

# Medicinrådets vurdering af budesonid smeltetablet til behandling af eosinofil øsofagitis

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter [Håndbog for Medicinrådets proces og metode](#) vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Godkendt af Medicinrådet den 9. oktober 2020

Dokumentnummer: 89915

Versionsnummer: 1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser .....	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Eosinofil øsofagitis .....	5
3.2	Budesonid smeltetablet .....	5
3.3	Nuværende behandling .....	6
4	Metode .....	7
5	Resultater .....	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
5.1.1	Litteratur .....	7
5.1.2	Databehandling og analyse.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	10
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	10
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	16
6	Andre overvejelser .....	16
7	Relation til behandlingsvejledning.....	17
8	Referencer .....	18
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
10	Versionslog .....	20
11	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	21
11.1	Cochrane, Risk of Bias.....	21
11.2	GRADE-profil.....	22

## 1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at budesonid smeltetablet giver en moderat merværdi sammenlignet med placebo til patienter med eosinofil øsofagitis, som har klinisk og histologisk behandlingssvigt på protonpumpehæmmere.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

## 2 Begreber og 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:	Protonpumpeinhibitor
RR:	Relativ risiko
VAS:	<i>Visual Analogue Scale</i>

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af budesonid smeltetablet til eosinofil øsofagitis er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Vifor Pharma. Vi modtog ansøgningen den 7. maj 2020.

De kliniske spørgsmål er:

#### Klinisk spørgsmål 1

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

#### Klinisk spørgsmål 2

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

### 3.1 Eosinofil øsofagitis

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 og 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 seks biopsier på to 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, som bygger på europæiske, nordamerikanske og australske studier, er antallet af nye tilfælde af eosinofil øsofagitis pr. år 5,1/100.000 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 297 nye patienter diagnosticeret med eosinofil øsofagitis i 2018, og 787 patienter lever med sygdommen (tal fra Landspatientregisteret, 2017).

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

### 3.2 Budesonid smeltetablet

Budesonid er indiceret til behandling af eosinofil øsofagitis hos voksne (over 18 år).

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 reducerer inflammation.

Den anbefalede daglige dosis er 2 mg budesonid som én 1 mg smeltetablet hhv. morgen og aften. Den sædvanlige behandlingsvarighed er seks uger. Behandlingen kan forlænges op til 12 uger for patienter, der ikke responderer tilfredsstillende efter seks uger. Som for øvrige behandlinger med lokalt virkende steroid (se afsnit 3.3) er det ikke en engangsbehandling, men en behandling der gentages. årligt.

Ud over den ansøgte indikation er budesonid godkendt til og anvendes ved astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (som inhalationsvæske eller -pulver), allergisk rhinitis (næsespray) 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 den 8. januar 2018 til indikationen eosinofil øsofagitis med ”orphan disease designation”. Budesonid har været igennem ”accelerated assessment”, men har ikke ”conditional approval”.

Lægemidlet er i udleveringsgruppe NBS og må således både udskrives fra sygehuse og af praktiserende speciallæger (gastroenterologi og hepatologi, kirurgi).<sup>1</sup>

### 3.3 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 langt sigt forebygge udviklingen af fibrotiske forandringer i spiserøret som beskrevet ovenfor.

Ifølge en dansk retningslinje 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]. Det ideelle behandlingsmål er komplet remission af både symptomer og histologi, men det er vanskeligt at opnå. I dansk klinisk praksis er første behandlingsvalg protonpumpehæmmere (PPI), fordi behandlingen er let at tage, der er ingen kontraindikationer, og det er samme dosis til alle. Behandlingen er oftest helt bivirkningsfri, og fagudvalgets erfaringer er, at ca. halvdelen af patienterne responderer tilfredsstillende [3]. PPI virker ved at hæmme det enzym i mavesækken, der producerer mavesyre, og patienten behandles i otte uger med højdosering PPI med afsluttende biopsier. Kun ved klinisk og histologisk behandlingssvigt ved PPI-behandling vil man opstarte behandling med lokalt steroid.

