

# Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende 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 Baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne. I nogle tilfælde spiller sygdommens alvorlighed en særlig rolle i vurderingen.

Anbefalingen er et klinisk og økonomisk baseret råd til regionerne til brug for deres beslutning om at anvende et givet lægemiddel.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet den 21. oktober 2020

Dokumentnummer 94026

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	Anbefaling vedrørende budesonid smeltetablet til eosinofil øsofagitis .....	3
2	Værdi for patienterne .....	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet .....	3
4	Alvorlighed .....	3
5	Anbefalingen betyder.....	3
6	Sagsbehandlingstid .....	4
7	Kontaktinformation til Medicinrådet .....	4
8	Versionslog .....	5
9	Bilag.....	6

## 1 Anbefaling vedrørende budesonid smeltetablet til eosinofil øsofagitis

Medicinrådet anbefaler budesonid smeltetablet til patienter med eosinofil øsofagitis, som har klinisk og histologisk behandlingssvigt på protonpumpehæmmere.

Vi anbefaler budesonid smeltetablet, fordi det samlet set

- har moderat merværdi. Det betyder, at det er noget bedre for patienterne end ikke at modtage behandling.
- Samtidig vil omkostningerne til lægemidlet være rimelige set i forhold til lægemidlets effekt.

## 2 Værdi for patienterne

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.

Ansøger har ikke indgivet høringsvar til vurderingen af klinisk merværdi. Ansøger har indgivet høringsvar angående den sundhedsøkonomiske afrapportering (se bilag 3), der ikke har givet anledning til ændringer.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 4 og bilag 6).

## 3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

I officielle priser vil det koste ca. 270.000 kr. mere at behandle én patient med budesonid smeltetablet i 44 år, end hvis patienterne ikke modtager behandling. Hvis en patient behandles i 5 år, koster det ca. 65.000 kr. mere, end hvis patienterne ikke modtager behandling. Da ca. 1.200 patienter med eosinofil øsofagitis kan blive behandlet, vil anbefalingen betyde, at de årlige budgetkonsekvenser i år 5 vil være ca. 12,1 mio. kr. Dette gælder, hvis budesonid smeltetablet bliver udskrevet fra sygehuse. Hvis lægemidlet udleveres i primærsektoren, vil de årlige budgetkonsekvenser i år 5 være ca. 7,2 mio. kr.

Lægemedelfirmaet har dog givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle tal lavere. Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (bilag 1).

Der er væsentlige usikkerheder forbundet med den sundhedsøkonomiske analyse, hvad angår antallet af patienter, der kan behandles med lægemidlet, og hvor mange behandlinger hver patient vil modtage.

## 4 Alvorlighed

Medicinrådet har taget højde for alvorligheden af sygdommen og symptomerne i vurderingen af budesonid smeltetablets værdi for patienterne.

## 5 Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til at bruge budesonid smeltetablet til patienter med eosinofil øsofagitis, som har oplevet behandlingssvigt på protonpumpehæmmere, men ikke nødvendigvis som førstevalg til alle patienter.

## 6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 21 uger og 3 dage på arbejdet med budesonid smeltetablet til eosinofil øsofagitis. Sagsbehandlingen har været i udvidet clockstop mellem den 23. september 2020 og den 9. oktober 2020.

## 7 Kontaktinformation til Medicinrådet

### **Medicinrådets sekretariat**

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 8 Versionslog

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

## 9 Bilag

- 1) Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. budesonid smeltetablet til eosinofil øsofagitis, version 1.0
- 2) Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. budesonid smeltetablet
- 3) Høringssvar fra ansøger inkl. evt. efterfølgende dialog vedr. den sundhedsøkonomiske afrapportering
- 4) Medicinrådets vurdering vedr. budesonid smeltetablet til behandling af eosinofil øsofagitis, version 1.0
- 5) Ansøgers endelige ansøgning inkl. det tekniske dokument
- 6) Medicinrådets protokol for vurdering vedr. budesonid smeltetablet til behandling af eosinofil øsofagitis, version 1.2

# Sundhedsøkonomisk afrapportering

## Budesonid

*Eosinofil øsofagitis*





# Indholdsfortegnelse

Opsummering .....	4
Liste over forkortelser .....	6
<b>1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>7</b>
1.1 Patientpopulation.....	7
1.1.1 Komparator .....	7
1.2 Problemstilling.....	7
<b>2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>9</b>
2.1 Antagelser og forudsætninger for model .....	9
2.1.1 Modelbeskrivelse .....	9
2.1.2 Analyseperspektiv .....	10
2.2 Omkostninger.....	10
2.2.1 Lægemiddelomkostninger.....	11
2.2.2 Hospitalsomkostninger.....	11
2.2.3 Bivirkningsomkostninger .....	13
2.2.4 Patientomkostninger .....	14
2.3 Følsomhedsanalyser .....	14
2.4 Opsummering af basisantagelser .....	15
<b>3. Resultater .....</b>	<b>16</b>
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse .....	16
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser .....	16
<b>4. Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>18</b>
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel .....	18
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	20
4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen.....	20
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>22</b>
5.1 Usikkerheder .....	22
<b>6. Referencer .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Bilag.....</b>	<b>24</b>
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse .....	24
7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse .....	24
7.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen.....	25



## Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for budesonid smeltetablet til patienter med eosinofil øsofagitis, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "Sekretariatets vurdering". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 21. oktober 2020



## Opsummering

### Baggrund

Budesonid smeltetablet er indiceret til behandling af patienter med eosinofil øsofagitis. I 2017 levede omkring 787 patienter med eosinofil øsofagitis, og i 2018 var der 297 incidence tilfælde. Budesonid smeltetablet er i udleveringsgruppe NBS, og der gives ikke tilskud til lægemidlet. Budesonid smeltetablet er ikke på listen over vederlagsfri medicin. Dog ses det i dansk klinisk praksis, at budesonid smeltetablet udleveres vederlagsfrit fra hospitaler, hvorfor sekretariatet undersøger regionernes omkostninger forbundet med udlevering i hhv. primær- og sekundærsektoren. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Vifor Pharma Nordiska AB.

### Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med budesonid smeltetablet over en tidshorisont på 44 år. Budesonid smeltetablet sammenlignes med placebo (ingen behandling) til patienter med eosinofil øsofagitis. Sekretariatets hovedanalyse bygger på antagelsen, at budesonid smeltetablet udleveres i sekundærsektoren, mens en følsomhedsanalyse belyser regionernes omkostninger, når budesonid smeltetablet udleveres i primærsektoren.

### Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for budesonid smeltetablet ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med placebo over en tidshorisont på 44 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 270.000 DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af budesonid smeltetablet som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 12,1 mio. DKK i år 5.

### Konklusion

De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostningerne for budesonid smeltetablet og hospitalsomkostningerne. Budesonid smeltetablet sammenlignes med placebo (ingen behandling), hvor der ikke er nogen omkostninger forbundet med lægemidler eller bivirkninger, og hospitalsomkostningerne er begrænset grundet minimal kontrol og opfølgning.

Antallet af kontrolbesøg og gastroskopier har stor betydning for analysens resultat. Ligeledes har det stor betydning for analysens resultat, om budesonid smeltetablet udleveres i primær- eller sekundærsektoren. Hvis budesonid smeltetablet udleveres i sekundærsektoren, bliver regionernes budgetkonsekvenser ca. [REDACTED] DKK i år 5, og hvis budesonid smeltetablet udleveres i primærsektoren, bliver regionernes budgetkonsekvenser ca. [REDACTED] DKK i år 5.



## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	21. oktober 2020
Ikrafttrædelsesdato	21. oktober 2020
Dokumentnummer	89604
Versionsnummer	1.0
Arbejdsgruppe	Katrine Jürs, Camilla Nybo Holmberg



## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AUP	Apotekernes udsalgspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
PPI	Protonpumpehæmmer
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris



# 1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Vifor Pharma Nordiska AB (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af budesonid og har den 7. maj 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af budesonid smeltetablet som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat på vegne af Medicinrådet den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Patientpopulation

Eosinofil øsofagitis er en kronisk immunmedieret sygdom, der er karakteriseret ved inflammation og dysfunktion af spiserøret. Sygdommen er forbundet med reduceret livskvalitet. I Danmark har der været en stigning i antallet af patienter diagnosticeret med eosinofil øsofagitis, hvilket bl.a. tilskrives den stigende opmærksomhed på sygdommen. I Danmark blev 297 nye patienter diagnosticeret med eosinofil øsofagitis i 2018, og 787 patienter levede med sygdommen i 2017 [1].

### 1.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret placebo og budesonid opløsning som to forskellige komparatorer til budesonid smeltetablet for populationen specificeret i afsnit 1.1, se Tabel 1.

**Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.**

Population	Komparator
Voksne patienter (over 18 år) med eosinofil øsofagitis	Placebo Budesonid opløsning

## 1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af budesonid smeltetablet som standardbehandling af den nævnte indikation på danske hospitaler. Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af budesonid smeltetablet og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

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?*



## 2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for budesonid smeltetablet (herefter omtalt som budesonid) sammenlignet med placebo. I kliniske studier er det normalt at sammenligne behandlingsinterventioner med placebo. I praksis vil placebo dække over ingen behandling, og når der refereres til behandling med placebo i dette dokument, henvises der til, at patienterne ikke modtager nogen behandling. Ansøgers hovedanalyse tager udgangspunkt i, at budesonid udleveres vederlagsfrit i sekundærsektoren. Da lægemidlet ikke er på listen over lægemidler til vederlagsfri udlevering, har ansøger desuden indsendt en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at budesonid udleveres i primærsektoren. Budesonid er ikke tilskudsberettiget, så patienterne skal selv betale for hele behandlingen, såfremt budesonid udleveres i primærsektoren.

Ansøger har yderligere indsendt en tillægsanalyse, hvor behandling med protonpump hæmmere (PPI) indgår som del af behandlingen med placebo. Sekretariatet vælger ikke at præsentere resultaterne for tillægsanalysen, hvor PPI indgår som del i behandlingen med placebo, idet patientpopulationen defineret i protokollen dækker over patienter, der har oplevet behandlingssvigt med PPI, hvorefter de opstartes i behandling med budesonid. Patienter, der er velbehandlet med PPI, ekskluderes derfor fra den sundhedsøkonomiske analyse.

I protokollen var der et klinisk spørgsmål 2, hvori sekretariatet 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. Klinisk spørgsmål 2 indgår derfor ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.

### 2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af eosinofil øsofagitis over den valgte tidshorisont på 44 år. Sammenligningen med budesonid smeltetablet og placebo er udarbejdet på baggrund af data fra et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppe fase III-studie [2]. Studiet sammenligner behandling med budesonid med placebo for voksne patienter med eosinofil øsofagitis.

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel for behandling af patienter med eosinofil øsofagitis. Behandlingslængden for budesonid er 6 uger for patienter, der opnår fuld





remission. Behandlingen kan forlænges til 12 uger for de patienter, som ikke opnår fuld remission efter de første 6 uger.

Det kliniske studie viste, at 58 % af patienterne, der blev behandlet med budesonid, opnåede fuld remission efter 6 ugers behandling, mens de resterende 42 % modtog yderligere 6 ugers behandling. Samlet opnåede 85 % af patienterne på budesonid fuld remission efter 12 ugers behandling [2]. Dermed antager ansøger en gennemsnitlig behandlingstid på 8,5 uger og et frafald for behandling med budesonid på 15 %.

Ansøger antager, at patienter, der behandles med budesonid, i gennemsnit vil sættes i behandling én gang årligt. For patienter, der modtager placebo (ingen behandling), antager ansøger, at patienterne vil have tre kontakter til hospitalet årligt grundet behandlingskrævende symptomer.

### *Sekretariatets vurdering*

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser.*

#### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 44 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer for, at sygdommen ikke er dødelig, og at patienterne i det kliniske studie i gennemsnit var 37 år ved studiets start. Ansøger antager en gennemsnitlig levetid på omkring 80 år.

Omkostninger, der ligger efter det første år til år 35, er diskonteret med en rate på 4 %, mens omkostninger fra år 36 til år 44 er diskonteret med 3 %.

### *Sekretariatets vurdering*

Fagudvalget vurderer, at det ikke er umuligt, at patienter vil blive behandlet med budesonid i 44 år i dansk klinisk praksis, men understreger, at det repræsenterer den forventede maksimale tidshorisont, og at det ikke nødvendigvis er realistisk for alle patienter at modtage behandling med budesonid hvert år i 44 år. Sekretariatet accepterer derfor ansøgers tidshorisont, som repræsenterer den længste relevante tidshorisont. Fagudvalget gør opmærksom på, at det grundet sygdommens natur også kan være relevant at præsentere analysens resultat med en tidshorisont på 5 år. Sekretariatet laver derfor en følsomhedsanalyse med denne tidshorisont.

*Sekretariatet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv, men laver en følsomhedsanalyse, hvor tidshorizonten er 5 år.*

## **2.2 Omkostninger**

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af budesonid sammenlignet med placebo. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger,



bivirkningsomkostninger og patient- og transportomkostninger. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

### 2.2.1 Lægemiddelomkostninger

Budesonid gives som 1 mg som en smeltetablet to gange dagligt. Ansøger antager, at behandlingen gentages årligt, hvorved patienten opstarter et nyt behandlingsforløb, der varer enten 6 eller 12 uger, afhængig af om patienten opnår fuld remission efter de første 6 uger.

Den anvendte lægemiddelpris er i SAIP, se Tabel 2.

**Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (oktober 2020).**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Budesonid	1 mg	90 stk.		Amgro

### *Sekretariatets vurdering*

*Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger.*

### 2.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger antager, at patienterne, som behandles med budesonid, har et opstartsbesøg, hvor patienterne instrueres i administrationen af budesonid. Efter 6 uger vil patienterne have et kontrolbesøg, hvor behandlingens effekt undersøges, og herefter vil patienterne have en opfølgende telefonkonsultation med resultater fra kontrolbesøget. De 42 % af patienterne, som ikke responderer indenfor 6 ugers behandling med budesonid, vil fortsætte i behandling i yderligere 6 uger og have endnu et kontrolbesøg samt telefonkonsultation efter 12 uger.

