciclosporine [op grond van een verschillend (hoofd)indicatiegebied]. 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 Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (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."¹

FK-advies De CFH heeft in augustus 2010 ook een FK-advies voor de voorschrijvend artsen opgesteld, te weten: "Een patiënt met handeczeem moet zo veel mogelijk het contact vermijden met het agens dat de ontstekingsreactie veroorzaakt. De medische behandeling is afhankelijk van de respons en bestaat uit: 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."²

2. Motivatie herbeoordeling

Claim van de fabrikant "Alitretinoïne is een werkzaam geneesmiddel voor het gebruik bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroïden."

"Alitretinoïne verdient een plaats op de GVS-lijst 1B daar dit middel als innovatief bestempeld kan worden voor de behandeling van ernstig CHE bij patiënten die niet reageren op sterke topische corticosteroïden."

Argumentatie

De fabrikant heeft een herbeoordeling aangevraagd omdat de geclaimde kosteneffectiviteit in 2010 naar het oordeel van de CFH onvoldoende was onderbouwd. De argumentatie voor herbeoordeling van de kosteneffectiviteit is een verbeterde onderbouwing van de kosteneffectiviteit van alitretinoïne in ernstige CHE.

3. Herbeoordeling

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Net als in de eerste beoordeling is alitretinoïne herbeoordeeld ten opzichte van achtereenvolgens ciclosporine (onderlinge vervangbaarheid) en placebo (therapeutische waarde).

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.

Middel in GVS. 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.

Indicatiegebied. Alitretinoïne is geregistreerd voor de indicatie 'ernstig, chronisch handeczeem'. Ciclosporine is geregistreerd voor orgaan- en beenmergtransplantatie, psoriasis, atopische dermatitis, nefrotisch syndroom en reumatoïde artritis.

Conclusie: er is een ongelijksoortig indicatiegebied.

Toedieningsweg. Beide middelen worden oraal ingenomen.

Conclusie: er is een gelijke toedieningsweg.

Leeftijdscategorie. 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. Conclusie: de middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

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

Conclusie. 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.

**Toetsing
therapeutische
waarde**

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.

De vraag is daarom: Wat is de therapeutische waarde van alitretinoïne 10-30 mg/dag 1 dd in de behandeling van volwassenen met ernstig chronisch handeczeem dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroiden?

3b. Therapeutische waarde

***Uitgangspunt
herbeoordeling
door CFH***

De fabrikant is het eens met de CFH-beoordeling van de farmacotherapeutische waarde in 2010. De herbeoordeling van dit deel is voor de volledigheid wel gedaan, maar beperkt gehouden.

***Te vergelijken
behandeling***

Bij ernstig, chronisch handeczeem worden diverse middelen toegepast, zoals ciclosporine, azathioprine, mycofenolaatmofetyl, orale corticosteroiden, acitretine en PUVA. Er is geen standaardbehandeling en ook geen gebruikelijke behandeling. Daarom is alitretinoïne vergeleken met placebo.

Uitkomstmaten

Er is geen EMA-guideline voor de beoordeling van middelen tegen eczeem. Wel is er een over psoriasis, een andere chronische huidziekte.³ Van belang is zowel de behandelrespons op korte termijn (dagen, weken) als de 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, (c) de Physician's Global Assessment.

***Onderbouwing in
de eerdere
beoordeling***

In de vorige beoordeling berustte de conclusie op 2 RCT's:
- Ruzicka et al. (2008): fase-3-studie BAP00089 in 2004/'07 naar de effectiviteit van behandeling met alitretinoïne 10 of 30 mg/dag versus placebo, gedurende 12-24 weken, bij in totaal 1032 patiënten met de geregistreerde indicatie. Niveau van bewijs: A2.⁴
- Bissonnette et al. (2009; vervolg op Ruzicka 2008): fase-3-studie BAP00091 in 2005/'07 naar de effectiviteit van herbehandeling met alitretinoïne 10 of 30 mg/dag versus placebo, gedurende 12-24 weken, bij in totaal 117 patiënten die een respons hadden op de eerdere behandeling. Niveau van bewijs: A2.⁵

De gegevens van deze 2 studies staan in het FT-rapport 2010.²

***Niet betrokken in
de herbeoordeling***

Er zijn 2 RCT's niet betrokken in de beoordeling, omdat patiënten in die trials een minder ernstige vorm van handeczeem hadden dan die waarvoor alitretinoïne is geregistreerd. Deze 2 studies zijn:

- Ruzicka et al. (2004): fase-2-studie BAP00003 in 2001/'02 naar uitkomsten van behandeling met alitretinoïne 10, 20 of 40 mg of placebo, gedurende 12 weken, bij in totaal 319 patiënten met matig of ernstig chronisch handeczeem.⁶

	- Schmitt-Hoffmann et al. (2011): studie BAP00200 in 2005 naar vooral de farmacokinetiek van alitretinoïne 10 of 30 mg/dag gedurende 12 of 24 weken bij 32 patiënten met matig of ernstig chronisch handeczeem. ⁷
Nieuwe klinische onderzoeken	Sinds de beoordeling in 2010 zijn 2 case-series gepubliceerd: - Kubica et al. (2011) over de bevindingen in 2009/'10 bij 12 patiënten met ernstig chronisch handeczeem die waren behandeld met alitretinoïne 30 mg/dag gedurende 3 tot 6 maanden. Niveau van bewijs: C. ⁸ - Diepgen et al. (2012) over de bevindingen in 2008/'10 bij 680 patiënten met ernstig chronisch handeczeem die waren behandeld met alitretinoïne 30 of 10 mg/dag gedurende max. 24 weken. Niveau van bewijs: C. ⁹
Andere nieuwe publicaties	Er is een review over alitretinoïne bij ernstig chronisch handeczeem verschenen voor beoordeling door NICE. ¹⁰ Hierin kwamen geen nieuwe studies naar voren.
Oordeel CFH	De nieuwe publicaties zijn niet-vergelijkend en daarom in bewijskracht ondergeschikt aan de RCT's waarop de CFH in 2010 de therapeutische waarde van alitretinoïne heeft beoordeeld. De CFH-conclusie uit 2010 blijft daarom staan.
Conclusie uit alle beschikbare gegevens	Bij patiënten met ernstig, chronisch handeczeem en onvoldoende respons op lokale behandeling met sterk werkzame corticosteroiden, heeft alitretinoïne een therapeutische meerwaarde boven placebo.