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

Lokalbehandling kan gives som enten:

- fluticason, der via astmaspray sprøjtes ind i mundhulen og synkes (fremover kaldet fluticasonspray), *eller*
- budesonid opløst i væske med fortykningsmiddel, der synkes (fremover kaldet budesonid opløsning, hvilket skal forstås som oral opløsning).

Et klinisk studie viser ens effekt af de to lokalbehandlinger [5]. I internationale retningslinjer fra 2013 anbefales fluticasonspray 440-880 µg x 2 dagligt i otte uger som førstevalg 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 muligt for klinikerne at udskrive det.

Fagudvalget beskriver også udfordringer ved behandling med fluticasonsprøgen. Det er svært for patienterne at bruge sprøgen 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. Der findes således ikke en veletableret standardbehandling på området.

---

<sup>1</sup> Lægemidlet er ikke på regionernes liste over vederlagsfri medicin (<https://www.regioner.dk/media/12701/vederlagsfri-udlevering-af-medicin-december-2019.pdf>) og er ikke tilskudsberettiget ([www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)).

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af budesonid beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Der findes i dag ikke godkendte lægemidler til indikationen eosinofil øsofagitis. Derfor er budesonid smeltetablet i vurderingsrapporten sammenlignet med placebo i klinisk spørgsmål 1. I protokollen var der et klinisk spørgsmål 2, hvori vi ønskede at sammenligne budesonid smeltetablet med budesonid opløsning (off label) for også at få en vurdering sammenlignet med en aktiv komparator. I forbindelse med det efterfølgende samarbejde med fagudvalget er det imidlertid blevet klart, at forudsætningerne for at foretage en formel sammenligning med en off-label komparator ikke er til stede, da budesonid opløsning ikke er en veletableret standardbehandling. Vi har derfor valgt ikke at besvare klinisk spørgsmål 2 i vurderingsrapporten. Fagudvalgets overvejelser vedr. brug af lokalt virkende steroid er omtalt i ”andre overvejelser”.

### 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 og er beskrevet i afsnit 5.3.

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt tre fuldtekstartikler. Klinisk spørgsmål 2 udgik af vurderingen efter ansøgningen var modtaget, og de artikler, ansøger udvalgte til at besvare klinisk spørgsmål 2 er læst af fagudvalget og indgår i ”andre overvejelser”.



**Tabel 1. Studier, der indgik i ansøgers endelige ansøgning**

Lægemiddel	Publikation	Klinisk forsøg og NCT-nummer	Dato for studiestart og forventet Slutdato	Relevant for klinisk spørgsmål
Budesonid smeltetablet vs. placebo	Lucendo AJ. et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-controlled Trial. <i>Gastroenterology</i> 2019.	BUL-1/EEA Fase III studie NCT02434029	Studiet er afsluttet (11. november 2015 til 4. oktober 2016)	Indgår i besvarelse af klinisk spørgsmål 1
Budesonid smeltetablet vs. budesonid oral opløsning vs. placebo	Miehlke S et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. <i>Gut</i> 2016	BUU-2/EEA Fase II studie NCT02280616	Studiet er afsluttet (juni 2011 til maj 2014)	
Budesonid oral opløsning vs. budesonid inhalation	Dellon ES. et al. Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis. <i>Gastroenterology</i> 2012	NCT00961233	Studiet er afsluttet (oktober 2009 til november 2011)	

#### Lucendo et al. (BUL-1/EEA) [6]

BUL-1/EEA-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie af budesonid smeltetablet sammenlignet med placebo. Fagudvalget har i protokollen valgt placebo som komparator i klinisk spørgsmål 1, da der ikke findes et lægemiddel, der er godkendt til eosinofil øsofagitis.

Datagrundlaget for besvarelsen af det kliniske spørgsmål er baseret på dette kliniske studie og Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)s European Public Assessment Report (EPAR) for budesonid smeltetablet (Jorveza).

#### *Studiekarakteristika*

Lucendo et al. (BUL-1/EEA)-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie af effekt og sikkerhed ved behandling med budesonid smeltetablet hos patienter med eosinofil øsofagitis. Patienterne var randomiseret 2:1 til budesonid smeltetablet 1 mg 2 gange dagligt (n = 59) eller placebo (n = 29) i seks uger. Patienter fra begge grupper, som ikke opnåede fuld remission ved slutningen af den seks ugers dobbeltblindingsfase, blev tilbudt yderligere seks ugers behandling (ublandet) med 1 mg budesonid 2 gange dagligt.