For patienter, der modtager placebo, antager ansøger en frekvens på tre kontrolbesøg på hospitalet årligt, hvoraf ét af disse kontrolbesøg vil medføre en gastroskopi for at følge sygdommens progression. Yderligere antages det, at disse patienter årligt vil have en risiko på 4 % for at få behov for en endoskopisk dilatation af spiserøret, hvoraf der er en risiko på 0,15 % for utilsigtede hændelser i forbindelse med dilatationen. Ansøger antager, at patienter, der modtager budesonid, ikke vil have behov for en endoskopisk dilatation af spiserøret grundet reduktion af det øsofageale inflammatoriske infiltrat i den øsofageale slimhinde og reduktion af symptomer.

Ansøger anvender 2020 DRG-takster som enhedsomkostninger for de forskellige besøg, se Tabel 3.



**Tabel 3: Ansøgers estimerede hospitalsomkostninger pr. år.**

Procedure	Antal	Andel	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode
<b>Budesonid</b>				
Opstart af behandling	1	100 %	5.297	2020 DRG 06MA11
Kontrol gastroskopi	1	100 %	5.370	2020 DRG 06PR04
Telefonkonsultation efter 6 uger	1	100 %	129	2020 DRG 65TE01
Kontrol gastroskopi (forlænget behandling)	1	42 %	5.370	2020 DRG 06PR04
Telefonkonsultation (forlænget behandling)	1	42 %	129	2020 DRG 65TE01
<b>Placebo</b>				
Kontrolbesøg	2	100 %	5.297	2020 DRG 06MA11
Fleksibel øsofagoskopi med biopsi	1	100 %	5.370	2020 DRG 06PR04
Endoskopisk dilatation	1	4 %	5.370	2020 DRG 06PR04
Utilsigtede hændelser ifm. dilatation	1	0,15 %	161.561	2020 DRG 06MP04

### *Sekretariatets vurdering*

Fagudvalget vurderer, at patienter, der behandles med budesonid, vil have ét opstartsbesøg, og at 30 % af patienterne vil have behov for yderligere et kontrolbesøg, hvor der foretages en gastroskopi. Resultaterne fra gastroskopien antages at videregives ved en telefonkonsultation. Derudover vil patienterne have to ambulante besøg årligt, som takseres ud fra DRG-koden 06MA98 svarende til 2.343 DKK. Dette ændrer sekretariatet i sekretariatets hovedanalyse.

Fagudvalget understreger, at der er tale om et teoretisk scenarie, som ikke afspejler dansk klinisk praksis, hvis det antages, at ubehandlede patienter modtager gastroskopier, biopsier og kontrolbesøg for at følge sygdommens progression. Fagudvalget vurderer, at patienter, der modtager placebo, i gennemsnit vil have 2,5 ambulante besøg årligt og dermed ingen kontrolbesøg eller gastroskopi, som ansøger antager i sin hovedanalyse. Dette ændrer sekretariatet i hovedanalysen. Da behandling med placebo (ingen behandling) er et teoretisk scenarie, er der usikkerhed forbundet med estimatet for kontrolbesøg.



Sekretariatet laver derfor en følsomhedsanalyse, hvor antallet af kontrolbesøg med en gastroskopi sættes til ét om året for patienter, der modtager placebo.

Ansøger antager, at patienter, der behandles med budesonid, ikke vil have behov for en endoskopisk dilatation af spiserøret. Fagudvalget vurderer, at risikoen for dilatation kun halveres for patienter, der behandles med budesonid, sammenlignet med patienter, der modtager placebo. Sekretariatet inkluderer derfor en risiko på 2 % for dilatation for patienter, der behandles med budesonid, samt en risiko på 0,15 % for utilsigtede hændelser i forbindelse med dilatation i sekretariatets hovedanalyse.

*Sekretariatet ændrer antallet af kontrolbesøg, ambulante besøg og gastroskopier, jf. fagudvalgets vurderinger for dansk klinisk praksis, og inkluderer en risiko for dilatation og risiko for utilsigtede hændelser i forbindelse med dilatation for patienter, der behandles med budesonid, i sekretariatets hovedanalyse. Sekretariatet laver en følsomhedsanalyse, hvor antallet af kontrolbesøg med gastroskopi sættes til ét om året ved behandling med placebo.*

### 2.2.3 Bivirkningsomkostninger

De bivirkningsrelaterede omkostninger i ansøgers model er beregnet på baggrund af det kliniske studie [2] og inkluderer kun patienter, der behandles med budesonid. De inkluderede bivirkninger er svampeinfektion i munden, svælget og spiserøret.

Ifølge det kliniske studie udviklede 11,5 % af patienterne svampeinfektioner. Ansøger antager, at 50 % af patienterne behandles med 50 mg fluconazol dagligt i 28 dage, og at 50 % af patienterne behandles med 100 mg fluconazol dagligt i 28 dage. Derudover antager ansøger, at patienternes behandling igangsættes efter en telefonkonsultation.

Fluconazol købes af patienten i primærsektoren. Til fordelingen af omkostningerne forbundet med fluconazol har ansøger benyttet den gennemsnitlige regionale tilskudsprocent på 62,3 % til lægemidler, der udleveres i primærsektoren. Derved har patienterne en egenbetaling på 37,7 %, se Tabel 4.

**Tabel 4: Lægemiddelpriser for behandling af bivirkninger, AUP (juli 2020).**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AUP [DKK]	Egenbetaling [DKK]	Kilde
Fluconazol	50 mg	28 stk.	33,00	12,44	Medicinpriser.dk
Fluconazol	100 mg	28 stk.	265,00	99,91	Medicinpriser.dk

### *Sekretariatets vurdering*

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger.*



## 2.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af tiden brugt på hospitalet, telefonkonsultationer, lægemiddeladministrationer, transport og omkostningen forbundet med behandling af bivirkninger. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og patienttransportomkostninger på 100 DKK, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Yderligere medregner ansøger tidsforbruget på transport til og fra hospitalet. Ansøgers estimerede tidsforbrug til aktiviteter på hospitalet eller til lægemiddeladministration (gælder kun for budesonid) kan ses i Tabel 5.

Ansøger antager en egenbetaling på 56,20 DKK for patienter for fluconazol til behandling af svampeinfektion for patienter, der behandles med budesonid.

**Tabel 5: Patienters estimerede tidsforbrug pr. aktivitet.**

Aktivitet	Timer
Daglig lægemiddeladministration af budesonid	0,2
Telefonkonsultation	0,1
Kontrolbesøg og opstartsbesøg	1,5
Gastroskopi og tilsvarende procedurer	3
Endoskopisk dilatation	12
Utilsigtede hændelser ifm. dilatation	48

### *Sekretariatets vurdering*

Sekretariatet inkluderer tidsforbruget forbundet med ambulante besøg, som sekretariatet tilføjede til sekretariatets hovedanalyse, jf. afsnit 2.2.2 Hospitalsomkostninger. Sekretariatet antager, at et ambulante besøg varer 20 min.

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang til beregning af patientomkostninger, men tilføjer patientomkostninger i forbindelse med ambulante besøg.*

## 2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har ikke indsendt følsomhedsanalyser for omkostningsanalysen.

### *Sekretariatets vurdering*

Sekretariatet vurderer, at det er relevant at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor antallet af kontrolbesøg for placebo sættes til ét om året, hvor der udføres en gastroskopi, idet hospitalsomkostningerne i høj grad driver omkostningerne forbundet med placebo.



Fagudvalget vurderer, at der er tale om et teoretisk scenarie, når det antages, at patienter ikke modtager nogen form for behandling hele livet. Dermed er det usikkert, om antallet af kontrolbesøg for disse patienter i praksis vil være 0.

Ifølge fagudvalget kan der være tale om et teoretisk scenarie, når tidshorisonten er på 44 år. Fagudvalget vurderer, at det også er relevant at belyse en kortere tidshorisont grundet sygdommens natur. Sekretariatet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvor tidshorisonten ændres til 5 år.

*Sekretariatet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor antallet af kontrolbesøg med gastroskopi for placebo sættes til ét om året, og en følsomhedsanalyse, hvor analysens tidshorisont sættes til 5 år.*

## 2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 6 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i sin egen hovedanalyse.

**Tabel 6: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.**

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	44 år	44 år
Diskonteringsrate	4 % (år 1-35), 3 % (år 36-44)	4 % (år 1-35), 3 % (år 36-44)
Inkluderede omkostninger	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lægemiddelomkostninger</li><li>• Hospitalsomkostninger</li><li>• Bivirkningsomkostninger</li><li>• Patient- og transportomkostninger</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lægemiddelomkostninger</li><li>• Hospitalsomkostninger</li><li>• Bivirkningsomkostninger</li><li>• Patient- og transportomkostninger</li></ul>
Gennemsnitlig behandlingstid med budesonid	8,5 uger	8,5 uger
Dosis for budesonid	1 mg, 2 gange dagligt	1 mg, 2 gange dagligt



## 3. Resultater

### 3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Antallet af kontrolbesøg og ambulante besøg er justeret.
- Risiko for dilatation og utilsigtede hændelser i forbindelse med dilatation ved behandling med budesonid er inkluderet.
- Patientomkostninger i forbindelse med ambulante besøg er tilføjet.
- Patientomkostninger i forbindelse med dilatation og utilsigtede hændelser er tilføjet for patienter, der behandles med budesonid.

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 44 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 270.000 DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 7.

**Tabel 7: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med placebo, DKK, diskonterede tal.**

	Budesonid	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	260.620	134.773	125.874
Bivirkningsomkostninger	565	0	565
Patientomkostninger	67.807	16.142	51.665
<b>Totale omkostninger</b>	<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>

#### 3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger udfører sekretariatet følsomhedsanalyser, der viser de inkrementelle omkostninger, når patienter, der behandles med placebo, har ét årligt kontrolbesøg med gastroskopi, og når tidshorizonten sættes til 5 år, se Tabel 8.



Tabel 8: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	■
Ét kontrolbesøg med gastroskopi årligt med placebo	■
Tidshorisont på 5 år	■





## 4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at budesonid vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Budesonid bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Budesonid bliver ikke anbefalet som standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

På baggrund af en forespørgsel fra sekretariatet har ansøger indsendt en følsomhedsanalyse, der belyser budgetkonsekvenserne, når budesonid udleveres i primærsektoren. Sekretariatet præsenterer begge scenarier og vælger i hovedanalysen for budgetkonsekvenserne at antage, at budesonid udleveres i sekundærsektoren, mens en følsomhedsanalyse belyser budgetkonsekvenserne, når budesonid udleveres i primærsektoren. Ansøger har medregnet den gennemsnitlige regionale tilskudsprocent på 62,3 % til budesonid, når det udleveres i primærsektoren. Dette ændrer sekretariatet i følsomhedsanalysen, da budesonid ikke er tilskudsberettiget. Apotekernes udsalgspris (AUP) for budesonid i en pakning på 90 stk. er 4.046,90 DKK og dermed prisen, som patienterne betaler for ca. 6 ugers behandling.

### 4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer patientantal på baggrund af data fra Landspatientregistret. Ansøger antager, at der er 1.379 patienter, der kandiderer til behandling med budesonid. Derudover antager ansøger en fast incidens på 297 nye patienter pr. år. Ansøger benytter en årlig dødelighed på 1 % på baggrund af en estimeret gennemsnitlig middellevetid fra Danmarks Statistik.

Ansøger antager, at alle patienter, der starter behandling med budesonid, vil modtage én behandling med budesonid om året, men at der årligt vil være et frafald på 15 % af nye patienter grundet manglende respons. Disse patienter antages at overgå til behandling med placebo.

Ansøger antager, at ved en anbefaling af budesonid vil budesonid overtage 100 % af markedsandelen fra år 1.

Tabel 9 viser fordelingen af patienterne.



**Tabel 9: Ansøgers estimat af antal patienter pr. år.**

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budesonid	1.425	1.710	1.948	2.184	2.418
Placebo	251*	249*	292*	333*	374*

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budesonid	0	0	0	0	0
Placebo	1.676	1.959	2.240	2.517	2.792

\*Patienter, der ikke opnåede fuld remission efter en behandling med budesonid og derfor overgik til behandling med placebo.

### Sekretariatets vurdering

Ansøger har benyttet data fra Landspatientregistret til at estimere patientantallet med eosinofil øsofagitis og inkluderer dermed alle patienter med eosinofil øsofagitis. Protokollen tager udgangspunkt i patienter, der ikke er velbehandlet med PPI. Fagudvalget vurderer, at halvdelen af patienterne ikke vil være velbehandlet med PPI, hvorfor sekretariatet halverer ansøgers estimat af prævalens og incidens i sekretariatets budgetkonsekvensanalyse. Dog er der usikkerhed forbundet med denne vurdering, da det ikke vides hvor mange patienter, der er velbehandlet med PPI. Fagudvalget vurderer yderligere, at incidensen de kommende år vil være stigende, og at en årlig stigning på 5 % er realistisk. På baggrund af en forespørgsel fra sekretariatet har ansøger derfor inkluderet en følsomhedsanalyse for budgetkonsekvensanalysen, hvor incidensen stiger med 5 % årligt. Sekretariatet præsenterer ansøgers følsomhedsanalyse. Det benyttede patientantal i sekretariatets budgetkonsekvensanalyse ses i Tabel 10.

**Tabel 10: Sekretariatets estimat af antal patienter pr. år.**

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budesonid	718	846	972	1.097	1.221
Placebo	127*	149*	171*	194*	216*



Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budesonid	0	0	0	0	0
Placebo	845	995	1.143	1.291	1.437

\*Patienter, der ikke opnåede fuld remission efter en behandling med budesonid og derfor overgik til behandling med placebo.

Sekretariatet præsenterer en budgetkonsekvensanalyse, hvor prævalensen og incidensen er halveret ift. ansøgers estimat, og benytter yderligere en årlig stigning på 5 % i incidensen.

## 4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimat i sin budgetkonsekvensanalyse forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Halvering af ansøgers estimerede patientantal.
- Incidensen stiger årligt med 5 %.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af budesonid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 11.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 12,1 mio. DKK i år 5.

**Tabel 11: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i ansøgers hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men hvor budesonid udleveres i primærsektoren uden tilskud, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. 7,2 mio. DKK i år 5, se Tabel 12.



Tabel 12: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser ved udlevering af budesonid i primærsektoren, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	10,7	11,2	12,8	14,4	15,9
Anbefales ikke	5,1	6,1	7,0	7,8	8,7
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>5,6</b>	<b>5,1</b>	<b>5,8</b>	<b>6,6</b>	<b>7,2</b>



## 5. Diskussion

Behandling med budesonid er forbundet med inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er i høj grad drevet af lægemiddelomkostninger og hospitalsomkostninger, der er forbundet med behandling med budesonid. Der vil være meget begrænsede hospitalsomkostninger og ingen tilhørende lægemiddelomkostninger forbundet med placebo (ingen behandling).