4. Kosten

Kostenconsequentieraming	Opname van alitretinoïne op lijst 1B van het GVS gaat met meerkosten gepaard, die geschat worden op € 7,1 miljoen per jaar. In de schatting wordt aangenomen dat jaarlijks 3227 patiënten behandeld worden voor gemiddeld €2.211 per jaar. Kosten buiten het farmaciebudget zijn hierbij niet inbegrepen. Onzekere factoren in de kostenconsequentieraming betreffen het aantal patiënten, de behandelduur en mogelijke besparingen door substitutie van off-label behandelingen.
---------------------------------	---

5. Kosteneffectiviteit

Economische evaluatie	De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kosten utiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 1 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 3 jaar.
Vergelijkende behandeling Effecten	In de economische evaluatie is alitretinoïne vergeleken met beste ondersteunende zorg. De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren. De aanvrager rapporteert een gezondheidswinst van 1.67 QALY per patiënt over drie jaar door inzet van alitretinoïne. De gezondheidswinst ten opzichte van beste ondersteunende zorg over drie jaar is 0.28 QALY per patiënt.
Kosten	In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt behandeld met alitretinoïne bedragen over 3 jaar € 17.411. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 1.308 ten opzichte van de kosten bij beste ondersteunende zorg.
Kosteneffectiviteit	De aanvrager rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (ICER) van €4.654 per QALY ten opzichte van beste

Eindconclusie ondersteunende zorg.
De aanvrager claimt dat behandeling met alitretinoïne een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ernstig chronisch handeczeem.

De CFH concludeert dat de kosteneffectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem valide geschat is en dat de kosteneffectiviteit redelijk is.

6. Eindconclusie

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. Opname van alitretinoïne op lijst 1B van het GVS gaat met meerkosten gepaard, die geschat worden op € 7,1 miljoen per jaar. De CFH concludeert dat de kosteneffectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem valide geschat is en dat de kosteneffectiviteit redelijk is.

7. Plaatsbepaling binnen GVS

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

8. Literatuur

- 1 CFH-rapport 10/17 alitretinoïne (Toctino®). Diemen: CVZ; 2010.
- 2 Farmacotherapeutisch rapport alitretinoïne (Toctino®) bij de indicatie 'ernstig, chronisch handeczeem'. Diemen: CVZ; 2010.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 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;140:1453-9.
- 7 Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36 Suppl 2:29-34.
- 8 Kubica E, Ezzedine K, Lalanne N, et al. Oral alitretinoin in chronic refractory hand eczema: a "real life" case-series of 12 patients. *Eur J Dermatol.* 2011;21:454-6.
- 9 Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and Tolerability of Alitretinoin for Chronic Hand Eczema Under Daily Practice Conditions: Results of the TOCCATA Open Study Comprising 680 Patients. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:251-5.
- 10 Paulden M, Rodgers M, Griffin S, et al. Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. *Health Technol Assess.* 2010;14 Suppl 1:39-46.

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

Farmacoeconomisch rapport voor alitretinoïne (Toctino®) bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem.

Samenvatting

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

<i>Economische evaluatie</i>	De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 1 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 3 jaar.
<i>Vergelijkende behandeling</i>	In de economische evaluatie is alitretinoïne vergeleken met best ondersteunende zorg.
<i>Effecten</i>	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren. De aanvrager rapporteert een gezondheidsverwachting van 1.67 QALY per patiënt over drie jaar door inzet van alitretinoïne. De gezondheidswinst ten opzichte van best ondersteunende zorg over drie jaar is 0.28 QALY per patiënt.
<i>Kosten</i>	In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt behandeld met alitretinoïne bedragen over 3 jaar € 17,411. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 1,308 ten opzichte van de kosten bij best ondersteunende zorg.
<i>Kosteneffectiviteit</i>	De aanvrager rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (ICER) van €4,654 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg.
<i>Eindconclusie</i>	<p>De aanvrager claimt dat behandeling met alitretinoïne een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ernstig chronisch handeczeem.</p> <p>De CFH concludeert dat de kosteneffectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem valide geschat is en dat de kosteneffectiviteit redelijk is.</p>

Inleiding

Alitretinoïne is geïndiceerd voor ernstig chronisch handeczeem (CHE) dat niet verbetert bij behandeling met sterke topische corticosteroiden. Na een eerdere afwijzing door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van een aanvraag voor opname op bijlage 1B van het GVS op basis van onvoldoende onderbouwde kosteneffectiviteit heeft de fabrikant van alitretinoïne een aangepaste economische evaluatie opgesteld om de kosteneffectiviteit 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.

De CFH concludeerde in 2010 dat de kosteneffectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem onvoldoende onderbouwd was en merkte 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.

Uitgangspunten beoordeling

1.a. Keuze vergelijkende behandeling

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

Beschrijving: De aanvrager 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 Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft daarom in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat alitretinoïne vergeleken dient te worden met 'beste ondersteunende zorg'.

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

1.b. Studiepopulatie

Beschrijving: De fabrikant heeft de analyse uitgevoerd voor de populatie van vrouwelijke en mannelijke volwassen patiënten met ernstig chronisch handeczeem die resistent zijn 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 de klinische studies BAP00089 (Ruzicka et al 2008¹) en BAP00091 (Bissonette et al 2010²). Ook het percentage vrouwen van vruchtbare leeftijd (15%) in het model is op deze trials gebaseerd.² Het is aannemelijk dat het percentage vrouwen van vruchtbare leeftijd in de klinische praktijk hoger ligt.³ 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 het gekozen studiepulatie.

1.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen⁴ 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.^{4,5,6}

Beschrijving: De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd te hebben. In het basecase model zijn als directe kosten binnen de gezondheidszorg de behandelkosten meegenomen, inclusief kosten die voor rekening van de CHE patiënten zelf komen. Als de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg is productiviteitsverlies door ziekteverzuim meegenomen, berekend met data uit recente Duitse observationele TOCCATA studie⁷. In een sensitiviteitsanalyse zijn de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (productiviteitsverlies) buiten de analyse gehouden.

Discussie: Het juiste perspectief is gekozen.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief.

1.d. Analyse periode

5 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.

10 Beschrijving: In het model is een cycluslengte van 4 weken aangehouden, in overeenstemming met de follow-up onderzoeken in BAP00089.² 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.

1.e. Modelling

15 De aanvrager 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.

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

Methoden

1.f. Analyse techniek

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

25 Beschrijving: In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de kosteneffectiviteit 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 kosteneffectiviteit.

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

1.g. Effectparameters

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

Utiliteiten

35 In de studies waarop het model gebaseerd is, is geen kwaliteit van leven gemeten. De vijf gezondheidstoestanden die in het model gebruikt worden zijn ernstig, refractair, matig, mild en remissie. Deze classificatie is gebaseerd op de Patient Global Assessment (PGA) score uit de BAP00089 studie.² De utiliteiten die behoren bij deze gezondheidstoestanden zijn verkregen met data uit een nog niet gepubliceerde epidemiologische studie uitgevoerd door de CHARTA stichting in Italië. In deze studie, waarvan de fabrikant twee rapporten heeft toegevoegd^{8,9}, werd van 104 CHE patiënten de EQ-5D vragenlijst afgenomen. De verkregen EQ-5D-dimensies zijn vervolgens omgezet in Nederlandse utiliteiten met behulp van een Nederlandse waardering van de EQ-5D¹⁰. Omdat in de CHARTA studie slechts één patiënt de gezondheidstoestand 'Bijna schoon' of 'Schoon' had is de EQ-5D waarde voor 'Remissie' geschat door middel van lineaire regressie (OLS) met PGA als onafhankelijke variabele en EQ-5D utiliteit als afhankelijke variabele. Tabel 1 geeft de utiliteiten weer. In het model worden de gemiddelde waarden gebruikt.