Effektanalyser blev opgjort i studiet for intention-to-treat (ITT)-populationen.

Studiets primære effektmål var en klinisk-histologisk-remissionsrate ved seks uger, dvs. raten af patienter, der både opnåede klinisk og histologisk respons. Studiets sekundære effektmål, der er af relevans for denne vurdering, var klinisk respons, histologisk respons, sikkerhed og livskvalitet.

**Tabel 2. Baselinekarakteristika, Lucendo et al (BUL-1/EEA)-studiet [6]**

	<b>Budesonid smeltetablet 1 mg x 2 dagligt (n = 59)</b>	<b>Placebo (n = 29)</b>
<b>Mænd, n (%)</b>	48 (81)	25 (86)
<b>Etnicitet</b>		
<b>kaukasisk, n (%)</b>	59 (100)	29 (100)
<b>Alder, gennemsnit (SD)</b>	37 (11,5)	37 (9,2)
<b>Sygehistorie med allergi, n (%)</b>	47 (80)	23 (79)
<b>Sygehistorie med, n (%)</b>		
Synkebesvær (dysfagi)	58 (98)	29 (100)
Synkesmerter (odynofagi)	35 (59)	14 (48)
<b>Frekvens af synkebesvær i den sidste uge, n (%)</b>		
aldrig	2 (3)	0 (0)
1-3/uge	21 (36)	12 (41)
4-6/uge	10 (17)	2 (7)
Dagligt	24 (41)	13 (45)
Ikke oplyst	2 (3)	2 (7)
<b>Dagligt synkebesvær (NRS 0–10) i løbet af den sidste uge, gennemsnit (SD)</b>	5,8 (2,0)	5,9 (1,7)
<b>Ugentligt synkebesvær NRS (0–70), gennemsnit (95 % CI)</b>	35 (30-39)	36 (32-41)
<b>Daglige synkesmerter (NRS 0–10) i løbet af den sidste uge, gennemsnit (SD)</b>	3,5 (2,8)	3,4 (3,2)
<b>Ugentlige synkesmerter NRS (0–70), gennemsnit (95 % CI)</b>	27 (23-32)	26 (19-32)
<b>Total livskvalitetscore, EEsAI-PRO (0-100), over en uge, gennemsnit (SD)</b>	54 (16)	55 (16)
<b>Modificeret SHS (VAS 0-100), gennemsnit (SD)</b>		
Symptombyrde	58 (24)	55 (18)
Social funktion	55 (29)	46 (24)
Sygdomsrelateret bekymring	57 (26)	52 (27)
Generelt velbefindende	40 (23)	35 (29)
<b>EoE-QoL-A spørgeskema (0-4), gennemsnit (SD)</b>		
Vægtet gennemsnit (24 spørgsmål)	2,23 (0,800)	2,30 (0,763)
<b>Overall peak eos/mm<sup>2</sup> hpf, median (range)</b>	205 (56-611)	197 (99-620)
<b>Peak eos/mm<sup>2</sup> hpf per lokation i spiserøret, median (range)</b>		
Proximal	83 (0-568)	153 (0-603)
Midt	142 (0-504)	136 (0-620)
Distal	176 (0-611)	139 (0-527)
<b>Inflammationens lokation, n (%)</b>		
Proximal	47 (80)	25 (86)
Midt	52 (88)	26 (90)
Distal	56 (95)	28 (97)
<b>Antal segmenter med inflammation, n (%)</b>		
1 segmenter	6 (10)	2 (7)
2 segmenter	10 (17)	4 (14)
3 segmenter	43 (73)	23 (79)
<b>Endoskopiske fund, n (%)</b>		
Ringe	33 (56)	24 (83)
Strikturer	9 (15)	4 (14)

n: antal patienter med pågældende baseline karakteristikum

Patienterne i de to arme i studiet ligner hinanden, og fagudvalget vurderer, at patienterne svarer til dem, de ser i dansk klinisk praksis.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger, som er foretaget af ansøger, eller supplere med yderligere beregninger.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 har ansøger valgt kun at benytte Lucendo et al. (BUL-1/EEA) og EMAs EPAR som grundlag for kategoriseringen.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Der er nedgraderet for ”Inkonsistens”, da der kun foreligger et sammenlignende studie. For alle effektmål er der nedgraderet for ”Unøjagtighed”, da der indgår meget få patienter i studiet.