### 5.1 Usikkerheder

Antallet af kontrolbesøg og gastroskopier har stor betydning for analysens resultat. Da der sammenlignes med placebo, er det usikkert, hvilken kontrol og opfølgning patienter i dansk klinisk praksis reelt vil modtage. Ifølge fagudvalget er der tale om et teoretisk scenarie, når patienter, der ikke modtager behandling, forventes at skulle til kontrol for at følge sygdommens progression. I sekretariatets følsomhedsanalyse ses det, at de inkrementelle omkostninger falder med ca. [REDACTED] DKK, hvis patienter, der modtager placebo, antages at have et årligt kontrolbesøg med en gastroskopi.

Der er usikkerhed forbundet med antallet af patienter, der vil modtage behandling med budesonid. Patientantallet bygger på fagudvalgets vurdering, men det er usikkert hvor mange patienter, der reelt er velbehandlet med PPI. Der er yderligere usikkerhed forbundet med tidshorisonten på 44 år grundet sygdommens natur. Den inkrementelle omkostning pr. patient ved behandling med budesonid er ca. [REDACTED] DKK ved år 1 sammenlignet med placebo. Ansøgers model indebærer antagelser, som er konstante for hvert år, hvorved diskonteringen af omkostninger efter år 1 er den eneste faktor, som har betydning for forskellen mellem fremtidige omkostninger for budesonid og placebo. Der er ifølge fagudvalget tale om et hypotetisk scenarie, hvor patienter, der behandles med budesonid, vil have præcis samme behandlingsforløb hvert år i 44 år. Dog kan det ikke afvises, at nogle patienter vil modtage årlige behandlinger i 44 år, og tidshorisonten afspejler dermed den længste relevante tidshorisont.

Følsomhedsanalysen, der belyser budgetkonsekvenserne for regionerne, hvis budesonid udleveres i primærsektoren, viser, at det har stor betydning for analysens resultat, om budesonid udleveres i primær- eller sekundærsektoren. Dette skyldes, at patientomkostninger udelades i budgetkonsekvenserne, og regionerne bærer derfor ingen lægemiddelomkostninger til budesonid. Når budesonid udleveres i primærsektoren, vil de årlige budgetkonsekvenser for regionerne falde med ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med udlevering i sekundærsektoren.



## 6. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af budesonid smeltetablet til behandling af eosinofil øsofagitis Version. 2020;1–14.
2. 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. Bilag

### 7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 44 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 13.

**Tabel 13: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.**

	Budesonid	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bivirkning	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af budesonid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 14.

**Tabel 14: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



### 7.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i ansøgers hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men hvor det antages, at incidensen stiger med 5 % om året, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. [REDACTED] DKK i år 5, se Tabel 15.

I scenariet, hvor budesonid vil blive udleveret i primærsektoren, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. [REDACTED] DKK i år 5, se Tabel 16.

**Tabel 15: Ansøgers analyse af totale budgetkonsekvenser ved en stigende incidens på 5 %, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 16: Ansøgers analyse af totale budgetkonsekvenser ved udlevering af budesonid i primærsektoren, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

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

## Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	21.10.2020
Leverandør	Vifor pharma
Lægemiddel	Budesonid (Jorveza)
Ansøgt indikation	Budesonid er indiceret til behandling af eosinofil øsofagitis hos voksne (over 18 år)

## Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på budesonid:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Budesonid	1 mg	90 stk. (blister)	2.988,00		

Aftalen vil være gældende fra d.19.10.2020 og løber indtil 31/12 2021, med mulighed for forlængelse.

## Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

- Leverandøren lægger vægt på at budesonid har fået **moderat** klinisk merværdi

[Redacted text block]

### **Konklusion**

Budesonid er det eneste lægemiddel på markedet til behandling af patienter med eosinofil øsofagitis. Taget merværdien og omkostningerne i betragtning, er det Amgros vurdering, at man kan anbefale budesonid som standardbehandling.

### **Status fra andre lande**

Lægemidlet er godkendt som standardbehandling i Norge, Finland og Sverige.

Medicinrådet ved Formandskabet  
Lægefaglig direktør Jørgen Schøler Kristensen, Århus Universitetshospital  
Vicedirektør Steen Werner Hansen, Herlev Gentofte Hospital

21. september 2020

**Høring over "Udkast: Medicinrådets vurdering af budesonid smeltetablet til behandling af eosinofil øsofagitis, vers. 1.0" og til "Udkast Medicinrådets Sundhedsøkonomisk afrapportering vedr. Budesonid til eosinofil øsofagitis, version 1.0", modtaget 11. september 2020.**

Vifor Pharma har følgende bemærkninger til udkastet til den sundhedsøkonomisk afrapportering vedrørende budesonid smeltetabletter til behandling af eosinofil øsofagitis (EoE).

Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse rejser en principiel problemstilling ved behandling med den medicinske komparator placebo. Et scenario, hvor en patient med EoE forbliver ubehandlet, finder vi ikke er sandsynligt.

Det er forståeligt at lægemiddelomkostningerne for placebo sættes til 0 i analysen af de inkrementelle omkostninger. Hospitalsomkostningerne reduceres for placebo i analysen til 2,5 konsultationer årligt, som egentlig udelukker anden behandling, f.eks. eliminationsdiæt, optagning af fastsiddende fødebolus, dilatation af spiserøret. etc., som er en del af behandlingen af den progredierende sygdom, [1]. Dette finder vi problematisk særligt set i lyset af, at gastroskopi og risiko for dilatation med deraf følgende risiko for utilsigtede hændelser i forbindelse med dilatation er inkluderet i hospitalsomkostningerne for interventionen: Jorveza (budesonid smeltetabletter).

*Baggrunden*

Sekretariatet har valgt at foretage en hovedanalyse og en følsomhedsanalyse. I sekretariatets hovedanalyse er det lagt til grund, at ubehandlede patienter (placebopatienter) ikke får foretaget gastroskopier og biopsier.

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) anfører i selskabets seneste guidelines, at EoE er en kronisk sygdom, som uden behandling forventes at progrediere [1]. Behandlingsmålet er både en markant reduktion af kliniske symptomer og af den eosinofile inflammation. Det fremgår også af DSGH's guideline, at PPI-behandling, diæt og lokal behandling med steroid alle kan anvendes som førstevalgsbehandlinger af EoE. Valg af behandlingen sker i samråd med patienten og type af behandling kan veksle over tid. Det præciseres i guidelinen, at der ikke altid er overensstemmelse mellem kliniske symptomer og histologisk respons, hvorfor kontrol af behandlingseffekt optimalt omfatter fornyet bioptering.

I et retrospektivt enkelt center studie, af 13 steroid naive voksne patienter med EoE i behandling med endoskopiske dilatationer og PPI, finder Lipka et al (2014) at patienterne i gennemsnit får foretaget 10 (3:35) endoskopier i løbet af en observationsperiode på i gennemsnit 13,6 år (5-24 år), [2]. Det svarer til ca. 0,8 endoskopier årligt.

På denne baggrund finder vi, at hovedanalysen bør inkludere omkostninger til gastroskopier for placebobehandling/dansk klinisk praksis, [1,2]. Det er således vores opfattelse, at den nuværende følsomhedsanalysen bør erstatte hovedanalysen.

Med venlig hilsen  
Vifor Pharma Nordiska

Yvonne Thomsen  
Head Marketed Access & External Affairs

*Referencer*

1 Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) Guideline for diagnostik og behandling af eosinofil øsofagitis hos voksne. Maj 2019.

2 Lipka S., Keshishian J et al. The natural history of steroid-naïve eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilatation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 80, no. 4:2014.

# 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 brystsmertes, 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.



**Table 4. Results for clinical question 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

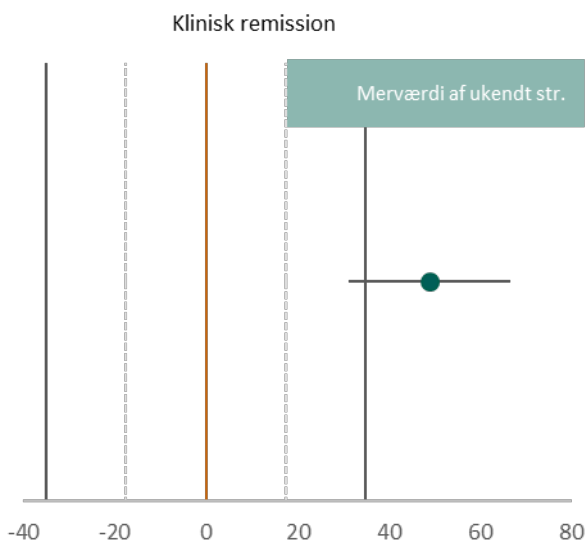
### Klinisk remission (kritisk)

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)*

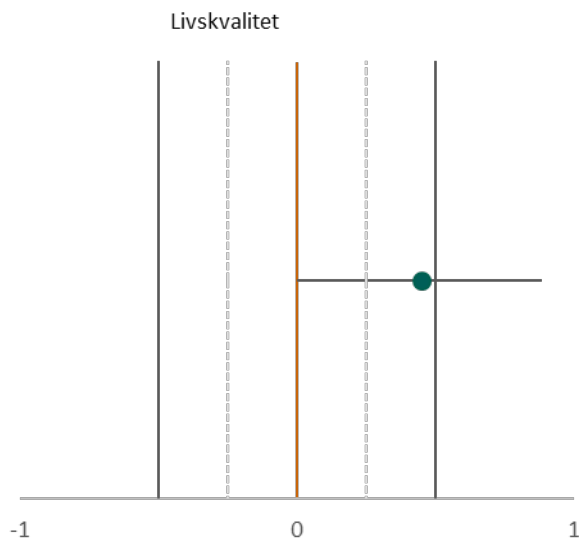
Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi eosinofil øsofagitis påvirker patienternes livskvalitet meget, ikke blot med kliniske symptomer, men i form af angst ved spisning og begrænsning af patienternes sociale liv.

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 Miehle 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>Miehlke 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											

ANSØGNING OM MEDICINRÅDETS VURDERING AF JORVEZA®/BUDESONID  
SMELTETABLETTER TIL BEHANDLING AF EOSINOFIL ØSOFAGITIS

## Indhold

1	BASISINFORMATION .....	4
2	FORKORTELSER .....	6
3	RESUME.....	7
3.1	Definition af EoE.....	7
3.2	Incidens og prævalens .....	7
3.2.1	Landspatientregistret (LPR) incidens og prævalens 2018.....	8
3.3	COMP og CHMP konklusion om Jorveza.....	9
4	LITTERATURSØGNING .....	10
4.1.1	Litteratursøgning klinisk spørgsmål 1. ....	10
4.1.2	Litteratursøgning klinisk spørgsmål 2 .....	10
4.2	Hovedkarakteristika for inkluderede studier.....	11
4.2.1	Hovedkarakteristika for fase III studiet BUL-1/EEA .....	11
4.2.1.1	Studiedesign BUL-1/EEA .....	11
4.2.1.2	Studiepopulation BUL-1/EEA .....	13
4.2.2	Hovedkarakteristika for fase II studiet BUU-2/EEA.....	15
4.2.2.1	Studiedesign Fase II studiet BUU-2/EEA .....	15
4.2.2.2	Studiepopulation fase II studiet, BUU-2/EEA.....	17
4.2.3	Hovedkarakteristika for studiet Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis .....	18
4.2.3.1	Studiedesign.....	18
4.2.3.2	Studiepopulation.....	19
5	KLINISKE SPØRGSMÅL .....	22
5.1	Klinisk Spørgsmål 1.....	22
5.1.1	Kritisk effektmål: Klinisk remission .....	23
5.1.2	Kritisk effektmål: Histologisk remission.....	24
5.1.3	Kritisk effektmål: Livskvalitet .....	24
5.1.4	Vigtigt effektmål: Bivirkninger .....	25
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	29
5.2.1	Kritisk effektmål: Klinisk remission .....	32
5.2.2	Kritisk effektmål: Histologisk remission.....	34
5.2.3	Kritisk effektmål Livskvalitet .....	34
5.2.4	Vigtigt effektmål: Bivirkninger .....	35

6	ANDRE OVERVEJELSER .....	36
7	REFERENCER.....	37
8	BILAG.....	38

## 1 BASISINFORMATION

TABEL 1 KONTAKTINFORMATION

Navn	David Alin Cabrales
Titel	Market Access Manager Apotekare (MSc Pharm), executive MBA
Ansvarsområde	Klinisk/medicinsk/økonomi/forhandling
Telefon	Direct phone +46 85 58 066 00 / Mobile +46 70 466 31 41
E-mail	David.Alin@viforpharma.com
Navn	Njal Winther Jensen
Titel	Medical Science Liaison, MSc (biochem), Ph.D
Ansvarsområde	Klinisk/medicinsk
Telefon	Mobil +45 40 20 41 55
E-mail	Njal.Jensen@viforpharma.com

TABEL 2 OVERSIGT OVER LÆGEMIDLET [1]

Lægemidlets navn	Jorveza 1 mg smeltetabletter
Generisk navn	Budesonid smeltetablet
Indehaver af markedsføringstilladelsen og repræsentant i Danmark	Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg Tyskland  Vifor Pharma Nordiska AB Tlf. +46 8 5580 6600 Info.nordic@viforpharma.com
ATC kode	A07EA06
Farmakoterapeutisk klassifikation	Midler mod diarré og tarminflammation/-infektion, corticosteroider med lokal virkning
Aktiv substans	Budesonid
Lægemiddelform	Smeltetablet
Virkningsmekanisme	Budesonid er et non-halogeneret glukokortikosteroid, hvis virkning primært er antiinflammatorisk via binding til glukokortikoid-receptoren. I behandlingen af EoE med Jorveza hæmmer budesonid antigenstimuleret sekretion af mange proinflammatoriske signalmolekyler, såsom thymisk stromal lymfopoietin, interleukin-13 og eotaxin-3 i det øsofageale epitel, hvilket fører til en signifikant reduktion af det øsofageale inflammatoriske infiltrat.
Dosering og administration	Behandlingen med dette lægemiddel skal iværksættes af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af EoE.  <u>Dosering</u> Den anbefalede daglige dosis er 2 mg budesonid som én 1 mg tablet om morgenen og én om aftenen. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 6 uger. Behandlingen kan forlænges op til 12 uger for patienter, der ikke responderer tilfredsstillende i løbet af 6 uger.  <u>Særlige populationer</u> <u>Nedsat nyrefunktion</u> Der er aktuelt ingen tilgængelige data for patienter med nedsat nyrefunktion. Da budesonid ikke udskilles via nyrerne, kan patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion blive behandlet med de samme doser, som bruges til patienter uden nedsat nyrefunktion, men der skal udvises forsigtighed. Jorveza anbefales ikke til brug til patienter med svært nedsat nyrefunktion. <u>Nedsat leverfunktion</u> Under behandling af patienter med nedsat leverfunktion med andre budesonidholdige produkter var budesonidniveauerne øgede. Imidlertid