45

Discussie:

De gevonden utiliteit voor 'ernstige' CHE van 0.42 lijkt erg laag. Uit analyse van data uit de CHARTA studie⁹ blijkt dat de 'ernstige' CHE patiënten opvallend vaak 'zeer ernstig' scoren op de categorie 'pijn/klachten' in de EQ-5D vragenlijst. Wanneer deze hoogste score wordt toegekend aan de categorie 'pijn/klachten' heeft dit een relatief grote invloed op de hoogte van de utiliteit. De lage score voor ernstige patiënten zou kunnen komen door andere factoren dan de CHE (namelijk comorbiditeiten). Uit de bijgeleverde data van de CHARTA studie^{8,9} lijkt dit echter niet het geval te zijn. Meer dan 60% van de ernstige patiënten vertoont geen enkele comorbiditeit en de overige comorbiditeiten lijken te maken te hebben met CHE (rhinitis/hooikoorts, atopisch eczeem en asthma). Vijf patiënten hadden in de CHARTA studie andere comorbiditeiten gerapporteerd, maar een dergelijk laag aantal lijkt niet de reden te zijn van de lage utiliteit die de patiëntengroep meldt. Publicatie van de data in een peer-reviewed tijdschrift, zoals gepland volgens de aanvrager, zou de data sterker maken.

De aanvrager heeft een literatuurstudie verricht om te achterhalen of patiënten met vergelijkbare dermatologische aandoeningen (dermatitis en psoriasis) eveneens dergelijk lage utiliteiten hebben. Er worden gemiddelde EQ-5D utiliteiten gevonden variërend van 0.59-0.82, maar er is geen publicatie gevonden waarin **Tabel 1. De gemiddelde en mediane utiliteiten per gezondheidstoestand.**

Gezondheids-toestand in model	komt overeen met PGA	EQ-5D utiliteit gemiddeld	Standaard-fout	EQ-5D utiliteit mediaan	Bron
Ernstig	Ernstig	0.420	0.051	0.590	CHARTA 2012
Refractair					
Matig	Matig	0.630	0.034	0.690	CHARTA 2012
Mild	Mild	0.730	0.043	0.730	CHARTA 2012
Remissie*	Bijna schoon	0.903 [†]	0.070 ^{††}	0.810 [‡]	Schatting
	Schoon				

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

† Geschat met lineaire regressie ($Y=0.155*X+0.283$; $R^2=0.96$)

†† Geïmputeerd met 'Coefficient of Variation' methode, gebaseerd op standaardfouten van andere gezondheidstoestanden

‡ Geschat met lineaire regressie ($Y=0.07*X+0.53$; $R^2=0.94$)

een dergelijk lage utiliteit als 0.42 wordt gemeld. De aanvrager meldt wel dat de gemiddelde utiliteit van 0.67 (als alle groepen even groot worden geacht) binnen de gevonden range valt. Verder kan men in de eerder genoemde tabel EQ-5D score per PGA groep uit het CHARTA rapport zien dat het de 'matige' en 'ernstige' CHE patiënten wel degelijk problemen ondervinden in het dagelijkse leven.⁹ Ook citeert de aanvrager verschillende artikelen waaruit blijkt dat 'matige' en 'ernstige' CHE patiënten productiviteitsverlies hebben en psychische problemen ondervinden door hun ziekte, wat ook gereflecteerd wordt met lagere EQ-5D scores.^{3,11,12,13,14}

Verder wordt aangenomen dat de utiliteit van 'refractaire' patiënten gelijk is aan de utiliteit van 'ernstige' patiënten. Dit is een onderschatting van de utiliteit omdat patiënten met 'matige' of 'milde' CHE aan het einde van de eerste behandelperiode ook in de groep van 'refractair' geplaatst worden. De aanvrager geeft aan dat in principe alleen ernstige patiënten in aanmerking komen voor behandeling met alitretinoïne. Van patiënten die op de behandeling reageren (en dus in de gezondheidstoestand 'mild' of 'moderate' komen) wordt aangenomen dat zij zonder behandeling weer terug zullen vallen naar de gezondheidstoestand 'severe'. De aanvrager heeft deze aanname voorgelegd bij een klinisch expert welke aangeeft dat de aanname goed is. Om het effect van de aanname te testen heeft de aanvrager een univariate gevoeligheidsanalyse toegevoegd waarin refractaire patiënten een utiliteit hebben die gelijk is aan 'moderate' patiënten.

Hoewel de schatting van de utiliteit voor ernstige CHE van 0.42 laag lijkt, toont de aanvrager aan dat er geen data beschikbaar zijn in ernstige CHE patiënten of vergelijkbare ziekten om aan te tonen dat dit niet de utiliteit van ernstige CHE patiënten is. Daarom acht de CFH het voldoende om deze utiliteit in de basecase analyse te gebruiken.

De aanvrager heeft verder in een gevoeligheidsanalyse in plaats van de gemiddelde utiliteiten de mediane utiliteiten uit tabel 1 genomen, die met name voor ernstige CHE met 0.59 aanzienlijk hoger liggen. Hoewel in deze gevoeligheidsanalyse de ICER circa twee keer hoger uitvalt dan in de basecase analyse acht de CFH de waarde van de ICER (€10.217/QALY) acceptabel.

Conclusie: Hoewel de CFH twijfels houdt over de onderbouwing van de utiliteit van de ernstige CHE is de CFH van oordeel dat de juiste gevoeligheidsanalyses voor de utiliteiten zijn gebruikt en dat daarom in het algemeen de schatting van de utiliteiten in het licht van de gevonden IKER acceptabel is.

1.h. 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.

- 5 De aanvrager heeft directe medische kosten, directe niet-medische en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model.

Directe kosten

De directe kosten zijn onderverdeeld in:

- 10
- *Kosten van behandeling*: hieronder vallen de kosten van alitretinoïne. Hiervoor is €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 behandeling van hoofdpijn (paracetamol).
- 15
- *Reiskosten*: hieronder vallen de reiskosten van de patiënt.

Tabel 2 geeft een overzicht van de directe kostencategorieën per cyclus van vier weken en de bijbehorende bronnen. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2012.