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

**Tabel 4. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Klinisk remission	Andelen af patienter med klinisk remission ved uge 6 (En forskel på $\geq 35$ %-point)	Kritisk	48,9 %-point (31,3-66,5 %-point)	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 4,54 (1,79-11,5)	Stor merværdi	Stor merværdi
Histologisk remission	Andelen af patienter med histologisk remission ved uge 6 (En forskel på $\geq 30$ %-point)	Kritisk	93,2 %-point (82,1-97,5 %-point)	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 55,5 (3,55-867)	Stor merværdi	Stor merværdi
Livskvalitet	The Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A) Questionnaire (En forskel på 0,5 målt ved standard mean difference)	Kritisk	SMD: 0,45 (-0,001-0,886)	Ingen dokumenteret merværdi	-	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
Bivirkninger	(Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofiler)	Vigtigt	Narrativ beskrivelse				
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Stor					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard ratio, OR = Odds ratio, RR = relativ risiko

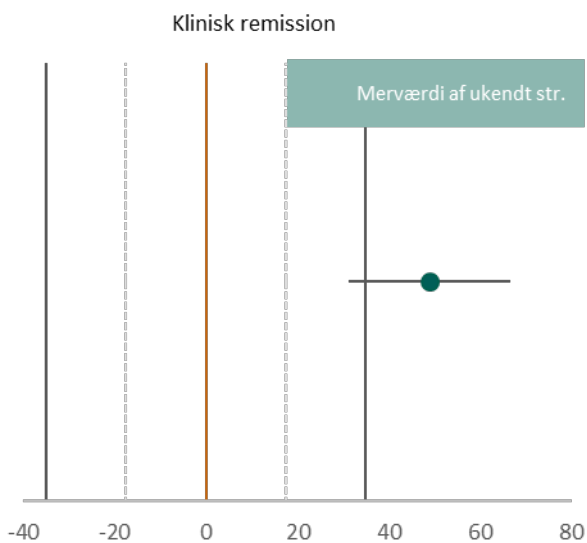
### Klinisk remission (kritisk)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet klinisk remission kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi et af de primære behandlingsmål er en markant reduktion af de kliniske symptomer.

Klinisk remission er en markant reduktion af de kliniske symptomer og defineres som sværhedsgraden af symptomer  $\leq 2$  point på en 0-10 NRS-skala for synkebesvær (dysfagi) på hver af de syv dage før slutningen af den 6. behandlingsuge.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af budesonid smeltetablets merværdi af ukendt størrelse vedr. klinisk remission.

Den absolutte forskel er vist i figur 1 nedenfor.



**Figur 1:** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for klinisk remission. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 4, har budesonid smeltetablet foreløbigt en stor merværdi vedr. klinisk remission.

Fagudvalget vurderer, at budesonid smeltetablet aggregeret har en stor merværdi vedr. klinisk remission, fordi punktestimatet for den absolutte effektforskel ligger væsentligt højere end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel, og den nederste del af konfidensintervallet ligger meget tæt på den mindste klinisk relevante forskel.

### Histologisk remission (kritisk)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet histologisk remission kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommen er karakteriseret ved at være en kronisk immun-antigenmedieret sygdom med infiltration af eosinofile granulocytter i spiserørets slimhinde.

Histologisk remission defineres som peak eosinofilytaltal  $< 5$  eosinofilytter/hpf i de biopsier, der tages i spiserøret, jf. afsnit 5 (minimum 6 biopsier på 2 forskellige steder i spiserøret).

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af budesonid smeltetablet merværdi af ukendt størrelse vedr. histologisk remission.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 nedenfor.



