

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_011: Budesonid
smeltetabletter (Jorveza) til
behandling av eosinofil øsofagitt

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

15-07-2019

Statens legemiddelverk

LOGG

Bestilling:	<i>ID_nr 2019_011: Budesonid smeltetabletter (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt hos voksne</i>
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
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

Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14.02.2019
Klinikere kontaktet for første gang	20.06.2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	03.05.2019
Rapport ferdigstilt:	15-07-2019
Saksbehandlingstid:	151 dager
Saksutredere:	Helle Endresen
Kliniske eksperter:	Lars Normann Karlsen Bjørn Moum Rasmus Goll

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har fått i oppdrag av Bestillerforum å vurdere budesonid smeltetabletter (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt. Legemiddelverket har i tråd med bestillingen fra Bestillerforum gjennomført en forenklet metodevurdering. Den forenklede vurderingen oppsummerer relativ effekt og legemiddelkostnader knyttet til behandlingen med budesonid smeltetabletter.

1.2 EOSINOFIL ØSOFAGITT (EOE)

Eosinofil øsofagitt (EoE) er en kronisk inflammasjonstilstand i spiserøret assosiert med spiserørsdysfunksjon, som gir opphav til dysfagi (vanskeligheter med å svelge). Matallergener spiller en viktig rolle, og flertallet av pasientene er atopikere. EoE er en kronisk sykdom med varierende forløp.

Endoskopisk undersøkelse er nødvendig for å stille diagnosen. 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 EoE krever ≥ 15 eosinofile/synsfelt ved 400 ganger forstørrelse i lysmikroskop (≥ 15 eos/hpf). Gastroøsofageal reflukssykdom er viktigste differensialdiagnose, at det kan foreligge både reflukssykdom og EoE samtidig ettersom sykdommene er tett forbundet, og begge sykdommene har flere egenskaper som øker sjansen for utvikling av også den andre sykdommen.

Insidens ser ut til å ligge mellom 1 og 5 per 10.000 i barnebefolkningen, men tallene varierer mye. Tilstanden debuterer ofte fra skolealder og inn i voksen alder. Det er vanlig med atopisk lidelse hos pasienten eller i familien, enten astma, eksem, rhinitt eller anafylaktisk matallergi. Tilstanden er vanligst hos gutter (3:1 i forhold til jenter) (1, 2). Prevalensen av EoE i Norge varierer mellom 542 til 2 042, basert på estimerte tall i Sverige (prevalens er 725 pasienter) og Danmark (prevalens 17/100 000 dvs 787 pasienter) estimerer Dr. Falk Pharma at prevalens i Norge ligger i det lavere sjiktet rundt 542.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

EoE er en kronisk tilstand med varierende sykdomsforløp, imidlertid er leveutsiktene ikke redusert. Legemiddelverket har ikke beregnet absolutt prognosetap i denne vurderingen da det ikke foreligger en modell til å beregne dette.

1.4 BEHANDLING AV EOE

1.4.1 Behandling med budesonid smeltetabletter

- *Indikasjon*
Budesonid smeltetabletter er indisert til behandling av eosinofil øsofagitt (EoE) hos voksne (eldre enn 18 år).
- *Virkningsmekanisme*

Budesonid er et ikke-halogenert glukokortikosteroid, som primært har en antiinflammatorisk virkning ved at det bindes til glukokortikoidreseptoren. Ved behandling av eosinofil øsofagitt med budesonid smeltetabletter, hemmer budesonid antigenstimulert utskillelse av mange proinflammatoriske signalmolekyler, for eksempel TSLP (thymic stromal lymphopoietin), interleukin-13 og eotaksin-3 i øsofagusepitel, noe som resulterer i en signifikant reduksjon av eosinofilt inflammatorisk infiltrat i øsofagus.

- *Dosering*

Smeltetabletten skal tas etter et måltid.

Anbefalt daglig dose er 2 mg budesonid, gitt som én 1 mg tablett om morgenen og én om kvelden.

Vanlig behandlingstid er 6 uker. For pasienter som ikke responderer tilstrekkelig i løpet av 6 uker, kan behandlingen forlenges til opptil 12 uker.