Tabel 2: Identificatie en waardering van kosten per cyclus van vier weken

<i>Identificatie (items)</i>	<i>kosten (in 2012 €)</i>	<i>Meegerekend bij gezondheidstoestand</i>	<i>Bron</i>
Behandelkosten			
alitretinoïne 30mg/dag	€491.40	severe, moderate, mild	AIP
Kosten van monitoring			
bezoek dermatoloog	€95.40	severe, moderate, mild	www.polikliniekblaak.nl
huidcrèmes	€9.29	severe, moderate, mild, remission, refractory	Kruidvat drogisterij
cholesteroltest	€7.84	severe, moderate, mild,	Laboratorium Samenwerkende Huisartsen Amstelveen
<i>zwangerschapspreventie</i>			
orale anticonceptiemiddelen	€3.43	severe, moderate, mild	AIP
zwangerschapstest	€7.49	severe, moderate, mild	Kruidvat drogisterij
Bijwerkingen			
hoofdpijn: 20% van cohort		severe, moderate, mild	
paracetamol 200 mg/dag	€1.21		www.kiesbeter.nl
Reiskosten			
14 km van/naar ziekenhuis a €0,20/km	€2.80		Kostenhandleiding

5 Indirecte kosten

Bij afwezigheid van Nederlandse data heeft de aanvrager voor het bepalen van de indirecte kosten productiviteitsverliezen per gezondheidstoestand geschat met (deels ongepubliceerde) data van de Duitse TOCCATA studie.⁷ In deze Post Marketing Surveillance studie is naast informatie over de effectiviteit en veiligheid van alitretinoïne in CHE ook informatie verzameld over ziekteverzuim. In het dossier geeft de fabrikant per gezondheidstoestand de proportie van patiënten dat ziekteverlof heeft, wat oploopt wanneer de patiënt ernstigere CHE heeft (tabel 3). Bij het berekenen van de kosten die hierbij gemoeid zijn, gaat de fabrikant uit van de frictie kosten methode. In de studie duurde ziekteverlof onafhankelijk van de gezondheidstoestand van de patiënt gemiddeld 18.8 dagen (welke niet alleen werkdagen maar ook weekend- en feestdagen bevatten). Er wordt aangenomen dat door het relatief korte ziekteverlof geen vervanging wordt gezocht voor de zieke. Rekening houdend met een elasticiteit van een factor 0,8 komen de kosten per uur van een ziekmelding op €31,65.⁵ Op basis van data uit de TOCCATA studie van Diepgen et al⁷ worden de volgende aannames gedaan:

- 78% van de CHE patiënten heeft werk.
- De proporties patiënten per gezondheidstoestand die ziekteverzuim hadden per cyclus van vier weken zijn zoals aangegeven in kolom 2 van tabel 3.
- Patiënten die ziek zijn in een cyclus van vier weken werken 18.8 dagen niet. Dit is onafhankelijk van de gezondheidstoestand waarin de patiënt zich bevindt.

Op basis van deze laatste aanname en het gemiddeld aantal gewerkte uren in Nederland (1540/jaar zoals beschreven in de kostenhandleiding⁵) wordt het gemiddeld aantal uur afwezig per absentie bepaald op 79,32.

Tabel 3 De proportie patiënten met ziekteverzuim per gezondheidstoestand per cyclus van 4 weken zoals vermeld in het dossier

<i>Gezondheidstoestand (PGA)</i>	<i>Proportie patiënten met ziekteverzuim per cyclus</i>	<i>Gemiddeld # uur afwezig per absentie</i>	<i>Gemiddelde # verloren uren per cyclus†</i>	<i>Indirecte kosten per cyclus‡</i>
Remissie*	3.8%	79.32	2.35	€74.41
Mild	6.1%	79.32	3.77	€119.45
Matig	10.7%	79.32	6.62	€209.53
Ernstig	22.4%	79.32	13.86	€438.63
Refractair*	22.4%	79.32	13.86	€438.63

* Remissie is gelijk gesteld aan PGA score vrij/bijna vrij; Refractair is gelijk gesteld met PGA score ernstig

† Aangepast op de aanname dat 78% van de populatie werk heeft

‡ Gemiddeld aantal verloren uren maal de kosten voor een werkdag (€31,65)

5

De indirecte kosten voor patiënten in 'remissie' en 'refractair', patiënten die dus geen behandeling krijgen, worden gebruikt in het model zoals vermeld in tabel 3. Voor de patiënten die wel behandeld worden met alitretinoïne, de 'milde', 'matige' en 'ernstige' patiënten, is het technisch niet mogelijk om de kosten voor deze toestanden apart mee te nemen in het model. Daarom is a priori een weging gemaakt aan de hand van de tijdsduur dat patiënten in de alitretinoïne en BSC groepen in de verschillende gezondheidstoestanden verkeren in de fase 3 studies^{1,2}. Op basis van deze weging zijn per cyclus voor de 'milde', 'matige' en 'ernstige' patiënten de indirecte kosten toegekend.

10

Discussie:

15

De gebruikte directe kostengegevens zijn afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

Voor het berekenen van de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg, de productiviteitskosten, zijn er wel een aantal onduidelijkheden of onvolledigheden.

20

Ten eerste wordt er gerefereerd aan een ongepubliceerd interim rapport van de TOCCATA studie. De CFH prefereert peer-reviewed data maar de geleverde 'data on file' lijken voldoende. Dit is een Duitse studie en reflecteert dus niet de Nederlandse situatie. Bij gebrek aan Nederlandse data wordt aangenomen dat de Duitse situatie vergelijkbaar is met de Nederlandse.

Verder is er wel rekening is gehouden met ziekteverzuim maar niet met efficiëntieverliezen binnen het werk hoewel deze verliezen beperkt lijken in CHE (ca 1% zoals vermeld in de kostenhandleiding⁵).

25

Conclusie: In het algemeen kan de CFH zich vinden in de gehanteerde kosten, maar zijn er nog wel twijfels over de berekening van productiviteitskosten. De aanvrager dient in de gevoeligheidsanalyse te laten zien in hoeverre veranderingen in deze kosten een relevant effect hebben op de uiteindelijke schatting van de ICER.

