

Medicinrådets protokol for vurdering af budesonid smeltetablet til behandling af eosinofil øsofagitis

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. november 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. november 2019
Dokumentnummer	67214
Versionsnummer	1.2

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 31. januar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Budesonid smeltetablet	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	7
5.3	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning	12
7	Databehandling og analyse	13
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	15
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Versionslog	17
12	Bilag 1: Søgestrengene	18

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Jorveza
Generisk navn	Budesonid
Firma	Vifor Pharma
ATC-kode	A07EA06
Virkningsmekanisme	Budesonid er et glukokortikosteroid, hvis virkning primært er antiinflammatorisk. I behandlingen af eosinofil øsofagitis hæmmer budesonid en række proinflammatoriske signalmolekyler i pladeepitelet i spiserørets slimhinde, hvilket fører til en reduktion af inflammation.
Administration/dosis	Den anbefalede daglige dosis er 2 mg budesonid som én 1 mg smeltetablet hhv. morgen og aften. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 6 uger. Behandlingen kan forlænges op til 12 uger for patienter, der ikke responderer tilfredsstillende.
EMA-indikation	Budesonid er indiceret til behandling af eosinofil øsofagitis hos voksne (over 18 år)

2 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DSGH	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EoE:	Eosinofil øsofagitis
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HPF:	<i>High power field</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
NRS:	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PPI:	Protonpumpe inhibitor
RR:	Relativ risiko
VAS:	<i>Visual Analogue Scale</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af budesonid smeltetablet som mulig standardbehandling af patienter med eosinofil øsofagitis. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende budesonid smeltetablet modtaget den 08. juli 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af budesonid smeltetablet sammenlignet med dansk standardbehandling. Da der ikke findes en godkendt behandling til eosinofil øsofagitis, vil lægemidlet blive sammenlignet med placebo og Medicinrådets anbefaling vil tage udgangspunkt i denne sammenligning. Medicinrådets fagudvalg vil derudover foretage en vurdering af værdien af budesonid smeltetablet sammenlignet med dansk standardbehandling, uanfægtet om denne er off-label, men denne vurdering vil ikke danne grundlag for Medicinrådets anbefaling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem budesonid smeltetablet og komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Eosinofil øsofagitis er en kronisk immunmedieret sygdom, der er karakteriseret ved inflammation og dysfunktion af spiserøret. Patientens symptomer er primært karakteriseret ved synkebesvær (dysfagi) og i mange tilfælde af synkestop. Den kroniske inflammation kan lede til fibrotiske forandringer i spiserøret, hvilket medfører forsnævring, nedsat udspilningsevne.

Diagnosen stilles på baggrund af patientens sygehistorie, en endoskopisk undersøgelse med biopsitagning af slimhinden i spiserøret, samt udelukkelse af andre årsager til eosinofili. I forbindelse med den endoskopiske undersøgelse laves minimum 6 biopsier på 2 forskellige steder i spiserøret. Hvis der påvises mindst 15 eosinofile granulocytter i et enkelt high power field (hpf) stilles diagnosen eosinofil øsofagitis [1].

Sygdommen er først systematisk beskrevet i 1990'erne. I henhold til et systematisk review, lavet på Europæiske, Nordamerikanske og Australske studier, er antallet af nye tilfælde af eosinofil øsofagitis per år 3,7/100.000 personer [2]. I Danmark har der været en stigning i antallet af patienter diagnosticeret med eosinofil øsofagitis, hvilket blandt andet tilskrives den stigende opmærksomhed på sygdommen. I Danmark blev 264 nye patienter diagnosticeret med eosinofil øsofagitis i 2017 og 787 patienter lever med sygdommen (tal fra Landspatientregistret 2017).

Sygdommen er kronisk og er forbundet med reduceret livskvalitet, blandt andet grundet brystmerter, reflux, opkast, synke- og spisevanskeligheder. Der er ikke øget mortalitet hos patienter med eosinofil øsofagitis.

4.1 Nuværende behandling

Der er ingen andre godkendte behandlinger til eosinofil øsofagitis og den nuværende behandling er derfor off-label.

Formålet med medicinsk behandling er at reducere patientens symptomer og på lang sigt forebygge udviklingen af fibrotiske forandringer i spiserøret, som beskrevet ovenfor.