**Figur 2:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for histologisk remission. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 4, har budesonid smeltetablet foreløbigt en stor merværdi vedr. histologisk remission.

Fagudvalget vurderer, at budesonid smeltetablet aggregeret har en stor merværdi vedr. histologisk remission, fordi punkttestimatet for den absolutte effektforskel ligger væsentligt højere end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel, og det samme gør sig gældende for hele konfidensintervallet.

#### *Livskvalitet (kritisk)*

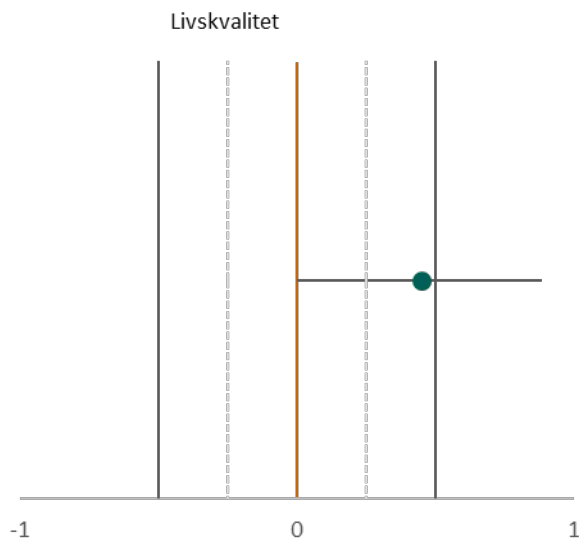
Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi eosinofil øsofagitis påvirker patienternes livskvalitet meget, ikke blot med kliniske symptomer, men i form af angst ved spisning og begrænsning af patienternes sociale liv.

Effektmålet livskvalitet vurderes ud fra *the Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A) Questionnaire*. Fagudvalget har ikke kendskab til en valideret mindste klinisk relevant forskel ved brug af dette måleinstrument.

Fagudvalget bemærker, at den absolutte SMD ligger meget tæt på den mindste klinisk relevante forskel. På undermålene "symptombyrde" og "socialt liv" ses en signifikant forskel mellem grupperne, hvilket fagudvalget mener er vigtigt, da det er disse mål, der påvirker patienterne mest.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har budesonid smeltetablet foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 nedenfor.



**Figur 3:** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Der er ikke et relativt mål for livskvalitet, og budesonid smeltetablet har derfor på aggregeret niveau ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Fagudvalget bemærker, at den absolutte SMD ligger meget tæt på den mindste klinisk relevante forskel. På undermålene ”symptombyrde” og ”socialt liv” ses en signifikant forskel mellem grupperne, hvilket fagudvalget mener er vigtigt, da det er disse mål, der påvirker patienterne mest.

Fagudvalget vurderer, at patienternes livskvalitet er forbedret og bemærker, at hvis histologien bliver normal, ser de altid en forbedring i livskvalitet i klinisk praksis. De forventer dog, at denne forbedring kommer med forsinket effekt i forhold til den kliniske forbedring.

#### *Bivirkninger (vigtigt)*

Bivirkningsprofilen for budesonid smeltetablet vurderes kvalitativt sammenlignet med placebo. Den kvalitative gennemgang stammer fra Lucendo et al. (BUL-1/EEA)-studiets safety population [6] samt produktresuméet for Jorveza [9].

Svampeinfektioner (candida i spiserøret) er den hyppigst observerede bivirkning i det kliniske studie, hvor 11,5 % (10/87) udviklede kliniske symptomer med let intensitet af candida i spiserøret. Heraf havde én patient kliniske symptomer af moderat intensitet [9].

Infektioner, herunder nogle der blev diagnosticeret ved endoskopi og histologi uden symptomer, blev rapporteret hos 31 % (27/87) [9].