- *Bivirkninger*

Soppinfeksjoner i munnen, svelget og spiserøret var den bivirkningen som hyppigst ble observert i

kliniske studier med budesonid smeltetablett. Andre vanlige bivirkninger var hodepine, hypertensjon, gastrointestinale bivirkninger, fatigue og redusert kortisol i blodet.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det har frem til nå ikke vært godkjent noe legemiddel til behandling av EoE. Det finnes heller ingen norske retningslinjer for behandling, men Norsk barnelegeforening har laget en veileder for behandling av EoE. I denne veilederen er det laget en behandlingsalgoritme som vises i figur 1 under.



Figur 1: Behandlingsalgoritme for EoE

I veilederen er det i hovedsak tre behandlingsformer som kan være aktuelle, topikal kortikosteroidbehandling (flutikason inhalasjonsaerosol og budesonidløsninger til bruk i forstøver), protonpumpehemmer og eliminasjonsdiett.

Syrehemming

Samtidig reflukssykdom påvist ved 24-timers måling i spiserøret krever behandling med protonpumpehemmer (PPI). I tillegg har man de siste årene blitt oppmerksom på en undergruppe pasienter med kliniske og histologiske tegn forenlig med EoE, normal 24-timers pH-registrering og komplett histologisk og klinisk remisjon etter behandling med PPI – såkalt PPI-responsiv eosinofil øsofagitt. Dersom PPI ikke gir optimal lindring kan man forsøke steroider eller diettbehandling.

Eliminasjonsdiett

Noen vil ha effekt av å fjerne en bestemt matvare, mens noen trenger å fjerne mange. Vanligste fødemiddelallergen er melk, deretter hvete, soya og egg. Allergitesting vil ikke sikkert kunne si hvem

som har effekt av eliminering og hvem som ikke har effekt. Positiv allergitest vil også kunne være uttrykk for en reell allergi, uten at denne har noen utløsende rolle ved EoE hos pasienten. Eliminasjonsdiett kan være krevende for pasient og foresatte, og krever **nøye oppfølging hos ernæringsfysiolog**.

Steroider

Steroider som svelges (og dermed virker lokalt) er vist å ha svært god effekt ved EoE. Vanligst er budesonid (Pulmicort) inhalasjonsvæske. Flutikason kan brukes, men inhalasjonsaerosol (som sprayes i munn og så svelges) er mindre effektivt. Etter avsluttet behandling, vil mange få residiv av symptomer. Det anbefales daglig behandling i 4 – 12 uker, enten alene eller i kombinasjon med eliminasjonsdiett. Behandlingseffekt bør vurderes ved gastroskopi med biopsitaking. Systemiske steroider brukes kun i alvorlige tilfeller hvor rask remisjon kreves, som ved alvorlig dysfagi, vekttap eller øsofagusstrikturer.

Blokking/ dilatasjon av spiserør

Ved signifikant øsofagusstriktur, kan blokking av spiserøret være nødvendig. Det er ikke et alternativ til annen behandling, ettersom det ikke påvirker inflammasjonsprosessen, men noe som kan gi symptombedring når sykdommen til tross for adekvat behandling har ført til betydelig forsnevring av spiserøret.