Ifølge en dansk guideline udarbejdet af Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) er behandlingsmålet både en markant reduktion af de kliniske symptomer og af inflammation med eosinofile granulocytter [3]. Komplet remission af både symptomer og histologi er det ideelle behandlingsmål, men vanskeligt at opnå. I dansk klinisk praksis er første behandlingsvalg PPI, da denne behandling er simpel, oftest helt bivirkningsfri og fordi – erfaringsmæssigt – ca. halvdelen af patienterne responderer tilfredsstillende [3]. Patienten behandles i 8 uger med højdosis PPI med afsluttende biopsier. Kun ved klinisk og histologisk behandlingssvigt ved PPI-behandling vil man opstarte behandling med lokal steroid.

Behandlingsvarigheden ved behandling med lokal steroid er i dansk klinisk praksis 8 uger. I gennemsnit vurderer fagudvalget, at danske patienter vil få cirka 2 – 3 behandlinger årligt. Hos en mindre gruppe (omkring 5 % af patienter) vil der være behov for kontinuerlig behandling, pga. meget tidligt tilbagefald.

Lokalbehandling kan gives som enten:

- fluticason, der via astmaspray sprøjtes ind i mundhulen og synkes eller
- budesonid opløst i væske med fortykningsmiddel, der synkes (budesonid opløsning)

I internationale guidelines fra 2013 anbefales fluticason 440-880 µg x 2 dagligt i 8 uger som første valg blandt lokalvirkende steroider, idet budesonid opløsning er vanskeligere at administrere, da patienten selv skal varetage opløsning og sammenblanding med fortykningsmiddel [4]. Budesonid opløsning anvendes ikke i dansk klinisk praksis, da det ikke er praktisk muligt for klinikerne at udskrive det på recept.

Fagudvalget beskriver også udfordringer ved behandling med fluticasonsprayen. Det er svært for patienterne at bruge sprayen på den rigtige måde, da lægemidlet skal synkes i stedet for at inhaleres. Dette forværres af, at informationen på apoteker og indlægssedler er rettet mod inhalation og ikke synkning.

Fagudvalget vurderer, at effekten af de to lokalsteroider er ens, hvilket bekræftes i et klinisk studie der viser, at der ingen forskel er i effekt imellem de to lægemidler [5].

4.2 Budesonid smeltetablet

Budesonid er et glukokortikoid med en overvejende lokal virkning. Det er godkendt til, og anvendes ved astma og KOL (inhalationsvæske eller -pulver), allergisk rhinitis (næsepray) og inflammatoriske tarmsygdomme (enterokapsler eller rektalpræparater). Budesonid smeltetablet indeholder 1 mg budesonid og repræsenterer dermed en ny formulering af et ældre lægemiddel. Præparatet blev godkendt af EMA d. 08-01/2018 til indikationen eosinofil øsofagitis med 'orphan disease designation'.

Behandling: 1 tablet 2 gange dagligt i 6 uger evt. op til 12 uger ved behandlingssvigt.

5 Kliniske spørgsmål

Da der ikke findes et lægemiddel, der er godkendt til eosinofil øsofagitis, vil Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi og dermed endelige anbefaling bero på sammenligning med placebo.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af budesonid smeltetablet sammenlignet med placebo til patienter med eosinofil øsofagitis?

Population

Voksne patienter (over 18 år) med eosinofil øsofagitis

Intervention

Budesonid smeltetablet

Komparator

Placebo

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 1 og er beskrevet i afsnit 5.3.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af budesonid smeltetablet sammenlignet med budesonid opløsning til patienter med eosinofil øsofagitis?

Population

Voksne patienter (over 18 år) med eosinofil øsofagitis

Intervention

Budesonid smeltetablet

Komparator

Budesonid opløsning

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 2 og er beskrevet i afsnit 5.3.

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinerådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinerådets håndbog. De relative effekttestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinerådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål for klinisk spørgsmål 1. For alle effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Klinisk remission	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter med klinisk remission ved uge 6	En forskel på \geq 35 %-point	En forskel på \geq 17,5 %-point
Histologisk remission	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter med histologisk remission ved uge 6	En forskel på \geq 30 %-point	En forskel på \geq 15 %-point
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	The Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A) Questionnaire	En forskel på 0,5 målt ved standard mean difference	En forskel på 0,25 målt ved standard mean difference
Bivirkninger	<i>Vigtigt</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofiler		

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid med mindre andet er angivet.

Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål for klinisk spørgsmål 2. For alle effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Klinisk remission	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter med klinisk remission ved uge 6	En forskel på ≥ 10 %-point	En forskel på ≥ 5 %-point
Histologisk remission	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter med histologisk remission ved uge 6	En forskel på ≥ 10 %-point	En forskel på ≥ 5 %-point
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	The Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A) Questionnaire	En forskel på 0,5 målt ved standard mean difference	En forskel på 0,25 målt ved standard mean difference
Bivirkninger	<i>Vigtigt</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofiler		

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid med mindre andet er angivet.

Kritiske effektmål

Klinisk remission

Fagudvalget vurderer, at effektmålet klinisk remission er kritisk, da et af de primære behandlingsmål er en markant reduktion af de kliniske symptomer.

Kliniske symptomer omfatter, som beskrevet tidligere, blandt andet brystmerter, reflux, opkast, synke- og spisevanskeligheder.

Fagudvalgets erfaring fra klinikken estimerer, at omkring halvdelen af patienterne opnår klinisk remission ved 6 – 8 ugers behandling med lokal steroid [3]. Det er Fagudvalgets opfattelse at synkebesvær er patienternes væsentligste problem, hvorfor klinisk remission bør fokuseres på dette symptom.

Til belysning af symptomer anvendes Numerical Rating Scale (NRS), som er et validt mål for symptomintensitet og består af en 11 punkt numerisk skala, der går fra 0 (svarende til ingen symptomer) til 10, der repræsenterer ekstreme symptomer/værst tænkelige symptomer [6].

Klinisk remission defineres som:

- symptomers sværhedsgrad ≤ 2 point på en 0-10 NRS-skala for synkebesvær (dysfagi) på hver af de syv dage før slutningen af den 6. behandlingsuge.

I klinikken følges ikke et valideret spørgeskema, men der spørges blandt andet ind til spisemønstre og symptomer: ”Er der noget, der har sat sig fast?” ”Er du den sidste, der bliver færdig med et måltid?” ”Kan du spise et æble med skræl på?” ”Ændrer du spiseadfærd, når du er ude?” ”Drikker du meget væske til måltiderne?”

Klinisk spørgsmål 1:

Fagudvalget vurderer, at en forskel i andelen af patienter, der oplever klinisk remission målt efter 6 ugers behandling mellem grupperne på 35 %-point er klinisk relevant ved en sammenligning med placebo. Dette skyldes, at den kliniske erfaring viser, at omkring halvdelen af patienterne kommer i klinisk remission under behandling med lokal steroid. Fagudvalget forventer ikke en stor effekt i placebogruppen.

Klinisk spørgsmål 2:

Fagudvalget vurderer, at en forskel i andelen af patienter, der oplever klinisk remission målt efter 6 ugers behandling mellem grupperne på 10 %-point er klinisk relevant ved en sammenligning med budesonid opløsning. En øgning i effekt forventes, da det antages, at smeltetabletten er nemmere at administrere korrekt.

Valget af 6 uger læner sig op ad behandlingsvarigheden af klinikernes nuværende behandling med lokal behandling i form af fluticason eller budesonid opløsning på 6-8 uger.

Histologisk remission

Fagudvalget vurderer, at effektmålet histologisk remission er kritisk, da et af de primære behandlingsmål er en markant reduktion af inflammation med eosinofile granulocytter. Der er dokumentation for, at inflammation medfører fibrose og senskader, men der eksisterer endnu ikke dokumentation for at behandling af inflammationen vil forebygge fibroser. Denne manglende evidens skal ses i lyset af den relativt korte tid sygdommen har været beskrevet og behandlet. Fagudvalget antager, - analogt med andre inflammatoriske tilstande i mavetarmkanalen (fx mb. Crohn) og i overensstemmelse med internationale guidelines på området - at histologisk remission vil forbygge forandringerne i spiserøret.