**Tabel 5. Liste over bivirkninger observeret i Lucendo et al. (BUL-1/EEA)-studiet [6]**

	Meget almindelig (hyppighed $\geq 1/10$ )	Almindelig (hyppighed $\geq 1/100$ til $\leq 1/10$ )
Svampeinfektion (candida) i mund eller svælg	X	
Hovedpine		X
Forhøjet blodtryk		X
Smerter i øvre abdomen, gastroøsofageal reflukssygdom, læbeødem, kvalme, oral paræstesi		X
Træthed		X
Nedsat kortisol i blodet		X

Fagudvalget er opmærksomme på kendte bivirkninger ved behandling med lokalsteroider (kortikosteroider, budesonid). Disse stoffer kan optages via tarmen og derved påvirke hele kroppen, og fagudvalget er opmærksomme på mulige langtidsbivirkninger. Baseret på EMAs seneste *Periodic Benefit-Risk Evaluation* i perioden 8. januar 2018 til 7. juli 2019 er der ikke rapporteret nye bivirkninger [9]. Der er øget risiko for bivirkninger ved budesonid smeltetablet sammenlignet med placebo.

**Tabel 6. Liste over kendte bivirkninger ved behandling med lokal steroider (kortikosteroider, budesonid), som også kan forekomme med budesonid smeltetablet, hyppigheden er ikke kendt) [9].**

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger
Immunsystemet	Øget risiko
Det endokrine system	Cushings syndrom, binyresuppression, væksthæmning hos børn
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi, hyperglykæmi
Psykiske forstyrrelser	Depression, irritabilitet, eufori, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, aggression
Nervesystemet	Pseudotumor cerebri inklusive papilødem hos unge
Øjne	Glaukom, katarakt (herunder subkapsulær katarakt) sløret syn, central serøs chorioretinopati (CSCR) (se også pkt. 4.4)
Vaskulære sygdomme	Øget risiko for trombose, vaskulitis (abstinenssyndrom efter langtidsterapi)
Mave-tarm-kanalen	Dyspepsi, ulcus gastro duodeni, pancreatitis, forstoppelse
Hud og subkutane væv	Allergisk exanthem, petekkier, langsom sårheling, kontaktdermatitis, ekkymose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskel- og ledsmerter, muskelsvaghed og muskeltrækninger, osteoporose, osteonekrose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Utilpashed

Det er fagudvalgets vurdering, at gennemgangen af de uønskede hændelser svarer til de bivirkningsprofiler, som allerede kendes fra klinisk erfaring med behandling med lokalt virkende steroid, hvor der typisk ikke ses alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne vurderes at være håndterbare i klinikken, og der er ikke rapporteret langtidsbivirkninger på nuværende tidspunkt.

Ved behandling med steroid til andre indikationer er fagudvalget opmærksom på, at der kan ses langtidsbivirkninger. Fagudvalget er opmærksom på risikoen ved behandling af eosinofil øsofagitis, men bemærker dog, at behandlingen for de fleste er kortvarig. Det er derfor usikkert, hvor stor risikoen er for langtidsbivirkninger ved denne behandling.



### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at budesonid smeltetablet giver en moderat merværdi sammenlignet med placebo til patienter med eosinofil øsofagitis.

Effektmålene klinisk og histologisk remission giver begge en stor merværdi med absolutte forskelle langt højere end MKRF. Den narrative gennemgang af bivirkningerne viser som forventet ikke alvorlige langsigtede bivirkninger, men den hyppigste forekommende bivirkning, candida infektion i mund og svælg, kan være generende for patienterne. Der er øget risiko for, at patienterne oplever bivirkninger, end hvis de behandles med placebo, men fagudvalgets erfaring med lokalt virkende steroid er, at bivirkninger generelt er kortvarige og håndterbare.

Fagudvalget bemærker, at det kritiske effektmål livskvalitet ikke har en dokumenteret merværdi, men vurderer, at det kan skyldes, at livskvaliteten er målt for tidligt. Fagudvalget forventer først bedring efter måneder, når patienterne har oplevet vedvarende bedring og ingen progression, og det er fagudvalgets erfaring fra klinisk praksis, at hvis histologien bliver normal, ser de altid en forbedring i livskvalitet.

Samlet vurderer fagudvalget, at den store merværdi på klinisk og histologisk remission, risikoen for bivirkninger og den manglende dokumenterede effekt på livskvalitet resulterer i en moderat merværdi.