1.4.3 Komparator

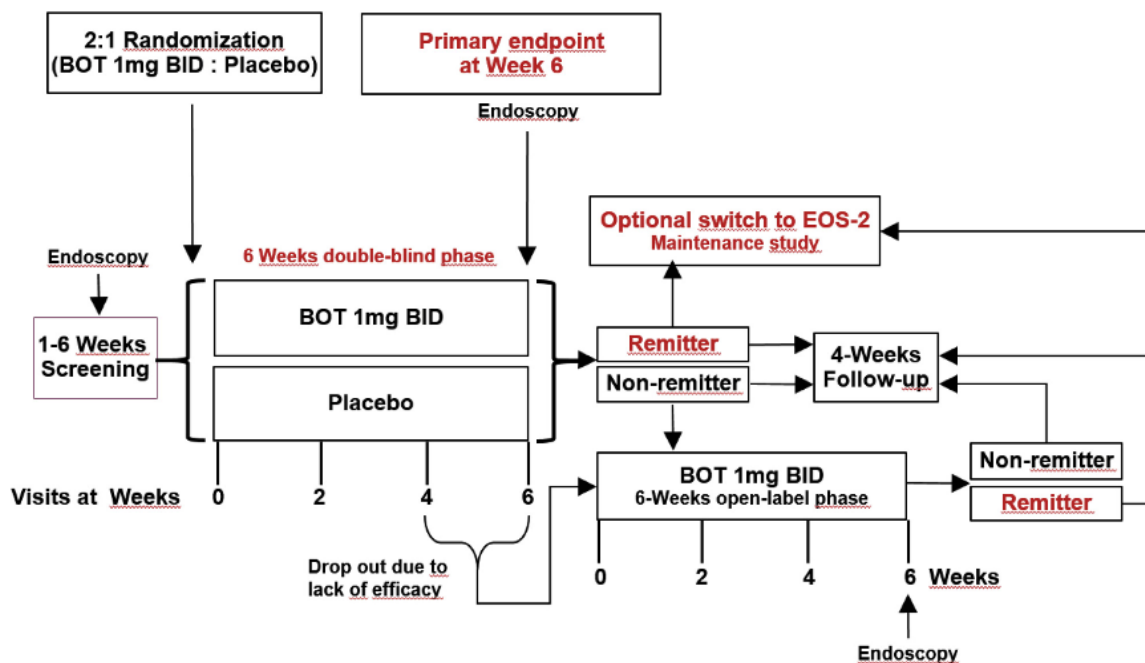
I klinisk praksis benyttes det i dag legemidler utenfor godkjent indikasjon i tillegg til diett i behandling av pasienter med EoE. Behandling med diett kan være krevende for pasienten og passer ikke for alle. Effektdokumentasjonen for denne behandlingen er også svært begrenset. Budesonid smeltetabletter er det første godkjente legemidlet til behandling av voksne pasienter med EoE. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at PPI trolig vil bli forsøkt først ved behandling av EoE og at budesonid smeltetabletter vil mulig bli benyttet der det foreligger tegn til mer alvorlig tilstand av EoE. Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ingen behandling.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

De kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) er en fase II dose-respons studie og en fase III hovedstudie som omtales nærmere under. Dr. Falk Pharma har ikke utført et litteratursøk, Legemiddelverket anser det i denne saken som tilfredsstillende da ingen av behandlingalternativene beskrevet under i kap. 1.4.2 har indikasjon til behandling av pasienter med EoE.

2.1 HOVEDSTUDIEN BUL-1/ EEA

Studien BUL-1/EEA var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert fase III studie som inkluderte totalt 88 voksne pasienter med aktiv EoE i Europa. Pasientene ble randomisert til enten budesonid smeltetabletter 1 mg to ganger daglig eller til placebo (randomiseringsforhold 2:1) i 6 uker. Pasienter som ikke oppnådde remisjon i den dobbeltblindede fasen hadde mulighet til å delta i en åpen forlengelse av studien og mottok da behandling med budesonid smeltetabletter ytterligere i 6 uker. Se figur under for skjematisk fremstilling av studien.



Supplementary Figure 1. Study scheme. BID, twice daily; EOS-2, phase 3 maintenance study (EudraCT number 2014-001485-99) offered to be entered by patients achieving clinico-histologic remission either at the end of the 6-wk DB or 6-wk open-label induction phase.

