

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_103: Budesonid
smeltetabletter (Jorveza) til
vedlikeholdsbehandling av eosinofil
øsofagitt

Vurdering av innsendt dokumentasjon

30-11-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
INNHALDSFORTEGNELSE	3
LOGG	4
1 BAKGRUNN.....	5
1.1 PROBLEMSTILLING.....	5
1.2 EOSINOFIL ØSOFAGITT.....	5
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	6
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	6
1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV EOSINOFIL ØSOFAGITT.....	6
1.4.1 <i>Behandling med budesonid</i>	6
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	6
1.4.3 <i>Plassering av Jorveza i behandlingstilbudet</i>	7
2 KLINISK DOKUMENTASJON	8
2.1 OPPSUMMERING AV DOKUMENTASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE.....	8
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	8
3 OPPSUMMERING	10
REFERANSER.....	11

LOGG

Bestilling:	ID2021_103: Budesonid (Jorveza) – Indikasjon II. Vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt.
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for budesonid (Jorveza) til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Vifor Pharma Nordiska AB, på vegne av MT-innehaver
Legemiddelfirma:	Dr. Falk Pharma GmbH
Preparat:	Jorveza
Virkestoff:	Budesonid
Indikasjon:	Jorveza er indisert til behandling av eosinofil øsofagitt (EoE) hos voksne (eldre enn 18 år).
ATC-nr:	A07EA06
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	Oppdatert MT med dosering for vedlikehold av remisjon gitt 20.05.2020 (indikasjonsordlyd uendret).
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	N/A
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30.08.2021*
Klinikere kontaktet for første gang	N/A
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	N/A
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	N/A
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	N/A
Rapport ferdigstilt:	30-11-2021
Saksbehandlingstid:	92 dager
Saksutredere:	Solveig Bryn

*Beslutning i Bestillerforum for nye metoder, ved oversendt oppdrag av metodevurdering til Statens legemiddelverk ansees som start på saksbehandlingstiden.

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av budesonid smeltetabletter (Jorveza). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til bestilling ID2021_103: En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for budesonid (Jorveza) til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt, og godkjent preparatomtale.

Budesonid smeltetabletter (heretter omtalt med handelsnavnet Jorveza) er godkjent til behandling av eosinofil øsofagitt hos voksne. Jorveza er tidligere metodevurdert under ID2019_011 - budesonid smeltetablett (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt, og innført i spesialisthelsetjenesten (1, 2). Godkjent dosering i preparatomtalen ved tidspunktet for ID2019_011 var til *induksjon av remisjon* med dosering 1 mg to ganger daglig, i maksimalt 12 uker. Endringene i preparatomtalen som ligger til grunn for nåværende vurdering gjelder et nytt doseringsregime, 0,5 mg to ganger daglig, til *vedlikeholdsbehandling* av remisjon. Indikasjonsordlyden er uendret. Dr. Falk Pharma har ikke blitt bedt om å sende inn dokumentasjon til metodevurdering da Legemiddelverket anser det som tilstrekkelig å gjennomføre en vurdering basert på den tidligere metodevurderingen av Jorveza 1 mg til induksjon av remisjon, samt sakspapirer til Bestillerforum for nye metoder for gjeldene vurdering (3).

Den generelle kliniske effekten av Jorveza 0,5 mg som vedlikeholdsbehandling er dokumentert gjennom utstedelse av oppdatert markedsføringstillatelse (MT) av den europeiske legemiddelmyndigheten EMA i mai 2020 (4).

1.2 EOSINOFIL ØSOFAGITT

Eosinofil øsofagitt, som også kalles allergisk spiserørbetennelse, er en kronisk inflammasjonstilstand i spiserøret. Typiske symptomer er opplevelse av at maten setter seg fast, svelgebesvær (dysfagi) og brystbrann (5). Matallergener spiller en viktig rolle, og flertallet av pasientene er atopikere. Eosinofil øsofagitt er en kronisk sykdom med varierende forløp som rammer både barn og voksne.

Diagnosen kan være vanskelig å stille fordi den er ganske sjelden. Blodprøver kan vise økt forekomst av eosinofile hvite blodceller eller økt mengde allergiantistoffer (IgE) hos noen pasienter. Endoskopisk undersøkelse med biopsi er den foretrukne måten å stille diagnosen på. Typisk sees horisontal ringdannelse («trakealisering», konsentriske ringer som likner de i trakea) og langsgående furer. En kan også se hvitlige plakk i slimhinnen som representerer eosinofile mikroabscesser. Diagnosen eosinofil øsofagitt krever minst 15 eosinofile/ per visuelt felt med høy oppløsning. Gastroøsofageal reflukssykdom er den viktigste differensialdiagnosen. Det kan imidlertid foreligge både reflukssykdom og eosinofil øsofagitt samtidig ettersom sykdommene er tett forbundet, og begge sykdommene har flere egenskaper som øker sjansen for utvikling av også den andre sykdommen (5).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Insidensen av eosinofil øsofagitt er på ca. 10 per 100 000 personer, med en økende tendens (5). Prevalensanslag varierer mellom 542 til 2 042, Dr. Falk Pharma estimerer at prevalensen Norge ligger i det lavere sjiktet på rundt 542 (3).