	<p>foreligger der intet systematisk studie, som undersøger de forskellige grader af nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion må ikke behandles (se pkt. 4.4 og 5.2 i produktresuméet).</p> <p><i>Pædiatrisk population</i>  Jorvezas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.</p> <p><u>Administration</u>  Smeltetabletten skal tages efter et måltid.  Den skal placeres på spidsen af tungen og forsigtigt trykkes mod toppen af munden, hvor den opløses. Det varer sædvanligvis ca. to minutter. Det opløste materiale skal synkes med spyttet lidt efter lidt, efterhånden som smeltetabletten smuldrer. Smeltetabletten må ikke tages med væske eller mad.  Der skal gå mindst 30 minutter før indtagelse af mad eller drikke eller udførelse af mundhygiejne. Ved enhver brug af oral opløsning, spray eller tyggetabletter skal der gå mindst 30 minutter før og efter administration af Jorveza.  Smeltetabletten må ikke tygges eller synkes i uopløst tilstand. Disse forsigtighedsregler sikrer, at den øsofageale slimhinde eksponeres optimalt for det aktive stof.</p>
Indikation relevant for vurdering defineret af EMA	Jorveza er indiceret til behandlingen af EoE hos voksne (over 18 år).
Andre godkendte indikationer	Nej
Udleveringsbestemmelse	NBS, recept. Må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af nærmere bestemte speciallæger. Samme betingelser som udleveringsgruppe A.  Speciallæger i gastroenterologi eller kirurgisk gastroenterologi [6]
Kombinationsterapi og/eller co-medicin	Nej
Pakninger typer, størrelser, antal enheder og koncentrationer	Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 20 smeltetabletter Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 30 smeltetabletter Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 60 smeltetabletter Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 90 smeltetabletter Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 120 smeltetabletter [4]  Medicinpriser.dk 30. 12.2019 Varenr. 536762 Jorveza 1 mg 90 stk. smeltetabletter AIP 2.998,00 Kr.
Orphan drug designation	Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) har vurderet at Jorveza opfylder kravet til et "lægemiddel til sjældne sygdomme", jf. EMA Orphan Maintenance assessment report Jorveza EMA/1001/2018, 18/01/2018 [3].

## 2 FORKORTELSER

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidensinterval
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DSGH	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
EMA	European Medicines Agency
EoE	Eosinofil øsofagitis
EoE-QoL-A	The Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire
Eos	eosinofiler
GERD	Gastroøsofageal refluks sygdom
HPF	High power field
HR	Hazard ratio
NRS	Numerical Rating Scale
OR	Odds ratio
PPI	Protonpumpehæmmere
PPI-REE	PPI responsiv øsofagus eosinofili
RR	Relativ risiko
VAS	Visual Analog Skala

### 3 RESUME

Jorveza/budesonid smeltetabletter er, som det første lægemiddel, godkendt til behandling af eosinofil øsofagitis (EoE) og den terapeutiske indikation er [1]:

*”Jorveza er indiceret til behandling af eosinofil øsofagitis (EoE) hos voksne (over 18 år)”.*

Jorveza smeltetabletter er en ny formulering af det velkendte lægemiddel budesonid og indeholder 1 mg budesonid pr. smeltetablet. Smeltetabletten er beregnet til lokal anvendelse. Smeltetabletten må ikke tygges eller synkes i uopløst tilstand. Disse forsigtighedsregler sikrer, at den øsofageale slimhinde eksponeres optimalt for det aktive stof budesonid.

#### 3.1 Definition af EoE

EoE er en kronisk immun-/antigenmedieret sygdom begrænset til øsofagus og karakteriseret ved øsofagusdysfunktion og eosinofil granulocyt-penetration i øsofagus slimhindens pladeepitel. EoE er en kronisk tilstand, som recidiverer ved seponering af medicinsk eller diætetisk behandling og efter dilatation. EoE er godartet og medfører ikke øget risiko for øsofagus cancer, eosinofil leukæmi, hypereosinofili syndrom eller eosinofil gastroenterit. Varigheden af ubehandlet EoE er associeret med udvikling af fibrostenoser i esophagus. Da sygdommen er ny, er evidensen stadig sparsom og den danske guideline for diagnostisering og behandling af EoE er senest opdateret i maj 2019 [7].

Protompumpehæmmer responsiv øsofagus eosinofili (PPI-REE) blev tidligere defineret ved symptomer foreneligt med EoE og med fuldt symptomatisk og histologisk respons på protonpumpehæmmer (PPI) behandling. De nyeste internationale guidelines konkluderer, at PPI-REE og EoE er forskellige spektre af samme sygdom. PPI indgår nu i behandlingen af EoE, og er ikke længere et diagnostisk kriterium [7,9,10]. EoE og gastroøsofageal refluxsygdom (GERD) er derimod to forskellige sygdomme i spiserøret, der kan være tilstede som to uafhængige sygdomme eller som to sygdomme, der vekselvirker med hinanden [7,10].

#### 3.2 Incidens og prævalens

Incidensen af EoE er i Danmark tyvedoblet på 15 år (fra 0,13/100.000 i 1997 til 2,6/100.000 i 2012) [7]. Denne stigning i incidensen ser ud til at være aftaget til en fordobling over de seneste 6 år fra 2,6/100.000 i 2012 til 5,1/100.000 i 2018, jf. nedenstående tabel 3. En stor del af incidensstigningen må tilskrives stigende opmærksomhed hos klinikere og patologer. Hvorvidt der også er tale om en reel stigning i forekomsten af EoE kan kun vurderes, hvis der i en længere periode foretages en omhyggelig og standardiseret registrering af øsofagus eosinofili og symptomer, der kan relateres til EoE [7].

Siden 2014 har EoE haft en selvstændig diagnosekode DK209D (ICD10 K20.9D). EoE er formentlig fortsat underdiagnosticeret, da øsofagus ofte vurderes normal ved gastroskopi.

I Region Nordjylland fandt man i 2012 en incidens på 3,1 for EoE og på 3,1 for PPI-responsiv øsofagus eosinofili – I alt 6,2/100.000 [11].

Arias A et al (2016) fandt i et systematisk review af 13 populationsbaserede studier fra Nordamerika, Europa og Australien, at den poolede incidens af EoE var 3,7/100.000 personer/år [95% CI: 1,7-6,5] [12].

I tråd med dette fandt Navarro P et al (2019) i et nyere systematisk review af 18 populationsbaserede studier fra USA, Canada og Europa at den poolede incidens var 4,4/100.000 indbyggere/år [95% CI: 2,8-6,4] [13].

Der er en spredning i prævalens på tværs af de forskellige publikationer. Ronkainen et al 2007 konkluderer baseret på en svensk befolkningsundersøgelse at ca. 1 % (12/1000) af de undersøgte havde histologiske forandringer forenelige med EoE [14]. Det er her væsentligt at bemærke, at EoE diagnosen skal stilles ud fra en samlet klinisk, endoskopisk og histologisk vurdering [7]. Bare tre af de i alt 48 individer med eosinofile granulocytter til stede i øsofagus rapporterede symptomer (dysfagi) typiske for EoE. Disse tre individer lå ikke i gruppen med > 20 eosinofile/HPF og det er uklart om nogen af dem lå i gruppen med 15-19 eosinofile/HPF og derved kvalificerede til EoE diagnosen. Af de fire individer med > 20 eosinofile/HPF rapporterede tre reflux symptomer. Hvad angår den endoskopiske del er det ikke muligt ud fra artiklen at sammenholde de endoskopiske fund med antallet af eosinofile for de respektive individer. Samlet set, baseret på kriterierne for EoE diagnosen, lader det til prævalensen i dette studie ligger nærmere 3/1000, hvilket er ca. 7 gange højere end i de seneste publicerede data [13]. Årsagen til denne diskrepans er ikke klar, men hænger vel til dels sammen med at sygdommen er så lidt prævalent, at selv en stikprøve på 1000 individer giver et usikkert statistisk grundlag. Alle andre studier der har haft til formål at fastslå prævalensen af EoE har haft et observationelt design, med hvad det indebærer af usikkerheder, men er ikke kommet frem til en prævalens der bare tilnærmelsesvis ligger i den størrelsesorden. Det bør tilføjes, at eftersom disse data er mere end 12 år gamle, ville en prævalens af en sådan størrelse have haft tid til at forplante sig i form af en kraftig stigning i antallet af EoE diagnoser i forhold 2007 niveau også i Danmark, idet det må være rimeligt at antage at Sverige og Danmark ligner hinanden. At dømme ud fra de seneste tal fra Landspatientregistret lader det ikke til at være tilfældet.

### 3.2.1 Landspatientregistret (LPR) incidens og prævalens 2018

Vifor Pharma har fået foretaget et dataudtræk fra Landspatientregistret (J.nr. 2019-0399) på prævalens af patienter med EoE pr. 31. 12. 2018 samt den årlige incidens fra 2015-2018. Diagnosekoden DK209D Eosinofil øsofagitis blev anvendt.

Prævalensen pr. 31.12.2018 var 1093 patienter registret med diagnosekoden DK209D EoE, som aktions- eller bidiagnose, der var i live og bosiddende i Danmark pr. 31. 12.2018.

Den årlige incidens har været let stigende over de fire år 2015-2018, jf. nedenstående tabel 1.

TABEL 3 ÅRLIG INCIDENS AF EoE 2015-2018

	2015	2016	2017	2018
Årlig incidens*1	201	216	264	297
Befolkningstallet*2	5.707.251	5.748.769	5.781.190	5.806.081
Årlig incidens/100.000	3,5	3,8	4,6	5,1

\*1 Antal patienter registreret med diagnosekoden DK209D EoE for første gang i Landspatientregistret (LPR) det pågældende år.

\*2 Folketal den 1. i første kvartal det følgende år. Danmarks Statistik

### 3.3 COMP og CHMP konklusion om Jorveza

Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) har vurderet at Jorveza opfylder kravet til et "lægemiddel til sjældne sygdomme" Orphan drug [3].

CHMP vurderede, at patienter med EoE i behandling med den nye formulering budesonid smeltetabletter til forskel fra de hidtidigt anvendte formuleringer af budesonid (astmaspray, orale tabletter og viskøse væske) ikke kun viste reduktion af det øsofageale inflammatoriske infiltrat i den øsofageale slimhinde, men ikke mindst en høj signifikant reduktion i symptomer til et niveau, som patienterne opfattede, som enten ingen eller minimale [2].

I det pivotale fase 3 studie opnåede 93,2 % af patienterne i behandling med budesonid smeltetabletter histologisk remission og ingen af patienterne i placebogruppen [15]. CHMP vurderer at mere end 90 % af de behandlede patienter kan forvente den fulde opløsning af eosinofil inflammation og derved tilvejebringe forudsætningerne for forebyggelse af sygdommens langsigtede følger, så som udvikling af fibrose og stenoser i spiserøret samt komplikationerne hertil [2].

På denne baggrund konkluderede CHMP at fordelene ved behandling med budesonid smeltetabletter i forhold til placebo, var klinisk relevante både i forhold til effekt på den underliggende patofysiologi og de umiddelbare symptomer samt at denne effekt opvejer de identificerede risici, som er – udover lokale svampeinfektioner og funktionelle øvre gastrointestinale klager – ikke kvalitativt forskellige fra hvad der er kendt fra andre formuleringer af budesonid [2].

Brugen af budesonid smeltetabletter forventes at dække et klart udækket medicinsk behov, selv ved anvendelse i kort tid, som foreslået [2].

Til besvarelse af det kliniske spørgsmål 1 er hovedsagelig anvendt fase III studiet, hvor patientpopulationen er voksne (over 18 år), som er diagnosticeret med EoE. Komparator i studiet er placebo i overensstemmelse med Medicinrådets protokol [15].

Der ses overvejende positive resultater med budesonid smeltetabletter på de valgte effektmål sammenlignet med komparator placebo. Nogle af forskellene er signifikante og når de fleste retningsgivende mindste klinisk relevante forskelle.

Til besvarelse af det kliniske spørgsmål 2 er hovedsagelig anvendt fase II studiet BUU-2/EEA, 2 ugers behandling, EPAR og Dellon et al (2012), 8 ugers behandling [16,2,17], hvor patientpopulationen er voksne (over 18 år) med diagnosen EoE. I begge studier indgår budesonid opløsning i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

## 4 LITTERATURSØGNING

### 4.1.1 Litteratursøgning klinisk spørgsmål 1.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor budesonid smeltetabletter (1 tablet 2 gange dagligt i 6 uger) er sammenlignet direkte med placebo.

Sekretariatet fandt en artikel, som er relevant – det pivotale fase III studie, 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 [15]

Studiet er beskrevet nærmere nedenfor i tabel 3 samt i bilag 2 tabel A2a.

Der er derfor ikke foretaget yderligere litteratursøgninger for at besvare det første kliniske spørgsmål.

### 4.1.2 Litteratursøgning klinisk spørgsmål 2

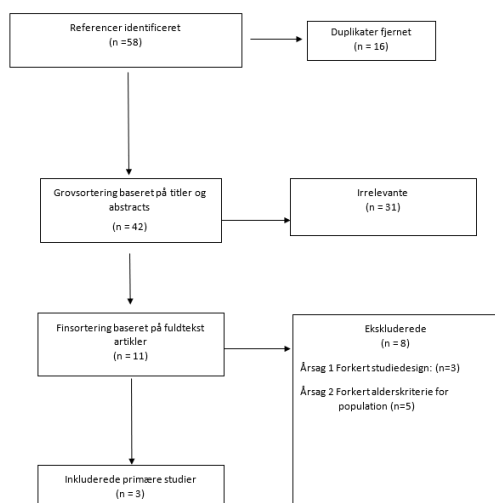
Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af flere af de definerede effektmål:

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

Vifor Pharma har foretaget en litteratursøgning for yderligere studier, der kan belyse effektmålene. Litteratursøgning er foretaget i overensstemmelse med sekretariatets søgestreng og anbefaling for udvælgelse af litteratur. Dokumentationen for søgningen, den samlede udvælgelsesproces og korte begrundelser for eksklusion af artikler fremgår af bilag 1.