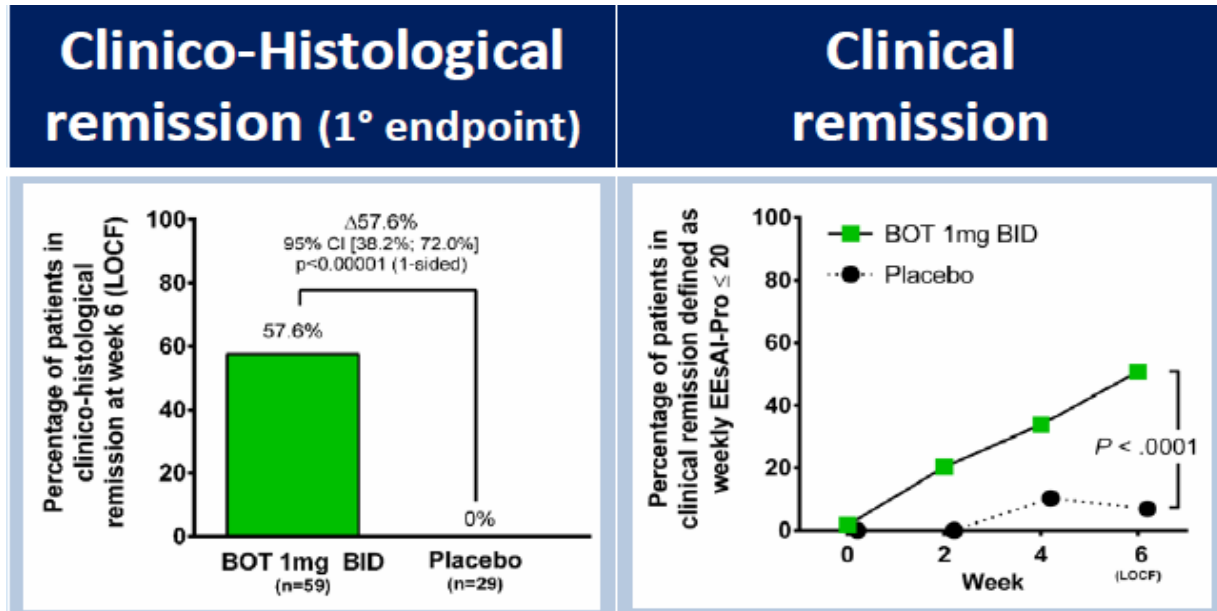
Figur 2: Oversikt over studiedesign for fase III studien BUL-1/EEA

Studien inkluderte pasienter mellom 18 og 75 år med klinisk histologisk aktiv EoE som var refraktære til behandling med PPI.

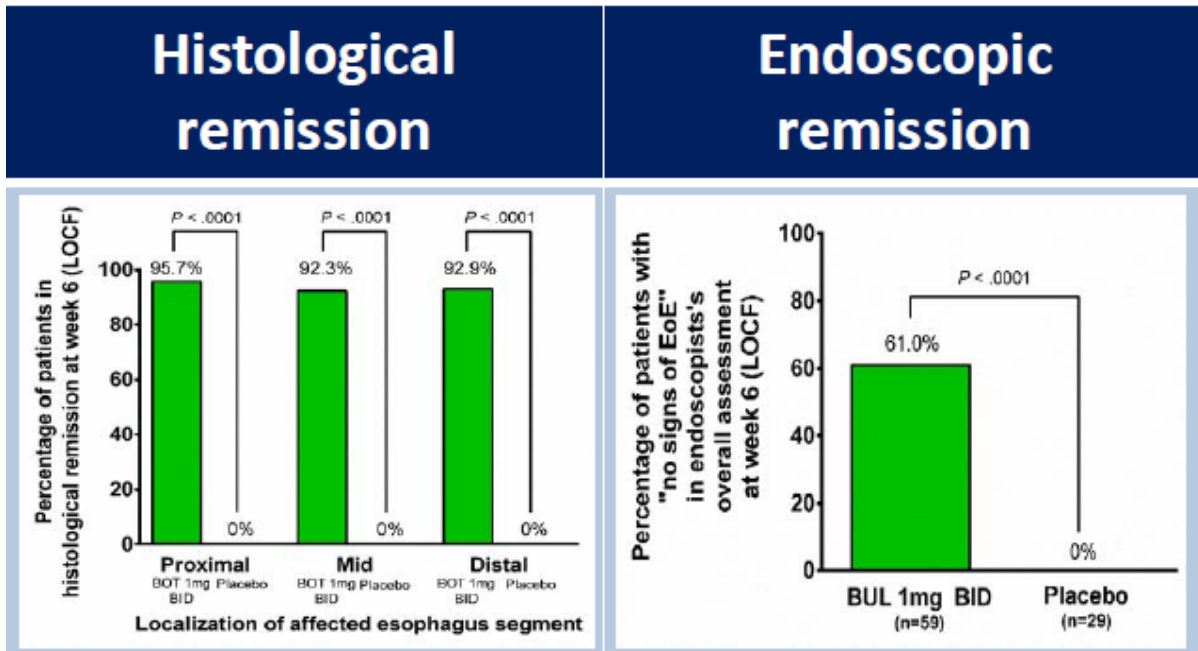
Primært endepunkt var komplett remisjon ved uke 6 basert på klinisk og histologiske (definert som toppunkt av < 16 eosinofil/ mm^2) faktorer, inkludert dysfagi eller smerter ved svelging som er å anse som et relevant klinisk effektmål for pasienter med EoE.