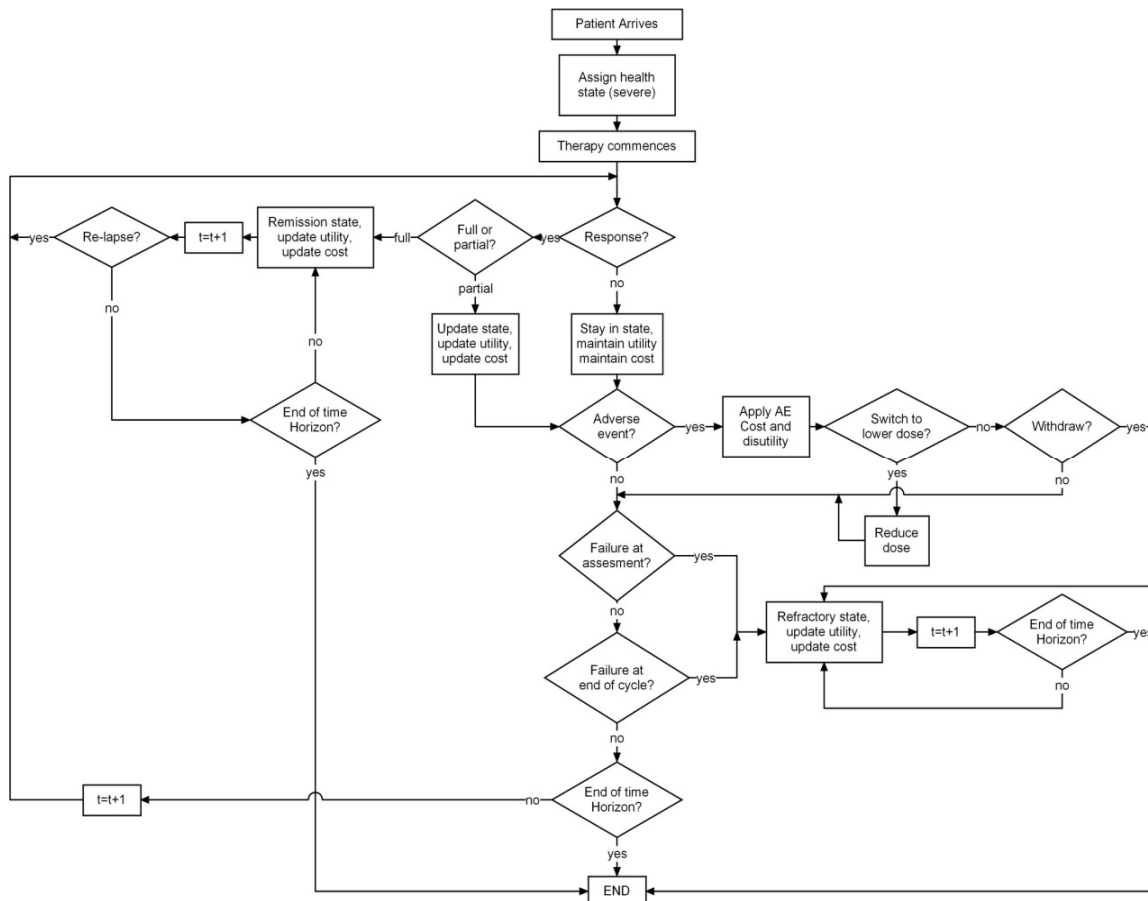
1.i. Methode modellering

30

Beschrijving: De aanvrager heeft gebruik gemaakt van een Markov model met vijf gezondheidstoestanden. Het model is gebouwd in MS Excel m.b.v. Visual Basic for Applications (VBA). Het model is volgens de fabrikant gebaseerd op twee klinische studies: BAP00089 en BAP00091^{1,2}.

Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor alitretinoïne bij ernstig chronisch handeczeem.

5 In het model zijn vijf gezondheidstoestanden opgenomen m.b.t. tot handeczeem: 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 BAP00089 en BAP00091.^{1,2} 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 toestand 'ernstig' of 'matig', en de behandeling wordt weer opnieuw begonnen. Patiënten die niet reageren op de behandeling gaan naar de toestand '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 (namelijk 24 weken) nog steeds mild tot matig eczeem hebben. Deze patiënten worden niet verder behandeld. De utiliteit van de toestand 'refractair' komt overeen met die van 'ernstig'. De toestand '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' gezondheidstoestand. 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

25 Voor de transitiekansen tussen de gezondheidstoestanden is een verschil gemaakt tussen de eerste behandelperiode (eerste ronde) en alle volgende periodes (volgende rondes). In plaats van transitiekansen heeft de aanvrager proporties patiënten in de verschillende groepen op de verschillende tijdstippen gerapporteerd gebaseerd op de PGA uitkomsten per 4 weken periode in BAP00089² (initiële behandeling) en BAP00091² (herbehandeling). Hierdoor is in het model rekening gehouden met het feit dat patiënten die herbehandeld worden met alitretinoïne een andere kans op succesvolle behandeling hebben dan patiënten die naïef zijn voor alitretinoïne.

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.

De 'time to relapse' is gezet op 24 weken, gebaseerd op de mediane resultaten in BAP00089.²

Tabellen 4A-D. Proportie patiënten per ernst van de ziekte (PGA status) over de verschillende tijdstippen in de eerste behandelronde (BAP00089 studie: fig 4A en 4C) en de volgende (her)behandelronden (BAP00091 studie: fig 4B en 4D).

5

Tabel 4A: Alitretinoïn - 30mg - Eerste ronde

Week	Ernst van de ziekte				
	Remissie	Mild	Matig	Ernstig	Refractair
0	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000
4	0,072	0,161	0,374	0,394	0,000
8	0,236	0,204	0,345	0,214	0,000
12	0,280	0,233	0,285	0,201	0,000
16	0,339	0,243	0,246	0,172	0,000
20	0,408	0,192	0,231	0,170	0,000
24	0,478	0,145	0,216	0,162	0,000

Tabel 4B: Alitretinoïn - 30mg - Volgende ronden

Week	Ernst van de ziekte				
	Remissie	Mild	Matig	Ernstig	Refractair
0	0,000	0,000	0,306	0,694	0,000
4	0,191	0,362	0,340	0,106	0,000
8	0,479	0,313	0,188	0,021	0,000
12	0,429	0,469	0,061	0,041	0,000
16	0,714	0,184	0,061	0,041	0,000
20	0,694	0,163	0,102	0,041	0,000
24	0,796	0,082	0,041	0,082	0,000

Tabel 4C: Best ondersteunende zorg - Eerste ronde

Week	Ernst van de ziekte				
	Remissie	Mild	Matig	Ernstig	Refractair
0	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000
4	0,020	0,055	0,338	0,587	0,000
8	0,034	0,147	0,373	0,446	0,000
12	0,044	0,225	0,333	0,397	0,000
16	0,093	0,201	0,348	0,358	0,000
20	0,108	0,245	0,299	0,348	0,000
24	0,167	0,196	0,304	0,333	0,000

Tabel 4D: Best ondersteunende zorg – volgende rondes

Week	Ernst van de ziekte				Refractair
	Remissie	Mild	Matig	Ernstig	
0	0,000	0,000	0,231	0,769	0,000
4	0,115	0,077	0,615	0,154	0,000
8	0,231	0,462	0,462	0,077	0,000
12	0,346	0,538	0,308	0,000	0,000
16	0,462	0,385	0,308	0,000	0,000
20	0,577	0,308	0,231	0,000	0,000
24	0,692	0,000	0,308	0,000	0,000

Discussie:

- 5 De aanvrager geeft tabellen met proporties van patiënten in de desbetreffende groepen, gebaseerd op de waargenomen data in de fase 3 studies BAP00089¹ (voor de initiële behandelperiode) en BAP00091² (voor de herbehandelperiodes, wanneer patiënten “gerelapsed” zijn). Bij gebrek aan data over transitiekansen kunnen deze proporties gebruikt worden in het Markov model. Dit model was op deze manier ook acceptabel voor vergoedingsaanvragen in overige Europese landen, zoals Engeland, Duitsland en Frankrijk.
- 10 Alle transitiekansen voor ‘refractair’ staan in de tabellen op 0 waardoor het onduidelijk is hoe berekend wordt hoe patiënten in deze groep terecht komen. Dit is te vinden in de VBA code, maar is niet duidelijk beschreven in het dossier en er is geen technisch dossier meegeleverd over de gebruikte modellen. De VBA code gebruikt in het Excel model is complex en slechts summier beschreven. Het is niet goed te testen of de code de in het rapport beschreven acties werkelijk uitvoert.
- 15 De aanname dat alle patiënten tegelijk opnieuw behandeld worden is niet reëel en zou onderzocht moeten worden in een gevoeligheidsanalyse. Doordat het model is gebaseerd op de proportie patiënten in een bepaalde gezondheidstoestand, en niet op expliciete overgangskansen van de ene gezondheidstoestand in de andere, is het variëren in wanneer patiënten herbehandeld worden niet mogelijk. De fabrikant laat met een rekenvoorbeeld zien dat het voor de uitkomst van de kostenutiliteit niet uitmaakt wanneer een patiënt herstart met behandeling, zolang er maar aangenomen wordt dat patiënten niet sterven aan de CHE.
- 20 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. Een expert panel, bestaande uit 5 Nederlandse dermatologen, heeft aangegeven dat deze aanname correct is.
- 25 In het model stoppen patiënten de behandeling zodra zij de staat ‘remissie’ bereikt hebben. Het eerder genoemde expert panel geeft aan dat dit overeenkomt met de klinische praktijk. Het is echter ook 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 vinden in de in de methode van modellering.

1.j. Aannames

Tabel 5: 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 'remissie' 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.

Discussie:

- 5 Ad 1.) De minimale behandelduur van alitretinoïne is 12 weken. Het is niet aannemelijk dat patiënten stoppen met alitretinoïne zodra een respons bereikt is. Een expert panel, bestaande uit vijf Nederlandse dermatologen geraadpleegd in 2011, heeft aangegeven dat nadat remissie is bereikt, behandeling niet meer nodig is. De fabrikant heeft deze aanname onderzocht in een gevoeligheidsanalyse.
- 10 Ad 3.) Het lijkt niet aannemelijk dat in de praktijk patiënten die na 24 weken behandeling van 'ernstig' naar mild eczeem gegaan zijn niet verder behandeld worden. Het eerder genoemde expert panel heeft echter aangegeven dat wanneer er geen remissie heeft plaatsgevonden na 24 weken langer behandelen geen zin meer heeft.
- 15 Ad 5.) Deze aanname is niet reëel. Het eerder genoemde expert panel beaamt dit. Niet alle patiënten zullen relapsen, zoals ook te zien is in de resultaten van de BAP00089 studie. De consequentie is dat deze aanname zorgt voor een overschatting is van patiënten in de 'relapse' groep, en dus de gebruikte methode conservatief is voor de aanvrager.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gedane aannames.

1.k. Gevoeligheidsanalyse

- 20 In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyses 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 gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Deterministische univariate gevoeligheidsanalyses

- 25 In univariate gevoeligheidsanalyses is de invloed van verschillende parameters op de uitkomsten van het model onderzocht. Tabel 6 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate gevoeligheidsanalyse inclusief de basecase waarden, de waarde zoals in de gevoeligheidsanalyse en (waar van toepassing) de referentie waarop de keuze van deze waarde op gebaseerd is.

Tabel 6: parameters en hun spreiding in de univariate gevoeligheidsanalyses.

<i>Parameter</i>	<i>Base-case</i>	<i>Gevoeligheidsanalyse</i>	<i>Referentie</i>
Tijdshorizon	3 jaar	12 jaar	-
Percentage vrouwen van vruchtbare leeftijd	15%	100%	BAP00091 ²
Minimale behandelduur	4, 8, of 12 weken	12 weken	Expert opinie
Productiviteitsverliezen	Inclusief	Exclusief	-
Tijd tot 'relapse'	24 weken	12 en 48 weken	BAP00089 ¹
Maandelijkse specialistenbezoek 'refractaire' patiënten	Exclusief	Inclusief	-
Utiliteiten	Gemiddelde	Medianen	CHARTA ⁸
Non-compliance	Geen	10%	Diepgen et al ⁷ .
Prijsvariatie alitretinoïne	AIP: €491.40	50% (€245.70) en 200% (€982.80)	-

Probabilistische gevoeligheidsanalyse

5 In een probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA) heeft de fabrikant de volgende parameters meegenomen gevarieerd rond de aangegeven grenzen:

Tabel 7: Parameters in de probabilistische sensitiviteitsanalyse

<i>Parameter</i>	<i>kansverdeling</i>	<i>marge (min - max)</i>	<i>Referentie</i>
Transitiekansen alitretinoïne - eerste behandelcyclus	Dirchlet	0 - 1	BAP00089 ²
Transitiekansen alitretinoïne - overige behandelcycli	Dirchlet	0 - 1	BAP00091 ²
Utiliteiten van alle toestanden	Beta	baseline +/- standaardfout	CHARTA ⁸
Kosten van bijwerkingen (hoofdpijn)	Gamma	nabij nul - drie keer baseline	Geen referentie

10 De frequentie van bijwerkingen is niet gevarieerd in de analyse. De aanvrager geeft aan dat de frequentie zo laag is dat de kosten die de bijwerkingen toevoegen minimaal zullen zijn op de uitkomst van het model. Utiliteiten van bijwerkingen zijn niet meegenomen in het model en daarom ook niet meegenomen in de sensitiviteitsanalyse. Kosten voor geneesmiddelen en monitoring zijn niet gevarieerd in de PSA. Een eventuele invloed van verminderde therapietrouw op de kosten is eveneens niet meegenomen.

Scenario analyse

15 In scenario analyses is voor het basecase model de invloed van de discontering onderzocht door de disconteringsvoet voor behandelingskosten en uitkomsten op 0% te zetten.

Discussie: De aanvrager heeft een volledige set aan gevoeligheidsanalyses geleverd.

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

2. Uitkomsten

2.a. Effecten

Behandeling met alitretinoïne resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van best ondersteunende zorg (tabel 8).

Tabel 8 Gemiddelde totale effecten per patiënt, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) voor een analyseperiode van drie jaar.

	Disconteringsvoet 1,5%	Disconteringsvoet 0%
	QALY	QALY
alitretinoïne	1.67	1.69
best ondersteunende zorg	1.39	1.41
incrementeel	0.28	0.28

5 2.b. Kosten

De behandeling met alitretinoïne resulteert in € 1,602 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 9 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 9: Gemiddelde totale kosten per patiënt, uitgedrukt in 2012 Euro's voor een analyseperiode van drie jaar.

	Disconteringsvoet 4%	Disconteringsvoet 0%
alitretinoïne	€ 17.411	€ 18.002
best ondersteunende zorg	€ 16.103	€ 16.697
incrementeel	€ 1.307	€ 1.605

2.c. Incrementele Kosten-Utiliteitsratio (ICER)

10 De aanvrager rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (ICER) van € 5,978 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg (zie tabel 10).