Der blev identificeret 37 artikler i PubMed og 21 artikler i Cochrane Central, i alt 58 artikler.

FIGUR 1 FLOW DIAGRAM FOR LITTERATUR UDVÆLGELSE



På baggrund af litteratursøgningen blev 3 artikler udvalgt, jf. tabel 3 nedenfor.

TABEL 4 RELEVANTE STUDIER SOM INDGÅR I ANSØGNINGEN

Reference	Studienavn	NCT nummer	Dato for studie start og forventet slutdato	Relevant for klinisk spørgsmål
Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-controlled Trial. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, Arnim U, Molina-Infante J et al. Gastroenterology 2019. doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.025	Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase III Trial on the Efficacy and Tolerability of a 6-week Treatment With Budesonide Effervescent Tablets vs. Placebo for Induction of Clinico-pathological Remission in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis	NCT02434029  Fase III studie BUL-1/EEA	Studiet er afsluttet  Dato Studiestart: 11. nov. 2015  Dato Studie slut: 4. okt. 2016	Studiet er relevant for både klinisk spørgsmål 1 og 2
A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. Miehlke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, Arnim U, Bajbouj M et al. Gut 2016; 65:390-399. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308815	Double-blind, Double-dummy, Randomized, Placebo-controlled, Phase IIa Study on the Efficacy and Tolerability of a 14-day Treatment With Budesonide Effervescent Tablets vs. Viscous Budesonide Suspension vs. Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis	NCT02280616  Fase II studie BUU-2/EEA	Studiet er afsluttet  Dato for studie start: juni 2011  Dato for studie afsluttet: maj 2014	Studiet er relevant for klinisk spørgsmål 2
Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis. Dellon E S, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow CNMT et al. Gastroenterology 2012 August; 143 (2). 321-324.e.1. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.049	Topical Budesonide Treatment for Eosinophilic Esophagitis (EoE): Esophageal Medication Distribution, Treatment Response, and Effect on the Adrenal Axis.	NCT00961233	Studie er afsluttet.  Dato for studie start: okt. 2009  Dato for studie afsluttet: nov. 2011	Studiet er relevant for klinisk spørgsmål 2

## 4.2 Hovedkarakteristika for inkluderede studier

Karakteristika for de tre studier er beskrevet i bilag 2 tabel A2.1, A2.2 og A2.3 informationerne heri er hentet fra clinicaltrial.gov

### 4.2.1 Hovedkarakteristika for fase III studiet BUL-1/EEA

Ansøgningens analyser til besvarelse af det kliniske spørgsmål 1 er baseret på fase-III studiet: Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase III Trial on the Efficacy and Tolerability of a 6-week Treatment With Budesonide Effervescent Tablets vs. Placebo for Induction of Clinico-pathological Remission in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (NCT 02434029).

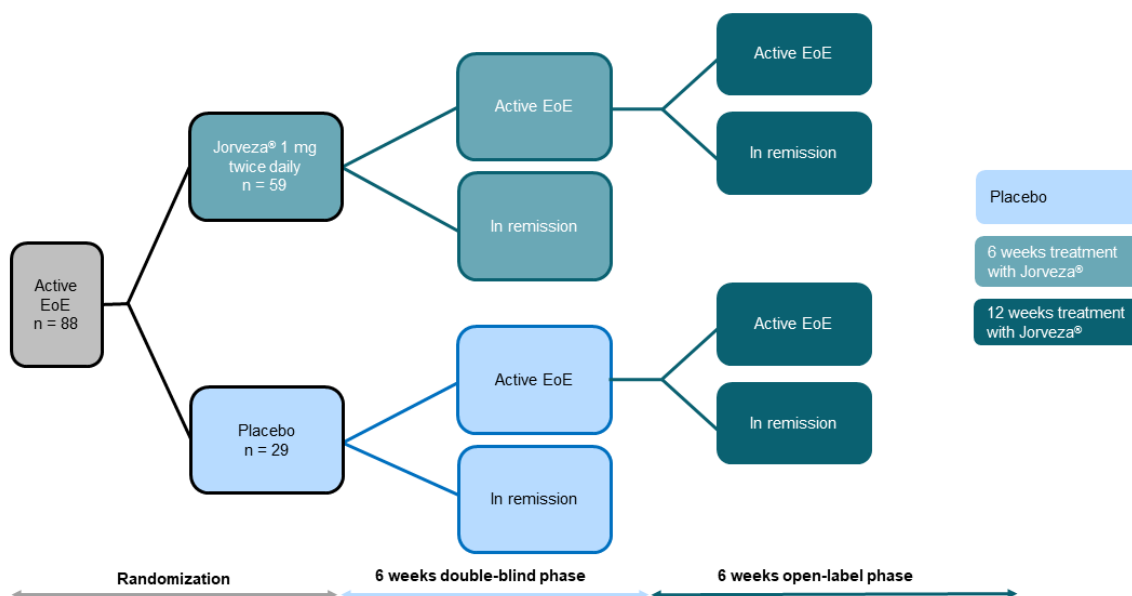
#### 4.2.1.1 Studiedesign BUL-1/EEA

Det pivotale fase III studie er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret parallelgruppe studie, som belyser effekt og sikkerhed blandt 88 voksne med aktivt EoE i Europa. Patienterne blev randomiseret til behandling med budesonid smeltetabletter 1 mg 2 gange daglig (n=59) eller til placebo smeltetabletter 2 gange daglig (n=29) i 6 uger [15].

Det primære endepunkt var fuld remission, baseret på både histologiske og kliniske faktorer defineret som henholdsvis en peak eosinofil tælling < 5 eosinofile granulocytter i et high power field(hpf) og dysfagi og odynofagi sværhedsgrad  $\leq 2$  på en skala fra 0-10 på hver af de syv dage før slutningen af den dobbeltblindede fase. Ved uge 6 var 58 % (34 ud af 59) af patienterne i behandling med budesonid i fuld remission sammenlignet med ingen patienter i placebogruppen ( $p < 0,0001$ ), jf. tabel 2 nedenfor [2,15]. Patienter fra begge grupper, som ikke opnåede fuld remission ved slutningen af den 6 ugers dobbeltblindingsfase blev tilbudt yderligere 6 ugers åben-label behandling med 1 mg budesonid to gange daglig. Efter 12 ugers behandling i alt, opnåede 84.7% (50/59) af patienterne komplet remission.

Det sekundære endepunkt var histologisk remission, som blev nået af 93% af patienterne i budesonidgruppen og af ingen af patienterne i placebogruppen ( $p < 0,0001$ ) [15].

FIGUR 2 STUDIEDESIGN FASE III STUDIET



#### Væsentligste inklusionskriterier:

- patienter 18-75 år med klinisk-histologisk aktiv EoE og
- refraktær overfor behandling med en PPI i mindste standarddoser (omeprazol 20mg/dag; pantoprazol 40 mg/dag; esomeprazol 40mg/dag; lansoprazol 30mg/dag eller rabeprazol 20mg/dag) og i mindst 4 uger
- Sværhedsgrad  $\geq 4$  points på en 0-10 numerisk skala (NRS) for enten dysfagi eller odynofagi i mindst 1 dag i ugen før randomiseringen
- Patient's global assessment (PatGA) af EoE aktiviteten skulle være  $\geq 4$  points på en 0-10 NRS.
- Histologisk aktivitet med peak eos  $\geq 65/\text{mm}^2$  hpf i mindst 1 hpf (svarende til  $\geq 20$  eos/hpf) og måles i en total på 6 hpf taget fra 6 biopsier, to fra den proximale, midterste og distale del af esophagus.



Væsentlige eksklusionskriterier:

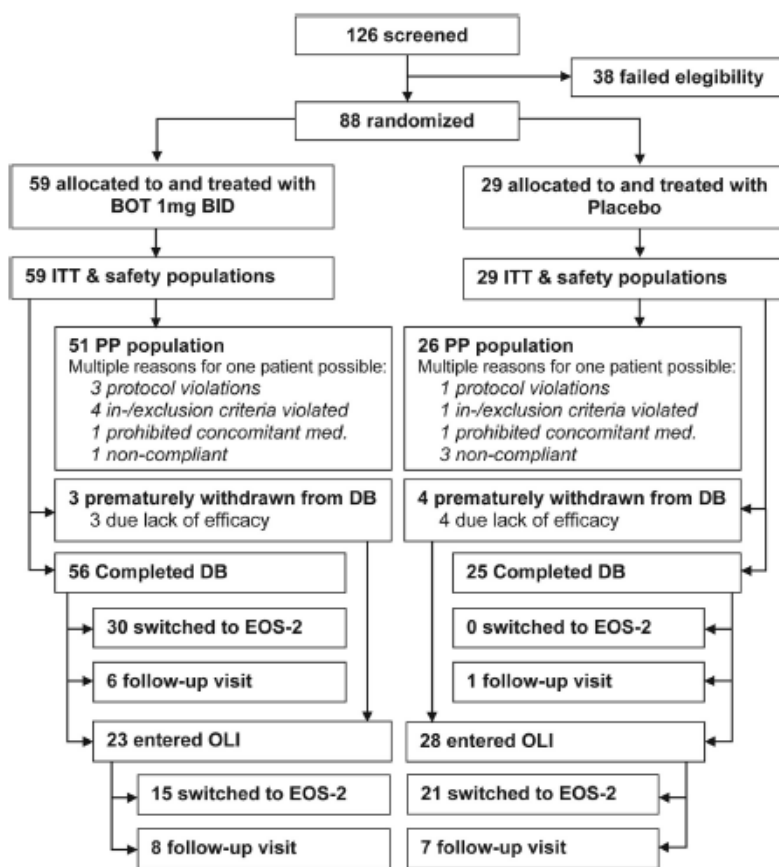
- Klinisk og endoskopisk mistanke om GERD (mindst Los Angeles klassifikation af øsofagitis grad A)
- Akalasi eller sklerodermi
- Andre årsager til esophageal eosinofili end EoE
- Behandling med systemisk glukokortikosteroider, immunsuppressiva, biologiske lægemidler indenfor 4 uger før screeningen
- Topicale glukokortikoider indenfor 2 uger før screeningen
- Påbegyndelse af diæt restriktioner indenfor 4 uger før screeningen.

Patienterne i fase 3 studiet havde alle fået stillet diagnosen EoE ved klinisk og histologisk aktiv sygdom og var alle refraktære overfor PPI behandling (tidligere behandlet med standarddosis i mindst 4 uger), som det fremgår af inklusionskriterierne var der ikke krav til tidligere diætbehandling. CHMP vurderede at patientpopulationen er relevant og svarer til patienter i klinisk praksis i dag [2].

#### 4.2.1.2 Studiepopulation BUL-1/EEA

I alt blev 126 patienter screenet, hvoraf 88 patienter opfyldte inklusionskriterierne og blev centralt randomiseret i forholdet 2:1 til henholdsvis budesonid smeltetabletter 1 mg 2 gange daglig (n=59) og placebo smeltetabletter 2 gange daglig (n=29). 82 patienter gennemførte den dobbeltblindede fase af studiet. Alle 88 patienter var evaluerbare og indgik i de primære analyser.

FIGUR 3 DIAGRAMMET VISER PATIENT FLOW



Demografi og baseline karakteristika var sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne og typisk for en voksen population med EoE, jf. tabel 5 nedenfor.

TABEL 5 DEMOGRAFI, ANAMNESTICA og BASELIN SYGDOMS KARAKTERISTIKA		
Characteristic	BOT 1 mg bid (n=59)	Placebo (n=59)
Male, n (%)	48 (81)	25 (86)
White, n (%)	59 (100)	29 (100)
Age, y, mean (SD)	37 (11.5)	37 (9.2)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	24.4 (2.9)	25.6 (4.1)
Time since first EoE symptoms, mo, mean (SD)	134 (104.6)	139 (98.8)
Time since EoE diagnosis, mo, mean (SD)	49 (44.3)	58 (49.3)
History of allergic disease, n (%)	47 (80)	23 (79)
History of having experienced, n (%)		
Dysphagia	58 (98)	29 (100)
Odynophagia	35 (59)	14 (48)
Food impaction	56 (95)	26 (90)
Frequency of dysphagia in the last week, n (%)		
Never	2 (3)	0 (0)
1-3_/wk	21 (36)	12 (41)
4-6_/wk	10(17)	2 (7)
Daily	24 (41)	13 (45)
Missing	2 (3)	2 (7)
Daily dysphagia (NRS 0-10) in the last week, mean (SD)	5.8 (2.0)	5.9 (1.7)
Weekly sum of daily dysphagia NRS (0-70), mean (95% CI)	35 (30-39)	36 (32-41)
Daily odynophagia (NRS 0-10) in the last week, mean (SD)	3.5 (2.8)	3.4 (3.2)
Weekly sum of daile odynophagia NRS (0-70), mean (95% CI)	37 (23-32)	26 (19-32)
Total weekly EEsAI-PRO (0-100), mean (SD)	54 (16)	55 (16)
Modified SHS (VAS 0-100), mean (SD)		
Symptom burden	58 (24)	55 (18)
Social function	55 (29)	46 (24)
Disease-related worry	57 (26)	52 (27)
General well-being	40 (23)	35 (29)
EoE-QoL-A questionnaire (0-4), mean (SD)		
Overall (24 items, weighted average)	2.23 (0.800)	2.30 (0.763)
Eating/diet impact (10 items, weighted average)	2.19 (1.023)	2.30 (0848)
PatGA of EoE activity (NRS 0-10), mean (SD)	5.9 (1.5)	6.0 (1.5)
PGA of EoE activity (NRS 0-10), mean (SD)	6.1 (1.3)	6.2 (1.3)
Overall peak eos/mm <sup>2</sup> hpf, median (range)	205 (56-611)	197 (99-620)
Peak eos/mm <sup>2</sup> hpf by esophageal location, median (range)		
Proximal	82 (0-568)	153 (0-603)
Mid 142	(0-504)	136 (0-620)
Distal	176 (0-611)	139 (0-527)
Localization of inflammation, n (%)		
Proximal	47 (80)	25 (86)
Mid 142	52 (88)	26 (90)
Distal	56 (95)	28 (97)