Sygdommen er karakteriseret ved at være en kronisk immun-antigenmedieret sygdom med infiltration af eosinofile granulocytter i spiserørets slimhinde. Den kroniske inflammation kan lede til fibrotiske forandringer i spiserøret, hvilket medfører forsnævring, nedsat udspilningsevne, som hos nogle patienter kan kræve udvidelse (dilatation) med risiko for perforation af spiserøret. Behandlingseffekt på symptomer afspejler ikke altid histologisk remission. DSGH anbefaler derfor, at man bør overveje rebiopsi efter hver ny behandlingsmodalitet [3].

Biopsierne tages ca. 4 og 14 cm oralt for Z-linjen med 3-4 biopsier fra hvert sted. Konsensusartikler definerer empirisk de histologiske kriterier for eosinofil øsofagitis som mindst 15 eosinofile granulocytter i et enkelt high power field (hpf) [1].

Histologisk remission defineres som:

- peak eosinofilytaltal < 5 eosinofilytter/hpf

Klinisk spørgsmål 1:

Fagudvalget vurderer, at en forskel mellem grupperne, målt efter 6 ugers behandling, på mindst 30 %-point er klinisk relevant i en sammenligning med placebo. Dette skyldes, at den kliniske erfaring viser, at omkring halvdelen af patienterne bringes i histologisk remission under behandling med fluticason, astmaspray og budesonid opløsning.

Klinisk spørgsmål 2:

Fagudvalget vurderer, at en forskel mellem grupperne målt efter 6 ugers behandling på mindst 10 %-point er klinisk relevant ved en sammenligning med budesonid opløsning. Dette skyldes, at omkring halvdelen af patienterne bringes i histologisk remission ved lokal steroidbehandling. En øgning i effekt forventes, da det antages, at smeltetabletten er nemmere at administrere korrekt.

Valget af 6 uger læner sig op ad behandlingsvarigheden af klinikernes nuværende behandling med lokal behandling i form af fluticason eller budesonid opløsning som er 6-8 uger.

Livskvalitet

Fagudvalget vurderer effektmålet livskvalitet som kritisk, da eosinofil øsofagitis påvirker patienternes livskvalitet meget, ikke blot med kliniske symptomer, men i form af angst ved spisning og begrænsning af patienternes sociale liv.

the Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A) Questionnaire

Livskvalitet vurderes ved hjælp af det validerede spørgeskema: “*the Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A) Questionnaire*” version 2.0. Spørgeskemaet er bygget op over 5 faktorer: *Eating/Diet Impact, Social Impact, Emotional Impact, Disease Anxiety and Choking Anxiety* med i alt 24 spørgsmål.

Fagudvalget har ikke kendskab til en valideret mindste klinisk relevant forskel ved brug af (måleinstrument). Fagudvalget har derfor kontaktet forfatteren af instrumentet, som dog heller ikke har kendskab til en MKRF, men har anbefalet brugen af en standardiseret skala. Fagudvalget har derfor valgt at benytte standardized mean difference (SMD) som udgangspunkt for foreløbig kategori for lægemidlets værdi. En udbredt tommelfingerregel siger, at en SMD på 0,2 svarer til en lille forskel, 0,5 en moderat forskel samt 0,8 en stor forskel. Fagudvalget vurderer her, at en forskel på 0,5 SMD vil være en klinisk relevant forskel.

Da MKRF vil være gældende for alle værdier på skalaen, afhænger den MKRF ikke af om udgangspunktet er højt eller lavt. Fagudvalget har derfor ikke differentieret MKRF for de to kliniske spørgsmål når det gælder effektmålet livskvalitet.

Vigtige effektmål

Bivirkninger

Fagudvalget har klinisk erfaring med behandling med lokalvirkende steroid, hvor der typisk ikke ses alvorlige bivirkninger. Fagudvalget vurderer effektmålet bivirkninger som vigtigt, og vil vurdere det ved en gennemgang af bivirkningsprofilerne.

Fagudvalget vil lægge vægt på, om der ved brug af budesonid smeltetablet opstår bivirkninger der ikke ses ved brug af komparator, samt om der er langtidsbivirkninger ved brug af budesonid.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor budesonid smeltetablet er sammenlignet direkte med komparator.