Tabel 10: Incrementele kostenutiliteit van alitretinoïne

	Disconteringsvoet kosten 4% / effecten 1,5%	Disconteringsvoet kosten 0% / effecten 0%
ICER alitretinoïne vs best ondersteunende zorg	€ 4.654/QALY	€ 4.587/QALY

2.d. Gevoeligheidsanalyse

15 Tabel 11 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. Hoewel niet duidelijk aangegeven wordt ervan uitgegaan dat de gerapporteerde uitkomsten gediscoteerd zijn. Uit deze data blijkt dat de ICER aanzienlijk hoger uitvalt wanneer productiviteitsverliezen worden weggelaten, de medianen van de utiliteiten worden genomen en de prijs van alitretinoïne wordt verdubbeld (respectievelijk een 2.7, 2,2 en 3.5 keer hogere ICER). De ICER valt aanzienlijk lager uit wanneer de tijdshorizon wordt verlengd, de tijd tot relapse wordt verlengd en maandelijks specialistenbezoek van refractaire patiënten wordt toegevoegd (respectievelijk 1.7, 10.3 en 1.9 lagere ICER).

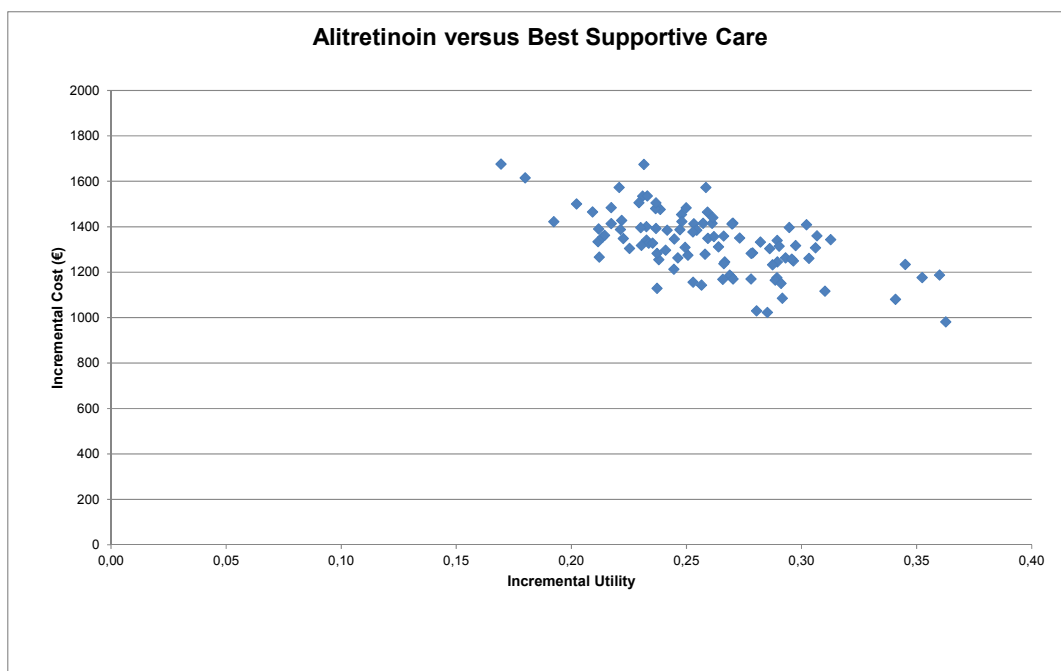
Tabel 11: Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses

<i>Parameter</i>	<i>ICER</i> <i>Disconteringsvoet:</i> <i>kosten 4% / effecten 1,5%</i>	<i>ICER</i> <i>Onverdisconteerd</i>
Basecase	€4.654 / QALY	€4.587 / QALY
Tijdshorizon 12 jaar	€2.239 / QALY	
100% vrouwen van vruchtbare leeftijd	€5.156 / QALY	
Minimale behandelduur 12 weken*		€7.713 / QALY
Exclusief Productiviteitsverliezen	€15.841 / QALY	
Tijd tot 'relapse' 12 weken	€5.680 / QALY	
Tijd tot 'relapse' 48 weken	Dominant	
Inclusief maandelijkse specialistenbezoek 'refractaire' patiënten	€1.711 / QALY	
Medianen van utiliteiten	€10.217 / QALY	
10% Non-compliance	€5.171 / QALY	
Prijs alitretinoïne -50% (€245.70)	Dominant	
Prijs alitretinoïne +100% (€982.80)	€19.527 / QALY	
Utiliteit 'refractory' gelijk aan 'moderate'	€8.802 / QALY	
PSA	€5.126 / QALY	

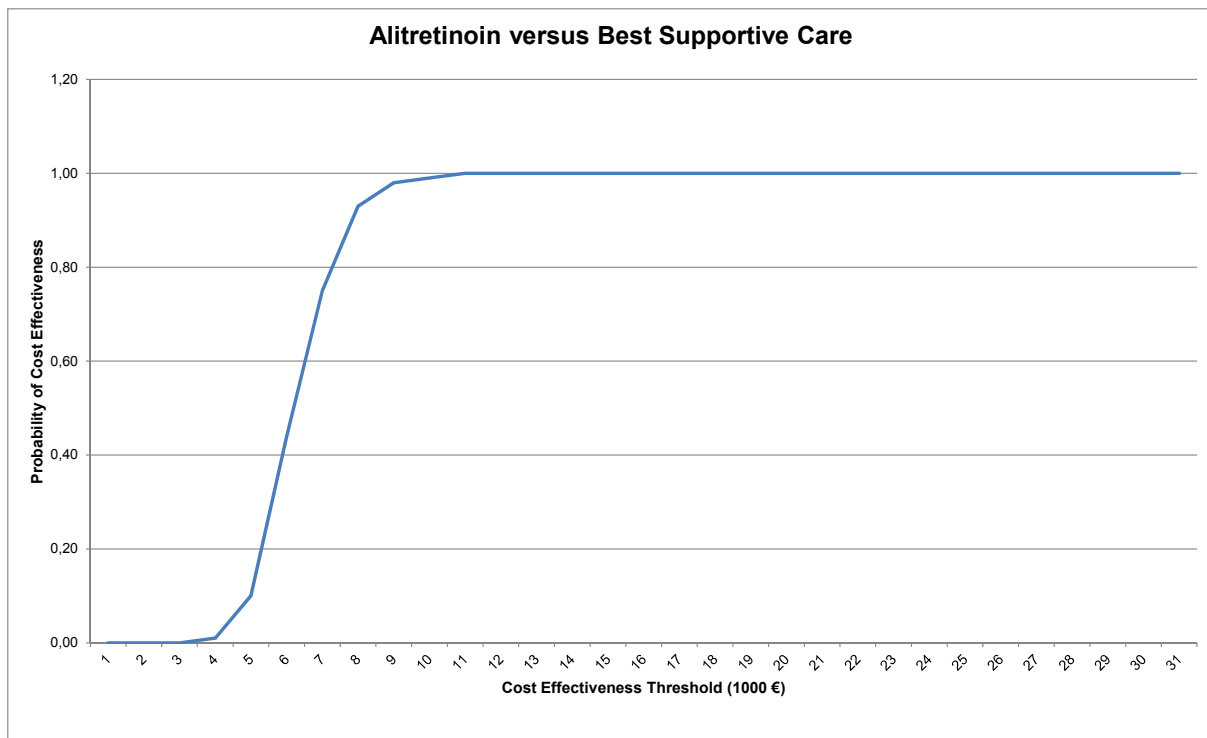
*Om technische redenen kon verdiscontering niet meegenomen worden