TABEL 5 FORTSAT

Characteristic	BOT 1 mg bid (n=59)	Placebo (n=29)
No. of inflamed segments, n (%)		
1 segment	6 (10)	2 (7)
2 segments	10 (17)	4 (14)
3 segments	43 (73)	23 (79)
Total modified EREFS score (0-9), mean (SD)	3.8 (1.5)	4.6 (1.3)
Subscore inflammatory signs (0-4), mean (SD)	2.7 (1.0)	3.0 (1.0)
Subscore fibrotic signs (0-4), mean (SD)	1.0 (1.0)	1.4 (0.9)
Endoscopic findings, n (%)		
Normal	0 (0)	0 (0)
Exudates	47 (80)	23 (79)
Rings	33 (56)	24 (83)
Edema	44 (75)	24 (83)
Furrows	50 (85)	29 (100)
Strictures	9 (15)	4 (14)
Crêpe paper	10 (17)	3 (10)
Endoscopist's assesment of EoE activity, n (%)		
None	1 (2)	0 (0)
Mild	9 (15)	3 (10)
Moderate	30 (51)	17 (59)
Severe	19 (32)	9 (31)
Blood, eos/mm <sup>3</sup> , mean (SD)	427 (255)	455 (256)
Failed PPI trial (either previously or during the screening phase), n (%)	56 (100)	29 (100)
Concomitant treatment with PPI, n (%)	7 (12)	3 (10)
EoE medications/interventions used in the patient's history, n (%)		
PPI	32 (54)	12 (45)
Topical budesonide	12 (20)	3 (10)
Topical fluticasone	25 (42)	14 (48)
Systemic steroids	2 (5)	0 (0)
Other (Montelukast, Singulair)	4 (7)	0 (0)
Endoscopic dilation	9 (15)	5 (17)
Elemental diet	0 (0)	0 (0)
Directed elimination diet (based on allergy test)	4 (7)	4 (14)
Non-directed elimination diet	24 (41)	10 (35)

Bid twice daily; CI, Confidence interval; n, valid number; PPI, proton pump inhibitor.

#### 4.2.2 Hovedkarakteristika for fase II studiet BUU-2/EEA

Fase II studiet: A randomised, double-blind trial comparing budesonid formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis (NCT02280616), som er et dosisrespons studie er det ene af to studier, som anvendes til besvarelse af det kliniske spørgsmål 2.

##### 4.2.2.1 Studiedesign Fase II studiet BUU-2/EEA

Fase II studiet BUU-2/EEA var et multicenter dobbeltblindet, dobbelt dummy, randomiseret placebokontrolleret dosis respons studie, som skulle vurdere effekt og tolerabilitet af en 14 dages behandling med budesonid smeltetabletter overfor viskøs suspension af budesonid eller placebo ved behandling af patienter med EoE.

77 patienter med EoE blev randomiseret til fire arme (1:1:1.1) ved hjælp af et interaktivt web responssystem:

Budesonid smeltetabletter 1 mg 2 gange daglig (BET1) (19)

Budesonid smeltetabletter 2 mg 2 gange daglig (BET2) (19)

Budesonid oral viskøs suspension 2 mg (5ml a 0,4 mg/ml) 2 gange daglig (BVS) (19), eller

Placebo (PLA) (19)

1 patient udgik efter randomisering, men før behandlingen blev påbegyndt, derfor indgår der kun 76 patienter i intention to treat populationen [16].

For at sikre dobbelt-blinding modtog alle patienter behandling med 1 smeltetablet (budesonid eller placebo) samt 5 ml oral viskøs suspension (budesonid eller placebo) 2 gange daglig. Patienterne var instrueret i at indtage studiemedicinen efter et måltid med smeltetabletten først og dernæst efter et interval af mindst 15 minutters varighed at indtage 5 ml viskøs suspension. Yderligere blev patienterne instrueret i ikke at spise, drikke eller foretage mundhygiejne i 30 minutter efter indtagelse af studiemedicinen.

Det primære endepunkt var at vurdere effekten af forskellige doser af budesonid smeltetabletter vurderet ved histologisk remission (mean < 16 eosinofiler/mm<sup>2</sup> hpf) ved slutningen af behandlingen (2 uger) og det ko-primære endepunkt var ændring i det gennemsnitlige antal af eos/mm<sup>2</sup> hpf (eosinofil load) fra baseline til slutningen af behandlingen (2 uger).

Det sekundære endepunkt var at optimere den dosis, som inducerer klinisk remission i EoE vurderet ved endoskopi score og dysfagi samt at undersøge sikkerhed og tolerabilitet vurderet ved utilsigtet hændelser og måling af serum kortisol om morgenen, QoL og patienternes præferencer med hensyn til behandling.

Væsentligste inklusionskriterier:

- Patienter (female/male) 18-75 år med en klinisk-histologisk bekræftet aktiv EoE i overensstemmelse med følgende diagnosekriterier:
  - a) kliniske symptomer på oesophageal dysfunktion (dysfagi score  $\geq 3$ ),
  - b) histologisk aktivitet med peak eos  $\geq 65/\text{mm}^2$  hpf i mindst 1 hpf (svarende til  $\geq 20$  eos/hpf), og måles i en total på 30 hpf taget fra 6 biopsier, to fra den proximale, midterste og distale del af esophagus

Væsentligste eksklusionskriterier:

- Klinisk og endoskopisk mistanke om GERD
- Akalasi eller sklerodermi
- Andre årsager til esophageal eosinofili end EoE
- Kirurgi i eller dilatation af spiserøret indenfor 8 uger før screening
- Respons på behandling med PPI i standard doser i mindst 2 uger
- Behandling med systemiske glukokortikosteroider, immunsuppresiva, biologiske lægemidler indenfor 4 uger før screening
- Behandling med topiale glukokortikoider indenfor 2 uger før screening

- Påbegyndelse af diæt restriktioner indenfor 4 uger før screening
- Mere end 3 dages behandling med lægemidler, som påvirker leverens biotransformation (CYP3A induktorer/inhibitorer).
- Enhver relevant systemisk sygdom med påvirket lever funktion, lever cirrose eller portal hypertension, påvirket nyrefunktion, cancer i anamnesen de seneste 5 år
- Øvre gastroenterestinal blødning indenfor 8 uger før screening

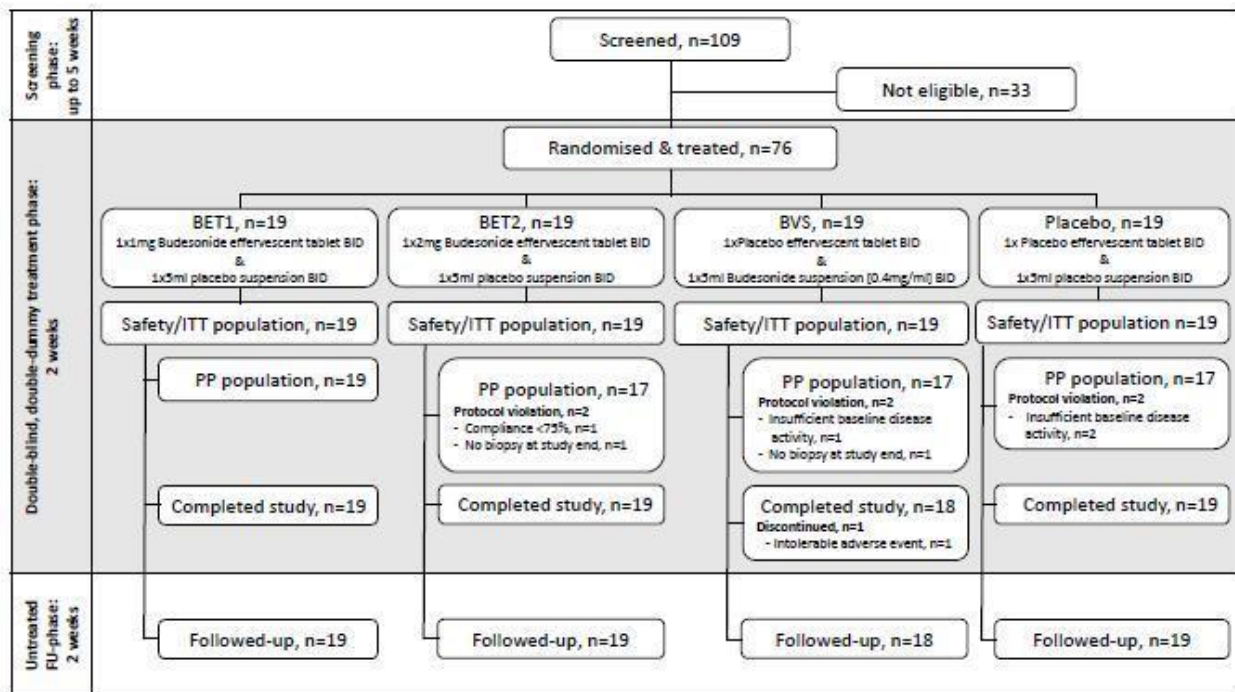
Inklusionen blev standset tidligt ved interrim analysen på grund af overvældende effekt. 76 patienter blev inkluderet i analysen efter 2 uger og indgik i den ubehandlede follow up periode [2].

Patienterne i fase 2 studiet havde alle fået stillet diagnosen EoE ved klinisk og histologisk aktiv sygdom. Som det fremgår af inklusionskriterierne var der ikke krav til tidligere diætbehandling eller PPI behandling, dog blev patienter, som responderede på 2 ugers PPI behandling ekskluderet.

#### 4.2.2.2 Studiepopulation fase II studiet, BUU-2/EEA

I alt blev 109 patienter screenet, hvor af 76 patienter opfyldte inklusionskriterierne og blev centralt randomiseret i forholdet 1:1.1.1 til henholdsvis budesonid smeltetabletter 1 mg 2 gange daglig; budesonid smeltetabletter 2 mg 2 gange daglig; budesonid viskøs suspension 5 ml (2 mg) 2 gange daglig; placebo 2 gange daglig, jf. figur 4 nedenfor [16]. 75 patienter gennemførte den dobbeltblinded fase af studiet, da en patient udgik af behandlingsarmen budesonid oral viskøs suspension tidligere pga. bivirkninger (hævelse af læber og hud exanthem). Alle 76 patienter indgik i safety analysen, mens det kun var de 75 patienter som indgik i effektanalyserne.

Figur 4 DIAGRAMMET VISER PATIENT FLOW [16,16a]



Demografi og baseline karakteristika var sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne og typisk for en voksen population med EoE, jf. tabel 6 nedenfor.

TABEL 6 DEMOGRAFI OG BASELINE KARAKTERISTIKA [16]

	All	BET1	BET2	BVS	PLA
	n=76	n=19	n=19	n=19	n=19
Male, n (%)	63 (82.9)	17 (89.5)	16 (84.2)	14 (73.7)	16 (84.2)
Age (years), mean (SD)	39.7 (13.1)	38.9 (12.6)	37.2 (13.9)	46.5 (14.1)	36.3 (9.9)
Symptom duration (years), mean (SD)	8.5 (7.9)	8.3 (7.2)	7.2 (7.2)	10.7 (9.0)	7.9 (7.5)
New EoE diagnosis, n (%)	27 (35.5)	7 (36.8)	6 (31.6)	6 (31.6)	8 (42.1)
Time since EoE diagnosis (years), mean (SD)	2.2 (3.6)	1.9 (3.4)	1.8 (2.0)	2.6 (3.3)	2.6 (5.1)
Concomitant treatment with PPI, n (%)	10 (13.2)	3 (15.8)	1 (5.3)	3 (15.8)	3 (15.8)
Concomitant allergic disease, n (%)	49 (64.5)	14 (73.7)	14 (73.7)	11 (57.9)	10 (52.6)
History of PPI, n (%)	29 (38.2)	9 (47.4)	7 (36.8)	6 (31.6)	7 (36.8)
History of topical steroids, n (%)	20 (26.3)	4 (21.1)	2 (10.5)	6 (31.6)	8 (42.3)
History of systemic steroids, n (%)	5 (6.6)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
History of endoscopic dilatation, n (%)	10 (13.2)	2 (10.5)	3 (15.8)	4 (21.1)	1 (5.3)

BET1, effervescent tablets for orodispersible use 2x1 mg/day; BET2, effervescent tablets for orodispersible use 2x2 mg/day; BVS, budesonide viscous suspension 2x5 mL (0.4 mg/mL)/day; EoE, eosinophilic oesophagitis; PLA, placebo; PPI, proton pump inhibitor.

#### 4.2.3 Hovedkarakteristika for studiet Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis

Ansøgningens analyser til besvarelse af det kliniske spørgsmål 2 er baseret på Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis (NCT00961233), som er det andet af de to studier, som anvendes til besvarelse af det kliniske spørgsmål 2.

##### 4.2.3.1 Studiedesign

Studiet er et enkelt-center, randomiseret, ikke blindet studie med to parallelle arme, der sammenligner en dosis på 1 mg budesonid 2 gange daglig i 8 uger ved behandling med inhalation, som synkes (n=13) eller viskøs opslæmning, som drikkes (n=12) til behandling af patienter med EoE, [17].

Det primære endepunkt var baseret på både histologiske og kliniske faktorer defineret som henholdsvis en peak eosinofil tælling (eos/hpf), og symptomer på dysfagi bestemt på Mayo Dysphagia Questionnaire – 30 dage (MDQ (ref. 29 og 30 i ref 17)).

Det sekundære endepunkt inkluderer: Mucosal medicin kontakttid bestemt med nuklear skintigrafi; niveau af histologisk aktivitet med esophageal biopsi: (komplet response defineres som < 1eos/hpf, næsten komplet response < 7 eos/hpf; partielt response < 15 eos/hpf og ethvert response er defineret som et fald fra baseline niveauet af eos/hpf og endoskopisk tegn på EoE.