Klinisk spørgsmål 1:

Sekretariatet fandt følgende artikler, som er relevante, og som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål:

- Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier til dette kliniske spørgsmål. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Klinisk spørgsmål 2:

Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af flere af de definerede effektmål:

- A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis

Virksomheden skal derfor søge efter yderligere studier, der kan belyse effektmålet livskvalitet. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesigns end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, og fase I- og fase IIa-studier ekskluderes. Studier med andre populationer eller interventioner end de efterspurgte og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, skal ligeledes ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget forventer, at antallet af patienter fortsat vil stige. Denne stigning vil delvist være forårsaget af et øget kendskab til sygdommen, som vil medføre at flere patienter bliver diagnosticeret. Det kan dog ikke

forklare hele stigningen, som sandsynligvis også forårsages af ændringer i kost og miljø samt den generelle stigning i immunmedierede sygdomme. En befolkningsbaseret svensk undersøgelse har påvist histologiske forandringer forenelige med eosinofil øsofagitis hos 1 % af de undersøgte [8].

Lægemidlet er i udleveringsgruppe NBS, og må således både udskrives fra sygehuse og af speciallæger. Lægemidlet er ikke på listen over lægemidler til vederlagsfri udlevering. Fagudvalget gør opmærksom på, at nogle patienter af økonomiske årsager afstår fra behandling.

9 Referencer

1. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Rusin S, Shaheen NJ, Woosley JT. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. 2015;28(3):383–90.
2. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1116–25.
3. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH). Eosinofil øsofagitis - guideline [internet]. Guideline. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.dsg.dk/index.php/ovre-gi/eosinofil-oesofagitis>
4. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline : Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). 2013;108(5):679–92.
5. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* [internet]. 2019;157(1):65-73.e5. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.014>
6. Thong ISK, Jensen MP, Tan G. The validity of pain intensity measures : what do the NRS , VAS , VRS , and FPS-R measure ? 2018;18(1):99–107.
7. Miehke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, Von Arnim U, Bajbouj M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):390–9.
8. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: The population-based Kalixanda study. *Gut*. 2007;56(5):615–20.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øvre gastrointestinale sygdomme

Formand	Indstillet af
Peter Bytzer Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Søren Schou Olesen Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Klaus Krogh Professor, overlæge, dr. med.	Region Midtjylland
Troels Havelund Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Troels Bank Overlæge	Region Sjælland
Inger Bak Andersen Overlæge	Region Hovedstaden
Bente Buus Nielsen	Danske Patienter
Jesper Sonne Overlæge, dr. med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Dorte Jarbøl Professor, ph.d., praktiserende læge	Dansk Selskab for Almen Medicin
Gitte Leth Møller Overlæge	Dansk Pædiatrisk Selskab

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Signe Goul Svendsen (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.2	30. januar 2020	I tabel er den justerede MKRF for klinisk remission rettet til 17,5 % og den justerede MKRF for histologisk remission er rettet til 15 %
1.1	18. december 2019	I tabel 1 er MKRF for klinisk remission rettet til 35 % og MKRF for histologisk remission er rettet til 30 %.
1.0	13. november 2019	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Søgestreng

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

#1	Eosinophilic esophagitis[mh]	Søgetermer for populationen
#2	eosinophilic esophagitis[tiab] OR eosinophilic oesophagitis[tiab] OR EoE[tiab]	
#3	Budesonide[mh]	Søgetermer for komparator
#4	budesonide[tiab]	
#5	Suspensions[mh]	
#6	oral[tiab] OR solution*[tiab] OR suspension*[tiab] OR slurry[tiab] OR slurries[tiab] OR liquid[tiab] OR aqueous[tiab] OR gel[tiab] OR viscous[tiab]	
#7	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6)	
#8	Case Reports[Publication Type] OR Comment[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR News[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Review[Publication Type] OR Systematic Review[Publication Type]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#9	#7 NOT #8	Endeligt resultat

CENTRAL <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#1	[mh "Eosinophilic esophagitis"]	Søgetermer for populationen
#2	(eosinophilic NEXT (esophagitis OR oesophagitis)):ti,ab,kw OR EoE:ti,ab	
#3	budesonide:ti,ab,kw	Søgetermer for komparator
#4	(oral OR solution* OR suspension* OR slurry OR slurries OR liquid OR aqueous OR gel OR viscous):ti,ab,kw	
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	
#6	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#7	NCT*:au	
#8	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#9	#6 OR #7 OR #8	
#10	#5 NOT #9	Endeligt resultat