Data fra Farmalogg viser at omsetningen av Jorveza på H-resept var ca. 3,3 millioner NOK i 2020.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Eosinofil øsofagitt er en kronisk tilstand med varierende sykdomsforløp. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og følgelig ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV EOSINOFIL ØSOFAGITT

1.4.1 Behandling med budesonid

Indikasjon

Jorveza er indisert til behandling av eosinofil øsofagitt (EoE) hos voksne (eldre enn 18 år).

Virkningsmekanisme

Budesonid er et glukokortikosteroid, som primært har en antiinflammatorisk virkning ved at det bindes til glukokortikoidreseptoren. Budesonid hemmer utskillelse av mange proinflammatoriske signalmolekyler, som fører til reduksjon av betennelse i spiserøret.

Dosering

Anbefalt daglig dose ved vedlikehold av remisjon er 1 mg budesonid, gitt som én 0,5 mg tablett om morgenen og én 0,5 mg tablett om kvelden. En vedlikeholdsdose på 1 mg budesonid to ganger daglig anbefales for pasienter med langvarig sykdomshistorikk og/eller høy grad av inflammasjon i spiserøret i den akutte sykdomstilstanden.

Bivirkninger

Bivirkningen som er hyppigst rapportert fra kliniske studier er soppinfeksjoner i munnen, svelget og spiserøret. Andre vanlige bivirkninger som er rapportert er hodepine, hypertensjon, gastrointestinale bivirkninger, fatigue og redusert kortisol i blodet.

For utfyllende informasjon henvises det til godkjent preparatomtale for Jorveza (6).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ingen nasjonale retningslinjer for behandling av eosinofil øsofagitt. Det skilles mellom induksjonsbehandling og vedlikeholdsbehandling. Formålet med induksjonsbehandling er å minske kliniske symptomer og oppnå tilbakegang av betennelsesforandringer i spiserøret (histologisk remisjon).

Vedlikeholdsbehandling skal forebygge arrdannelse (fibroseutvikling), minske behovet for å blokke opp spiserøret (endoskopisk dilatasjon) og bevare symptomfrihet (5).

Protonpumpehemmere (syrehekkende medikamenter) anbefales hos pasienter som samtidig har refluks. Allergiutredning og evt. eliminasjonsdiett kan ha god effekt, men være omfattende å etterleve. Lokal behandling med glukokortikoider har ikke vært standardisert som vedlikeholdsbehandling, men hos pasienter som får tilbakefall få måneder etter seponering av induksjonsbehandling, har vedlikeholdsbehandling vært anbefalt (7). I de faglige innspillene i forbindelse med bestillingen av denne metodevurderingen, har norske klinikere trukket frem at det foreligger klinisk erfaring med bruk av Jorveza og at det er ønskelig at Jorveza til vedlikeholdsbehandling av remisjon blir innført da flertallet av pasienter residiverer etter induksjonsbehandling av remisjon (3).

1.4.3 Plassering av Jorveza i behandlingstilbudet

Jorveza er et glukokortikoid som har blitt brukt i behandling av eosinofil øsofagitt siden metoden fikk MT i 2019. Før dette har andre glukokortikoider blitt brukt off-label (utenfor godkjent indikasjon). Pasienter som vil kunne være aktuelle for vedlikeholdsbehandling mottar trolig allerede i dag gjentatte behandlingskurer. Ifølge preparatomtalen skal varigheten av vedlikeholdsbehandling (utover induksjonsfasen på 6+6 uker) fastsettes av behandlende lege, og det antas at langvarig behandling med glukokortikoider unngås hvis mulig. Det antas at den nye doseringen trolig ikke vil øke bruken av legemiddelet ved dagens behandling ved eosinofil øsofagitt i nevneverdig grad, da pasienter med høy sykdomsgrad i dag behandles med gjentatte kurer Jorveza innenfor allerede innført indikasjon.