Væsentligste inklusionskriterier:

- Patienter 18 år og ældre med klinisk og histologisk aktiv EoE ifølge 2007 guidelines.
- Symptomer på esofagal dysfunktion (alle rapporterede dysfagier) og vedvarende eos  $\geq$  15 i et hpf; vurderet efter 8 ugers behandling med PPI 2 gange dagligt
- Normale biopsier taget fra maven og duodenum, som dokumentation for at udelukke andre diagnoser

Disse inklusionskriterier opfylder også de opdaterede 2011 guidelines

Væsentlige eksklusionskriterier:

- Alder < 18 år
- Respons på behandling med PPI
- Tidligere diagnosticeret med EoE
- Tidligere behandlet med topikale steroider
- Barrett's esophagus
- Tidligere kirurgi i spiserøret
- Nuværende brug af systemiske steroider

Patienterne i studiet havde alle fået stillet diagnosen EoE ved klinisk og histologisk aktiv sygdom og var alle refraktære overfor PPI behandling i 8 uger. Som det fremgår af inklusionskriterierne var der ikke krav til tidligere diætbehandling. Som det fremgår af eksklusionskriterierne var alle patienterne ny diagnosticerede med EoE og ikke tidligere behandlet med topikale steroider [17].

#### 4.2.3.2 Studiepopulation

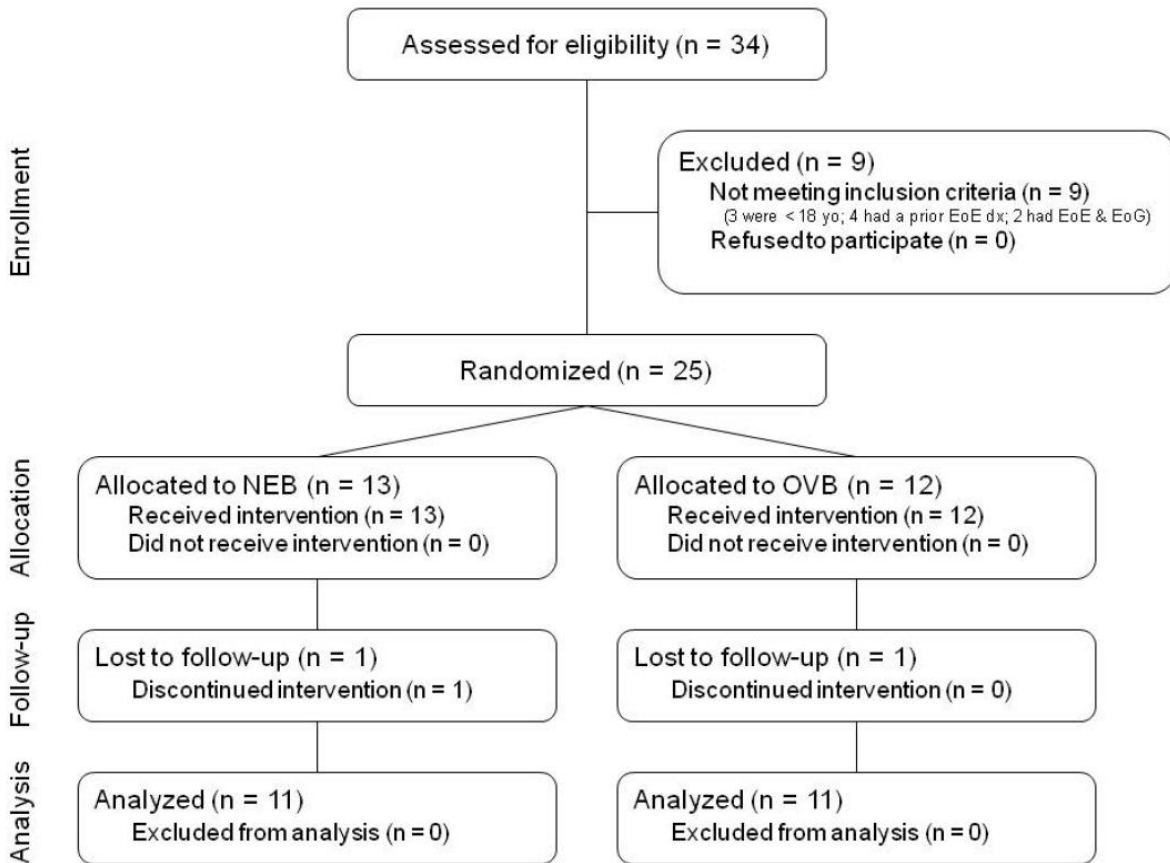
34 patienter blev screenet, hvoraf 25 opfyldte inklusionskriterierne og blev blokrandomiseret med computer genereret variable blok størrelser. Tildelingen var skjult for investigatorene og forsøgspersoner indtil interventionsgruppen blev tildelt af forskningskoordinatoren.

Patienterne modtog 1 mg budesonid to gange daglig i 8 uger i to forskellige former: forstøvet/synke (NEB) eller viskøs/synke (OVB). Patienterne var ikke blindede ved tildelingen og blev randomiseret til:

- NEB (n=13), budesonid opløsning (1mg/2 ml) blev forstøvet med et standard system (PARI nebulizer) og patienterne blev instrueret i at fortsætte med at synke forstøvningen i 5 minutter indtil dosis er udtømt.
- OVB (n=12), budesonid opløsningen (1mg/2 ml) blev mikset med 5 g sucralose (Splenda, McNeil Nutritionals, Fort Washington PA) til en viskøs opslemning og synkes.

Begge grupper blev instrueret i ikke at spise eller drikke i 60 minutter efter medicinindtagelsen. Ingen diæt eller anden behandling for EoE var tilladt i studieperioden. Behandling med PPI blev seponeret, da patienter inkluderet i studiet ikke havde symptomatisk eller histologisk respons til høje doser af PPI.

FIGUR 5 DIAGRAMMET VISER PATIENT FLOW [17,17a]



22 patienter gennemførte protokollen. I NEB gruppen afbrød 1 patient behandlingen og droppede ud og 1 patient blev tabt ved follow-up. I OVB gruppen blev 1 patient tabt ved follow up. 11 patienter i hver gruppe indgik i analysen.



TABEL 7 PATIENT KARAKTERISTIKA VED BASELINE [17, 17a]			
	NEB	OVB	p value
	(n = 13)	(n =12)	
Age (mean years $\pm$ SD)	34.9 $\pm$ 7.3	34.4 $\pm$ 7.5	0.87
Sex (n, % male)	8 (62)	7 (58)	0.87
Race (n, % white)	11 (85)	11 (92)	0.59
Highest level of education (n, %)			
Completed high school	3 (23)	2 (17)	
Some college/vocational school	1 (8)	4 (33)	
Completed college	5 (38)	5 (42)	
Graduate or professional school	4 (31)	1 (8)	
Cigarette use (n, % non-smokers)	11 (85)	11 (92)	0.59
Alcohol ude (n, % current use)	8 (62)	9 (75)	0.88
Atopic diseases (n, % self-reported)			
Asthma	3 (23)	4 (33)	0.65
Atopic dermatitis	1 (8)	1 (8)	0.95
Food allergies	2 (15)	6 (50)	0.19
Allergic rhinitis/sinusitis	10 (77)	8 (67)	0.64
Symptoms (n, % at baseline)			
Dysphagia	13 (100)	12 (100)	1.0
Heartburn/chest pain	7 (53)	4 (33)	0.41
Abdominal discomfort	6 (46)	2 (17)	0.24
IgE level (mean kU/L $\pm$ SD)	128 $\pm$ 91	284 $\pm$ 419	0.27
Peripheral eosinophil count ( $10^9$ cells/L $\pm$ SD)	0.43 $\pm$ 0.33	0.27 $\pm$ 0.13	0.16
Baseline EGD findings (n, % with findings)			
Rings	11 (85)	12 (100)	0.48
Narrowing	5 (38)	4 (33)	0.79
Stricture	6 (46)	3 (25)	0.41
Linear furrows	11 (85)	11 (92)	0.59
White plaques/exudates	5 (38)	5 (42)	0.87
Pallor/decreased vascularity	4 (31)	3 (25)	0.75
Crêpe-paper mucosa	1 (8)	1 (8)	0.95
Erosive esophagitis	0 (0)	1 (8)	0.48
Hiatal hernia	6 (46)	2 (17)	0.20
Normal endoscopy	0	0	--
Dilation performed	6 (46)	2 (17)	0.20

Demografi og baseline karakteristika var sammenlignelige på tværs af de to behandlingsgrupper, [17].

**5.1 Klinisk Spørgsmål 1**

Hvad er værdien af budesonid smeltetablet sammenlignet med placebo til behandling af patienter med EoE?

Population: Voksne patienter (over 18 år) med EoE

Intervention: Budesonid smeltetablet

Komparator: placebo

Det kliniske spørgsmål 1 vil for hvert effektmål primært blive besvaret med data og analyser fra det sammenlignede fase III studie [15].

TABEL 8 SAMMENDRAG AF RESULTATER OG ANALYSE AF FASE 3 STUDIET BUL-1/EEA [2]

Results and Analysis				
Analysis description	Primary Analysis			
Analysis population and time point description	Intent to treat ("FAS" population) 6 weeks			
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	Placebo	Budesonide 1 mg BID	
	Number of subject	29	59	
	Rate of clinico-pathological remission	0/29 (0.0%)	34/59 (57.63%)	
	Difference between proportions [95% RCI]		57.63% [38.22%; 71.97%]	
	Endpoint statistic			P=0.000002
Analysis description	Secondary analysis			
Effect estimate per comparison	Histological remission rate	Placebo	Budesonide 1 mg BID	
		0/29 (0.0%)	55/59 (93.2%)	
		P-value	<0.0001 (one sided)	
	Change in peak eos/mm <sup>2</sup> hpf from baseline	-4.3	-225.5	
		SD: 135.64	SD: 150.37	
		P-value	<0.0001 (one sided)	
	Rate of patient with a resolution of symptoms during last week	4/29 (13.8%)	35/59 (59.3%)	
		P-value	<0.0001 (one sided)	
	Rate of patients with a EEsAI-PRO score of ≤20	2/29 (6.9%)	30/59 (50.8%)	
		P-value	<0.0001 (one sided)	

I uge 6 opnåede 55 ud af 59 (93,2%) af patienterne i behandling med budesonid smeltetabletter det sekundære endepunkt histologisk remission og til sammenligning ingen i placebogruppen, jf. tabel 8 [2,15].

6- og 12 ugers behandling med budesonid smeltetabletter 1 mg 2 gange daglig var sikkert og veltolereret. 5 % af gruppen i behandling med budesonid udviklede symptomatisk, mild candida, som var let at behandle med et oralt svampemiddel [15].

På trods af den relative korte behandlingsvarighed med Jorveza i fase 3 studiet bekræfter resultaterne tidligere endoskopiske og histologiske vurderinger beskrevet i litteraturen. Som et af få studier, viser fase 3 studiet en klinisk højst relevant og overbevisende fordel i symptomforbedring. Det virker næsten selvforklarende, at dette kan tilskrives den nye formulering, som er designet og målrettet behandling af den øsofageale inflammation. Desuden har en række vurderinger af andre klinisk relevante symptomer end de primære endoskopiske og histologiske effektmål vist en høj grad af superioritet af den aktive behandling i forhold til placebo, som indikerer en klinisk relevans. På trods af den lille studiestørrelse, kunne en stor overensstemmelse mellem resultaterne fra relevante subgrupper vises, hvilket indikerer en uventet høj robusthed af resultaterne [2].

Design og hovedkarakteristika af fase III studiet er opsummeret i bilag 2 tabel A2.1 og drøftet nærmere i afsnit 4.2.1 ovenfor. Lucendo AJ et al publicerede resultaterne fra fase III studiet i Gastroenterology her i foråret 2019. Resultaterne, som besvarer det kliniske spørgsmål 1 "Hvad er værdien af budesonid smeltetablet sammenlignet med placebo til patienter med EoE?" fremgår af bilag 4 tabel A4.1 og drøftes nedenfor.

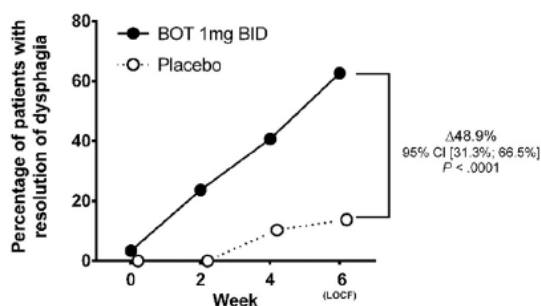
Populationen (Voksne patienter i alderen (18 til 75 år)) inkluderet i fase III studiet er sammenlignelig med populationen beskrevet i protokollen. Diagnosen for fase III studiet er baseret på klinisk-histologiske fund som er karakteristiske for aktiv EoE; tilstedeværelsen af symptomer på esofagal dysfunktion (primært dysfagi) og histologisk inflammation > 15 eos/hpf.

### 5.1.1 Kritisk effektmål: Klinisk remission

Fagudvalget har defineret klinisk remission som symptomers sværhedsgrad  $\leq 2$  point på en 0-10 NRS-skala for synkebesvær (dysfagi) på hver af de syv dage før slutningen af den 6. behandlingsuge.

I fase III studiet er en af de kliniske effektmål reduktion af dysfagi til ingen eller få gener defineret som en sværhedsgrad  $\leq 2$  point på en 0-10 NRS-skala for synkebesvær (dysfagi) på hver af de syv dage før slutningen af den 6. behandlingsuge [15].

FIGUR 6 ANDELEN AF PATIENTER, SOM OPNÅR DET KLINISKE EFFEKTMÅL REDUKTION I DYSFAGI



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.

For budesonid smeltetabletter er andelen af patienter som opnår en reduktion af dysfagi til en sværhedsgrad  $\leq 2$  point i uge 6 62,7 % (37 ud af 59) og for placebo 13,8 % (4 ud af 29) og forskellen i andelen af patienter, der oplever klinisk remission er 48,9 % point, [CI 31,3;66,5%],  $p < 0,0001$ , jf. bilag 4 og [15]. Den oplevede kliniske remission 48,9 % point er således større end 35 % point, som Fagudvalget har vurderet, er klinisk relevant.

Den relative effektforskel mellem budesonid smeltetabletter og placebo for patienter som opnår en reduktion af dysfagi til en sværhedsgrad  $\leq 2$  point i uge 6 er 4,54 [1,79;11,5],  $p$ -værdi 0,00148), jf. bilag 4 og [15].

#### 5.1.2 Kritisk effektmål: Histologisk remission

Fagudvalget har defineret effektmålet histologisk remission, som peak eosinofilyttal  $< 5$  eosinofilytter/hpf

I fase III studiet er histologisk remission vurderet ved udgangen af 6. behandlingsuge, som peak eosinofilyttal  $< 16$  eosinofilytter/mm<sup>2</sup> hpf som svarer til peak eosinofilyttal  $< 5$  eosinofilytter/hpf [15].