## 6 Andre overvejelser

### Patientantal

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 en generel stigning i immunmedierede sygdomme.

### Andre formuleringer af lokalt virkende steroid

Til besvarelse af protokollens klinisk spørgsmål 2, hvor budesonid smeltetablet skulle sammenlignes med budesonid opløsning, har ansøger foretaget en narrativ beskrivelse af data fra studierne af Miehlike et al. og Dellon et al. [7,8] samt inddraget fase III-studiet af Lucendo et al. [10].

Fagudvalget vurderer ligesom ansøger, at der grundet forskelle mellem studierne ikke foreligger et reelt grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning.

Fagudvalget har vurderet at budesonid opløsning og fluticasonspray er klinisk ligeværdige baseret på et studie [5] og klinisk erfaring.

På baggrund af et sparsomt datagrundlag og klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at budesonid smeltetablet er et ligeværdigt behandlingsalternativ til budesonid opløsning (som ikke er tilgængelig i dansk klinisk praksis), fordi effekten af de to behandlingsalternativer ikke vurderes at være forskellig og svarer til den effekt, fagudvalget ser ved nuværende behandling med fluticasonspray i dansk klinisk praksis. Som beskrevet i afsnit 3.3 er der praktiske udfordringer for patienterne ved at anvende fluticasonspray eller budesonid opløsning.

### Udlevering

Som tidligere nævnt er budesonid smeltetablet i udleveringsgruppe NBS og må således både udskrives fra sygehuse og speciallæger. Lægemidlet er ikke på listen over lægemidler til vederlagsfri udlevering. Fagudvalget gør opmærksom på, at nogle patienter af økonomiske årsager vil afstå fra behandling, hvis de selv skal betale for budesonid smeltetablet.

## 7 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning udarbejdet af Medicinrådet eller RADS, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

Fagudvalget gør opmærksom på, der er udarbejdet en retningslinje for eosinofil øsofagitis [3] af Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi.

## 8 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.dsgh.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. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.71>
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. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1):74–86.e15.
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. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous Topical Is More Effective Than Nebulized Steroid Therapy for Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* [internet]. 2012;143(2):321–324.e1. Tilgængelig fra: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
9. European Medicines Agency. EMA Summary of Product Characteristics Jorveza. 2019;1–23.
10. Lucendo AJ, Arias-González L, Molina-Infante J, Arias Á. Determinant factors of quality of life in adult patients with eosinophilic esophagitis. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(1):38–45.
11. McElhiney J, Lohse MR, Arora AS, Peloquin JM, Geno DM, Kuntz MM, et al. The Mayo Dysphagia Questionnaire-30: Documentation of reliability and validity of a tool for interventional trials in adults with esophageal disease. *Dysphagia*. 2010;25(3):221–30.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende øvre gastrointestinale sygdomme

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Peter Bytzer Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	9. oktober 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

### 11.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	<b>Risiko for bias i randomiseringsprocessen</b>	<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)</b>	<b>Manglende data for effektmål</b>	<b>Risiko for bias ved indsamlingen af data</b>	<b>Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres</b>	<b>Overordnet risiko for bias</b>
<b>Lucendo et al. (BUL-1/EEA)</b>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<b><i>Lav risiko for bias</i></b>
<b>Miehke et al. (BUU-2/EEA)</b>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<b><i>Lav risiko for bias</i></b>
<b>Dellon et al.</b>	<i>Høj risiko for bias</i>	<i>Forbehold for risiko for bias</i>	<i>Forbehold for risiko for bias</i>	<i>Forbehold for risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<b><i>Høj risiko for bias</i></b>

## 11.2 GRADE-profil

### Klinisk spørgsmål 1

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt	Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Budesonid	Placebo	Relativ [95 % CI]		
<b>Klinisk remission</b>											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen			<b>RR 4,54</b> (1,79-11,50)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
<b>Histologisk remission</b>											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen			<b>RR 55.50</b> (3,55-867,00)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
<b>Livskvalitet</b>											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen			Not estimable	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio a. Der foreligger kun ét studie for sammenligningen b. Der er indgår meget få patienter i studiet											