Resultater:

Totalt 126 pasienter ble screenet hvorav 88 oppfylte inklusjonskriteriene. Behandlingsarmene var velbalansert og begge armene likeverdige mhp toppunkt av antall eosinofil i tillegg til moderat til alvorlig symptomskår. Under i figur 3 og 4 vises resultater fra studien.



Figur 3: Oversikt over resultater fra BUL-1/EEA



Figur 4: Resultater fra studien BUL-1/EEA

I den åpne forlengede delen av studien for pasienter som ikke oppnådde remisjon ved uke 6, (23 pasienter i budesonid armen vs 29 i placebo) fikk pasientene budesonid 1 mg to ganger daglig i ytterligere 6 uker. Resultatene viser at kumulativ andel pasienter som fikk klinisk-histologisk remisjon økte til 84,7 % etter opptil 12 uker med behandling, som igjen viser at forlenget behandling inntil 12 uker kan være en fordel for å få flere pasienter i klinisk-histologisk remisjon.

Bivirkninger:

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.

3 LEGEMIDDELKOSTNADER

Denne metodevurderingen er en forenklet vurdering, det er derfor ikke bestilt eller levert inn en fullstendig helseøkonomisk analyse. Dr.Falk Pharma har levert inn et estimat på årskostnader for behandling med budesonid smeltetabletter og en forenklet legemiddelbudsjett analyse med følgende antagelser:

- Daglig kostander er basert på pris per pakke, maks AUP 3 915 NOK (90 tabletter). Pasienter får 1 mg to ganger daglig.
- 58 % av pasientene får behandling i 6 uker basert på studien BUL-1/EEA hvor 34 av 59 pasienter fikk 6 ukers behandling. 42 % får behandling i 12 uker.
- Antar at pasienter kun får én kur med budesonid smeltetabletter i løpet av et år.
- Prevalens av EoE ligger i det lavere sjiktet dvs 13 per 100 000, basert på UEG guidelines (3)

Befolkning ≥ 18 år i Norge	4 166 612
Prevalens av EoE per 100 000	13
Daglig behandlingskostnad for Jorveza (1 mg to ganger daglig)	87 NOK (inkl mva)
Andel av pasienter som får behandling i 6 uker	58 %
Vektet årlig behandlingskostnad med Jorveza per pasient	5 189 NOK

Budesonid smeltetabletter er godkjent som en behandlingskur på 6-uker og ytterligere 6 uker til dersom responsen ikke er tilstrekkelig for pasienten. EoE er en kronisk tilstand og det er derfor knyttet usikkerhet til hvor ofte pasienter trenger en slik behandlingskur. Det finnes ikke data fra fase III studien BUL-1/ EEA for hvor lang tid det tar før en gjennomsnittlig pasient får tilbakefall av sykdommen og behov for ny behandlingskur med budesonid smeltetabletter. Dr. Falk Pharma har for tiden en pågående studie (4) som blant annet undersøker langtidsbehandling med budesonid smeltetabletter, men denne bruken er foreløpig ikke godkjent av EMA (European Medicines Agency). En viktig forutsetning som Dr. Falk Pharma legger i sine beregninger av årskostnader og legemiddelbudsjettet er at det antas kun én behandlingskur per år med budesonid smeltetabletter. Godkjent preparatomtale sier ingenting om hvor ofte en behandlingskur kan gjentas.

Prevalensestimert av EoE i Norge varierer mellom 542 til 2 042, basert på estimerte tall i Sverige (prevalens Sverige: 725 pasienter) og Danmark (prevalens: 17/ 100 000 dvs 787 pasienter), har Dr. Falk Pharma estimert at prevalens i Norge ligger i det lavere sjiktet rundt 542, som vist i tabellen under. Basert på Dr.Falks Pharmas egne budsjettberegninger er total årlig behandlingskostnad [REDACTED] NOK.