5 Wanneer in de PSA, waarin over een periode van drie jaar 100 patiënten 100 keer worden gesimuleerd, de utiliteiten, transitiekansen en AE kosten gevarieerd worden, is de gemiddelde ICER van €5,126 / QALY voor alitretinoïne ten opzichte van best ondersteunende zorg, met een range van €2,704 - €9,888 / QALY. Figuur 2 en 3 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van best ondersteunende zorg weer, zoals gevonden in het elektronische model. Bij een drempelwaarde van €11,000 / QALY is de kans dat alitretinoïne kosteneffectief is 100%.

10 **Figuur 2. Incrementele kosten en effecten van alitretinoïne ten opzichte van best ondersteunende zorg: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 100 simulaties van 100 patiënten.**



Figuur 3: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen alitretinoïne vs best ondersteunende zorg (gebaseerd op PSA met 100 simulaties van 100 patiënten).



Discussie: De CFH kan zich vinden in de gepresenteerde resultaten.

3. Overwegingen en conclusie

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

De CFH concludeert dat de kosteneffectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van ernstig chronisch handeczeem valide geschat is en dat de kosteneffectiviteit redelijk is.

10

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2012

4. Literatuur

¹ 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.

² 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.

³ 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.

⁴ College voor Zorgverzekeringen. Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek. Diemen, 2006 Apr 1

⁵ L. Hakkaart- van Roijen, S.S. Tan, C.A.M. Bouwmans Handleiding voor Kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. IMTA/CVZ 2010;

⁶ Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek; evaluatie en actualisatie CVZ 2005;

⁷ Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. Acta Derm Venereol. 2012 May;92(3):251-5.

⁸ CHARTA foundation. Epidemiology and Socio-Economic impact of Hand Eczema Disease. Report prepared on May 10th, 2011. Fondazione CHARTA, Milano. (data on file)

⁹ Scalone L, Cortese P, Belisari A, and Mantovani LG on behalf of the Italian Hand Eczema Study Group. Health Related Quality of Life of severe CHE patients refractory to standard therapy with topical potent corticosteroids. Short report prepared on 3rd December 2012. Fondazione CHARTA, Milano. (data on file)

¹⁰ Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF, Krabbe PF, Busschbach JJ. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ.* 2006 Oct;15(10):1121-32.

¹¹ Meding B, Lantto R, Lindahl G, Wrangsjö K, Bengtsson B; Occupational skin disease in Sweden--a 12-year follow-up. *Contact Dermatitis.* 2005 Dec;53(6):308-13.

¹² Daudén E, Griffiths CE, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, Pedersen R, Estojak J, Boggs R.; Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Dec;23(12):1374-82.

¹³ Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin.* 2005 Oct;23(4):681-94.

¹⁴ Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE.; Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol.* 1997 Nov;137(5):755-60.

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

1. Inleiding

Alitretinoïne is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem (CHE), dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroiden. Deze KCR betreft een herbeoordeling van een KCR in 2010. 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 9.682 per jaar. Zie tabel 1 voor de berekening van dit aantal.

Tabel 1: Aantal patiënten	Percentage	Aantallen
Nederlandse bevolking		16.765.000 ⁱ
prevalentie handeczeem	10% ⁱⁱ	1.676.500
waarvan chronisch hand eczeem	6% ⁱⁱ	100.590
waarvan refractair	50% ⁱⁱ	50.295
waarvan behandelbaar met alitretinoïne	25% ⁱⁱⁱ	12.574
patiënten >18 jaar	77% ^{iv}	9.682

Een expert panel over behandeling van ernstige CHE in Utrecht op 19 januari 2011 schatte dat er jaarlijks maximaal 8000 nieuwe patiënten met ernstige CHE bij komen in Nederland.

Substitutie en Marktpenetratie

De fabrikant geeft aan dat omdat alitretinoïne als tweedelijns geneesmiddel moet worden gezien er weinig tot geen substitutie van behandeling zal plaatsvinden. Eventuele besparingen door substitutie van off-label behandelingen zijn in deze KCR niet meegenomen.

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, net zoals in de eerdere KCR in 2010, een derde van de in aanmerking komende patiënten met alitretinoïne behandeld gaat worden. Dit komt neer op 3.227 patiënten per jaar. De fabrikant gaat uit van andere cijfers maar daarvoor ontbreekt de onderbouwing.

Dosering en duur van gebruik

In de SmPC wordt aanbevolen 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^v. Volgens de fabrikant duurde het in deze fase 3 studie na staken van de behandeling gemiddeld 24 weken (168 dagen) totdat patiënten opnieuw eczeem krijgen. In de referentie staat alleen de mediaan vermeld, die voor de 30 mg groep 5,5 maanden is en dus in de buurt van het genoemde gemiddelde komt. De fabrikant gaat op basis van deze gegevens uit van in totaal 258 dagen van de behandeling met alitretinoïne en CHE aanvalvrije dagen, die de fabrikant als de behandelcyclus beschouwt. Op jaarbasis is er dus sprake van 1,4 (365/258) behandelcycli waarvan 90 dagen behandeld wordt, oftewel 126 behandeldagen per jaar.

Kosten

De fabrikant noemt in zijn dossier twee AIP per capsule €17,55 en €17,68. Voor de berekening van kosten van een capsule alitretinoïne gaat deze raming uit van de AIP, en niet van clawback, receptregelvergoeding en BTW. Bij een AIP prijs van €17,55 per capsule per patiënt en op basis van de bovengenoemde behandelduur (126 dagen per jaar) is dit €2211,30 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.

Kosten per patiënt	
Behandelduur	126 dagen
Kosten per behandeldag	€17,55
Kosten per patiënt per jaar	€2.211,30
Kosten voor de populatie	
Aantal patiënten totale populatie	3227
Totale kosten per jaar	€7.136.602

4. Conclusies

Opname van alitretinoïne op lijst 1B van het GVS gaat met meerkosten gepaard, die geschat worden op € 7,1 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 17 december 2012

5. Referenties

ⁱ Centraal Planbureau, 2012 (<http://www.cpb.nl/cijfer/kortetermijnraming-juni-2012-lage-economische-groei-tot-2017>)

ⁱⁱ 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

ⁱⁱⁱ 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.

^{iv} Centraal bureau voor Statistiek, 2009

^v 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.