2 KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OPPSUMMERING AV DOKUMENTASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

EMA sin utstedelse av MT for Jorveza til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt var basert på BUL-2/EER-studien. BUL-2/EER var en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind klinisk fase III-studie som inkluderte 204 voksne pasienter med eosinofil øsofagitt i klinisk-patologisk remisjon. Pasientene ble randomisert til behandling med 0,5 mg budesonid to ganger daglig (BID), 1 mg budesonid BID eller placebo (alle gitt som smeltetabletter) i 48 uker. Det primære endepunktet var andelen pasienter uten behandlingssvikt, med behandlingssvikt definert som klinisk tilbakefall (alvorlighetsgraden til henholdsvis dysfagi eller smerte ved svelging på ≥ 4 poeng på en tallskala på 0–10), og/eller histologisk tilbakefall (topp på ≥ 48 eosinofile/mm² høyeffektfelt), og/eller fastsittende mat som krevde endoskopisk intervensjon, og/eller behov for endoskopisk dilatering, og/eller for tidlig seponering uansett årsak. Signifikant flere pasienter i 0,5 mg BID-gruppen (73,5 %) og 1 mg BID-gruppen (75,0 %) var uten behandlingssvikt i uke 48, sammenlignet med placebo (4,4 %).

Totalt sett var budesonid smeltetabletter godt tolerert og ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i studien. De vanligste bivirkningene var soppinfeksjon i munn, svelget og spiserøret. Alle hendelsene var milde i intensitet.

For ytterligere informasjon om klinisk dokumentasjon som var grunnlaget for EMA sin utstedelse av markedsføringstillatelse for Jorveza 0,5 mg, henvises det til EPAR (4).

2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Jorveza 1 mg er godkjent og innført som induksjonsbehandling, med 1 mg tablett morgen og 1 mg tablett kveld i en behandlingskur på 6 uker, eventuelt 12 uker for pasienter som ikke responderer tilstrekkelig. I metodevurderingen av Jorveza i 2019 ble det beskrevet at andelen pasienter som ble behandlet i hhv 6 uker og 12 uker i den kliniske studien BUL-1/EEA var 58 % og 42 % (1). På dette tidspunktet fantes det ikke data på hvor lang tid det i gjennomsnitt tar før en pasient får tilbakefall av sykdommen og behov for en ny behandlingskur med Jorveza. Godkjent preparatomtale gir ingen begrensning på hvor ofte en behandlingskur kan gjentas. Dette ble påpekt i metodevurderingen av Jorveza i 2019.

Fra EPAR for Jorveza 0,5 mg fremkommer det at i BUL-2/EER-studien var median tid til tilbakefall for pasienter i placebo-armen på 86 dager, og EMA skriver følgelig at mer enn 50 % av pasientene som ikke står på aktiv behandling kan forvente å få et tilbakefall innen 3 måneder. For pasientene som mottok Jorveza som vedlikeholdsbehandling var median tid til tilbakefall på 330 dager (4).

Oppdaterte data viser at tilbakefallsraten uten aktiv behandling er høy. Pasienter som vil kunne være aktuelle for vedlikeholdsbehandling mottar allerede i dag gjentatte behandlingskurer. Ifølge preparatomtalen skal varigheten av vedlikeholdsbehandling (utover induksjonsfasen på 6+6 uker)

fastsettes av behandlende lege, og det antas at langvarig behandling med glukokortikoid unngås hvis mulig.

Legemiddelverket vurderer at en eventuell innføring av vedlikeholdsbehandling med Jorveza trolig ikke vil øke den totale bruken av Jorveza i vesentlig grad. Pasienter som i dag mottar gjentatte behandlingskurer pga. hyppige tilbakefall vil i stedet kunne forebygge tilbakefall med vedlikeholdsbehandling.

3 OPPSUMMERING

Legemiddelverket vurderer at den nye doseringen trolig ikke vil øke bruken av Jorveza i vesentlig grad sammenlignet med dagens behandling ved eosinofil øsofagitt, da pasienter med høy sykdomsgrad i dag behandles med gjentatte kurer budesonid (Jorveza) innenfor allerede innført indikasjon.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av Jorveza til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil komme frem i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk, 30-11-2021

Einar Andreassen
enhetsleder

Solveig Bryn

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2019_011: Budesonid smeltetabletter (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Budesonid%20\(Jorveza\)_ID2019_011%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Budesonid%20(Jorveza)_ID2019_011%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)].
2. Nye metoder. Budesonid smeltetablett (Jorveza) 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/budesonid-smeltetablett-jorveza>].
3. Nye metoder. Sakspapirer Bestillerforum for nye metoder 30.08.21. 2021.
4. European Medicines Agency. Assessment report Jorvexa. Procedure No. EMEA/H/C/004655/X/0007/G 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jorveza-004655-x-0007-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
5. Norsk elektronisk legehåndbok. Eosinofil øsofagitt 2021 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/spiseror/eosinofil-osofagitt>].
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Jorveza 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jorveza-epar-product-information_no.pdf].
7. Norsk legemiddelhandbok. T12.1.2 Eosinofil øsofagitt 2021 [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T12.1.2/Eosinofil_%C3%B8sofagitt].