Tabell 1 Budsjettanalyse levert av Dr.Falk Pharma

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Antagelsen om at [REDACTED] av pasientene vil bli behandlet med budesonid smeltetabletter kan framstå som noe lavt. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at en større andel vil kunne bli behandlet ettersom pasientene som diagnostiseres vil ha symptomer og plager, og kan derfor ha

svært god nytte av denne behandlingen. Dersom vi legger til grunn prevalensestimater på 2 042 EoE-pasienter vil innvirkningen på legemiddelbudsjettet øke til om lag [REDACTED] NOK.

I legemiddelbudsjettet levert inn av produsenten ser man kun på kostnader knyttet til behandling med budesonid smeltetabletter og trekker ikke fra annen off-label behandling (for eksempel budesonid inhalasjonsvæske) som muligens kan bli erstattet ved en eventuell innføring av budesonid smeltetabletter. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med sier blant annet at off-label behandling forskrives på hvit resept og det er derfor ikke tilknyttet legemiddelutgifter til de regionale helseforetakenes legemiddelbudsjett ved forskriving av disse behandlingene.

Oppsummering

Dr. Falk Pharma har estimert budsjettvirkninger på [REDACTED] inkl mva ved en eventuell innføring av budesonid smeltetabletter (Jorveza). Faktorer som påvirker budsjettet er antall pasienter, antall kurer i løpet av et år og lengden av behandlingen.

Statens legemiddelverk, 15-07-2019

Krystyna Hviding
fungerende enhetsleder

Helle Endresen
saksutreder

REFERANSER

1. Holme Ø, Tjora E, Aabakken L. Oversiktsartikler-Eosinofil øsofagitt. Tidsskrift for den Norske Laegeforening 2011;131(24):2470.
2. Norsk barnelegeforening. Pediatriveiledere [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5967&key=259333>].
3. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Busmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European gastroenterology journal. 2017;5(3):335-58.
4. Lucendo A, Miehke S, Vieth M, Schlag C, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. 309-Prolongation of Eosinophilic Esophagitis Treatment with Budesonide Orodispersible Tablets for Incomplete Responder is Effective and Safe: Results from a 6-Weeks Open-Label Treatment Phase of the Pivotal Trial EOS-1. Gastroenterology. 2018;154(6):S-75.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Følgende kommentar er innlevert:

- Sedan noterar vi att del "Kostnader og budgetkonsekvenser" på sid 10, kapitel 3, endast pekar på de kostnader som är förknippade med behandling med Jorveza. Vi är medvetna om att ni har utgått från vår enklare kostnadsberäkning men anser att även kostnadsbesparingar, såsom minskat resursutnyttjande, borde tas hänsyn till i beslutsunderlaget, likt man har gjort i TLV's analys (se TLV's "underlag för beslut" som tidigare översänts, sektion 3.2.2 sid 13).

När TLV tar hänsyn till vårdkostnader i form av vårdbesök, gastroskopi och endoskopisk dilation av esofagus, utöver läkemedelskostnader, är Jorveza kostnadsbesparande med cirka 11 300 kronor i jämförelse med ingen behandling (se Tabell 1 nedan).

Vi tycker således att det också bör belysas i underlaget för Beslutarforum att behandlingen kan antas vara kostnadsbesparande. Kostnadsbesparing per behandlad patient gör också en eventuell osäkerhet kring antal förväntat behandlade patienter mindre kritisk.

Tabell 2: Resultat i TLV's vurdering

Tabell 10 Resultat: Jorveza i jämförelse med ingen behandling

	Jorveza	Ingen behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	5498 kr	-	5498 kr
Uppföljningsbesök hos gastroenterolog	3 051 kr	5 292 kr	-2 241 kr
Dietist besök dagvård	1 459 kr	2 530 kr	-1 071 kr
Gastroskopi med biopsi	648 kr	4327 kr	-3 589 kr
Endoskopisk dilation av esofagus	1 795 kr	11 734 kr	-9 939 kr
Totala vårdkostnader	6 953 kr	23 793 kr	-16 840 kr
Kostnader, totalt	12 451 kr	23 793 kr	-11 342 kr