Fagudvalget vurderer, at en forskel mellem grupperne målt efter 6 ugers behandling, på mindst 30 % point er klinisk relevant i en sammenligning med placebo.

For budesonid smeltetabletter er andelen af patienter som opnår histologisk remission i uge 6 93,2 % (55 ud af 59) og for placebo 0 % (0 ud af 29) og forskellen i andelen af patienter, der opnår histologisk remission er 93,2 % point,  $p < 0,0001$ , jf. bilag 4 [15]. Den histologiske remission for patienter i behandling med budesonid smeltetabletter er 93,2 % point er således større end 30 % point, som Fagudvalget har vurderet, er klinisk relevant.

Den relative effektforskel mellem patienter i behandling med henholdsvis budesonid smeltetabletter og placebo og som opnår histologisk remission i uge 6 er 55,5 [3,55;867],  $p < 0,00434$ , jf. bilag 4 og [15].

#### 5.1.3 Kritisk effektmål: Livskvalitet

Fagudvalget har besluttet at vurdere Livskvalitet 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 anvender det vægtede gennemsnit til vurderingen af livskvalitet.

Livskvaliteten er i fase III studiet blandt andre skalaer vurderet ved anvendelse EoE-QoL-A Questionnaire, version 2.0

Fagudvalget anser en forskel på 0,5 målt ved standard mean difference, som mindste klinisk relevante forskel.

Patienter i behandling med budesonid smeltetabletter henholdsvis placebo havde en EoE-QoL-A baseline score på 2,2 (SD 0,8) henholdsvis 2,3 (SD 0,8) og ved slutningen af 6 ugers behandling en EoE-QoL-A score på 2,7 (SD 0,9) henholdsvis 2,6 (SD 0,7), [15, supplementary tabel 6].

For patienter i behandling med budesonid smeltetabletter er ændringen fra baseline til uge 6 i gennemsnit 0,5 (95% CI 0,33 til 0,63, p-value <0,0001) og for patienter i behandling med placebo i gennemsnit 0,2 (95% CI 0,07 to 0,42, p-value 0,093) som giver en absolut forskel på 0,24 (-0,004 to 0,476, p-value 0,0534), [15].

Omregnet til Standard Mean Difference (SMD), som Fagudvalget har valgt at anvende som udgangspunkt for den foreløbige kategorisering er forskellen beregnet til 0,45 (-0,001;0,886), jf. bilag 4a. Forskellen er således mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 efter 6 ugers behandling, men dog væsentlig større end en SMD på 0,2 svarende til en lille forskel.

I udgangspunktet må ændringen i denne score forventes at være forsinket ift. symptomerne.

Patienter, som var klinisk eller histologisk non respondere ved EoT af den dobbeltblindede fase blev tilbudt yderligere 6 ugers open label behandling med budesonid smeltetabletter 1 mg 2 gange daglig. Fra gruppen af patienter i behandling med budesonid smeltetabletter valgte 23 patienter at fortsætte behandlingen med budesonid smeltetabletter (BOT/BOT) og alle 29 patienter fra placebogruppen valgte at fortsætte (placebo/BOT, [15]).

For patienter i behandling med budesonid smeltetabletter er ændringen fra afslutning af den dobbeltblindede fase (uge 6) til afslutningen af den åbne fase (uge 12) i gennemsnit steget med yderligere 0,17 (95% CI: 0,017 til 0,324), [15, Supplementary tabel 7].

#### 5.1.4 Vigtigt effektmål: Bivirkninger

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

Der lægges vægt på om der ved brug af budesonid smeltetabletter opstår bivirkninger der ikke ses ved brug af komparator placebo henholdsvis budesonid opløsning.

Svampeinfektioner i munden, svælget og spiserøret var de hyppigst observerede bivirkninger i kliniske studier med Jorveza. I det kliniske studie BUL-1/EEA oplevede i alt 10 ud af 87 (11,5 %) patienter eksponeret for Jorveza (dobbeltblindet forlænget behandlingsfase uden blinding) tilfælde af formodede svampeinfektioner forbundet med kliniske symptomer, der alle var lette i intensitet, undtagen hos én patient, hvor der blev rapporteret en moderat intensitet. Det samlede antal infektioner (herunder dem, der blev diagnosticeret ved endoskopi og histologi uden symptomer) var 33, som optrådte hos 27 ud af 87 patienter (31 %) [1].

#### Liste over bivirkninger

Bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier med Jorveza angives i tabellen nedenfor, i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

TABEL 9 LISTE OVER BIVIRKNINGER OBSERVERET I KLINISKE STUDIER MED JORVEZA [1]

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Øsofageal candidiasis	Oral og/eller orofaryngeal candidiasis
Nervesystemet		Hovedpine
Vaskulære sygdomme		Hypertension
Mave-tarm-kanalen		Smerter i øåvre abdomen, gastroøsofageal refluxsygdom, læbeødem, kvalme, oral paræstesi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed
Undersøgelser		Nedsat kortisol i blodet

De følgende kendte bivirkninger for den terapeutiske klasse (kortikosteroider, budesonid) kunne også forekomme med budesonid smeltetabletter (hyppighed = ikke kendt).

TABEL 10 LISTE OVER KENDTE BIVIRKNINGER FOR DEN TERAPEUTISKE KLASSE (KORTIKOSTEROIDER;BUDESONID), SOM OGSÅ KUNNE FOREKOMME MED JORVEZA (HYPPIGHEDEN ER IKKE KENDT)

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger
Immunsystemet	Øget infektionsrisiko
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 inklusiv papilødem hos unge
Øjne	Glaukom, katarakt (herunder subkapsulær katarakt) sløret syn, central serøs korioretinopati (CSCR) (se også pkt. 4.4)
Vaskulære sygdomme	Æget risiko for trombose, vaskulitis (abstinenssyndrom efter langtidsterapi)
Mave-tarm-kanalen	Dyspepsi, ulcus gastroduodeni, 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 fremgår af den seneste Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) pkt. 15.3 Evaluation of Risks and new information for Jorveza i perioden 8. januar 2018 til 7 juli 2019 [18], at:

*“During the reporting interval there was no new information affecting the previous evaluation of the safety of Jorveza® of the MAH Dr. Falk Pharma GmbH.*

*No actions were required.”*

TABEL 11 LISTE OVER BIVIRKNINGER OBSERVERET I FASE III STUDIET

Variable	BOT 1 mg bid (n = 59)	Placebo (n = 29)
Any TEAE	37 (62.7)	12 (41.1)
Severe TEAE	0 (0)	1 (3.4)
Esophageal food impaction	0 (0)	1 (3.4)
TEAE related to study drug	23 (39.0)	1 (3.4)
Serious Aes	0 (0)	0 (0)
TEAE leading to withdrawal from the study	0 (0)	1 (3.4)
Esophageal food impaction severe	0 (0)	1 (3.4)
intensity requiring endoscopic		
intervention		
TEAEs by occurring in $\geq 2$ patients in any		
treatment group		
Gastrointestinal disorders	10 (16.9)	3 (10.3)
Gastroesophageal reflux disease	3 (5.1)	0 (0)
Nausea	2 (3.4)	0 (0)
Infections and infestations	21 (35.6)	6 (20.7)
Suspected local fungal infection, <sup>a</sup>	14 (23.7)	0 (0)
thereof:		
Histologically confirmed <sup>b</sup>	10 (16.9)	0 (0)
Histologically confirmed <sup>b</sup> with	8 (13.6)	0 (0)
suspected endoscopic signs		
Histologically confirmed <sup>b</sup> with	3 (5.1)	0 (0)
suspected endoscopic signs and		
clinical symptoms		
Nasopharyngitis	2 (3.4)	1 (3.4)
Pharyngitis	1 (1.7)	2 (6.9)
Investigations	5 (8.5)	0 (0)
Blood cortisol decreased	3 (5.1)	0 (0)
Nervous system disorders	5 (8.5)	1 (3.4)
Headache	4 (6.8)	1 (3.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal	2 (3.4)	2 (6.9)
disorders		
Asthma	0 (0)	2 (6.9)
Vascular disorders	3 (5.1)	0 (0)
Hypertension	2 (3.4)	0 (0)

bid, twice daily; TEAE, treatment-emergent adverse events. <sup>a</sup> Local fungal infection (included suspected cases of candida infection, esophageal candidiasis, oral candidiasis, and oropharyngeal candidiasis) was suspected and assessed as an adverse event if any of the following criteria was fulfilled: suspected clinical symptoms, suspected endoscopic findings, suspected histologic assessment in H&E-stained biopsies (even without any endoscopic signs or clinical symptoms).

<sup>b</sup> Histologically confirmed by Grocott staining



## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population: Voksne patienter (over 18 år) med EoE

Intervention: Budesonid smeltetablet 1 mg 2 gange daglig

Komparator: Budesonid opløsning 1 mg 2 gange daglig.

Det kliniske spørgsmål 2 vil for hvert effektmål primært blive besvaret med data og analyser fra det sammenlignede fase II studie, Dellon E S et al samt fase III studiet [15,16,17] og til besvarelsen vil en deskriptiv metode blive anvendt.

Dette dobbeltblindede, dobbelt dummy, randomiserede placebokontrollerede multicenter, fase II studiet sammenlignede budesonid smeltetabletter 1 mg 2 gange daglig (BET1) eller 2 mg 2 gange daglig (BET2) for orodispersible brug versus oral budesonid viskøs suspension (0,4 mg/ml) 5 ml 2 gange dagligt (BVS) eller placebo for korttids induktionsbehandling af aktiv EoE.

Efter 2 ugers behandling opnåede 100 %, 94,7 %, 94,7 %, 0 % af patienterne histologisk remission i behandlingsgrupperne BET1, BET2, BVS og placebo ( $p < 0,0001$ , med signifikant større forbedring i total endoskopisk intensitets score i de tre budesonid grupper versus placebo, [16].

Studiet blev stoppet før tid på grund af den overvældende effekt. Analysen af det kombinerede endepunkt viste følgende resultat, jf. tabel 12 og 13 nedenfor [2].

TABEL 12 HISTOLOGISK REMISSION (FINAL ANALYSE; FAS AND PP EVALUERING) [2]

		Number (%) of patients in histological remission defined as mean of $<16$ eos/mm <sup>2</sup> hpf at week 2 (LOCF)			
		BUL 1mg BID	BUL 2mg BID	BUU 2mg BID	Placebo
FAS	n (%)	19/19 (100.0%)	18/19 (94.7%)	18/19 (94.7%)	0/19 (0%)
	Diff versus-placebo	100%	94.7%	94.7%	
	[95% CI]	[64.7%; 100%]	[57.6%; 99.5%]	[57.6%; 99.5%]	
	p-value (1-sided)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
PP	n (%)	19/19 (100.0%)	17/17 (100.0%)	17/17 (100.0%)	0/17 (0%)
	Diff versus-placebo	100%	100%	100%	
	[95% CI]	[63.1%; 100%]	[61.3%; 100%]	[61.3%; 100%]	
	p-value (1-sided)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

FAS Full Analysis Set; PP Per-Protocol; LOCF Last Observation Carried Forward

TABEL 13 ÆNDRING I GENNEMSNITLIG ANTAL EOS/MM<sup>2</sup> HPF (FINAL ANALYSE) (FAS, PP)

	BUL 1mg BID	BUL 2mg BID	BUU 2mg BID	Placebo	Total
<b>FAS</b>	(n = 19)	(n = 19)	(n = 19)	(n = 19)	(n = 76)
Mean (SD)	-120 (79.3)	-128 (78.5)	-97 (124.3)	-8 (157.9)	-87 (122.8)
n	n = 19	n = 18	n = 18	n = 19	n = 74
Median	-90	-105	-43	23	-74
range	(-302.8, -22.6)	(282.7, -37.3)	(526.3, -10.3)	(-409.1, 293.2)	(-526.3, 293.2)
<b>PP</b>	(n = 19)	(n = 17)	(n = 17)	(n = 17)	(n = 70)
Mean (SD)	-120 (79.3)	-119 (70.4)	-98 (127.9)	-11 (167.0)	-88 (122.6)
n	n = 19	n = 17	n = 17	n = 17	n = 70
Median	-90	-104	-41	23	-77
range	(-302.8, -22.6)	(275, -37.3)	(526.3, -10.3)	(409.1, 293.2)	(-526.3, 293.2)

FAS Full Analysis Set; PP Per-Protocol

Alle sammenligninger gav p-værdier < 0,003 i fuld analyse sæt (FAS) populationen og < 0,007 i per protokol (PP) populationen.

Lignende resultater blev også vist for to af de sekundære endepunkter endoskopi og histologisk remission. De symptomatiske endepunkter viste generelt mere varierende resultater, der potentielt peger på for kort en behandlingstid.

Fra fase II studiet anvendes kun resultaterne fra behandling med budesonid smeltetabletter 1 mg 2 gange daglig.

Design og hovedkarakteristika af fase II studiet er opsummeret i bilag 2 tabel A2b og drøftes nærmere i afsnit 4.2.2 ovenfor. Miehlke et al publicerede resultaterne fra fase II studiet i Gut i 2016.

Populationen (voksne patienter i alderen (18-75 år) inkluderet i fase II studiet er sammenlignelig med populationen beskrevet i protokollen. Diagnosen for fase II studiet er baseret på klinisk-histologiske fund som er karakteristiske for aktiv EoE; tilstedeværelse af symptomer på esofagal dysfunktion (primært dysfagi og histologisk inflammation  $\geq 20$  eos/hpf.

Dellon et al sammenlignede i et randomiseret, åbent studie nebuliseret og viskøs topikalt budesonid 1 mg 2 gange daglig til behandling af EoE. 25 patienter blev randomiseret til enten behandling med nebuliseret budesonid som skulle synkes (NEB) eller til behandling med en oral viskøs opslemning (OVB) i 8 uger.

Den mucosale medicin kontakttid blev målt med scintigrafi og var højere for OVB gruppen end for NEB gruppen ( $p < 0,005$ ), som tyder på højere kontakttid for OVB. Højere kontakttid korrelerer med fald i eosinofil antal uafhængig af behandlingstypen ( $R = -0,67$ ;  $p = 0,001$ ), [17].

I uge 8 opnåede 7 ud af 11 (64 %) af patienterne i behandling med OVB det sekundære endepunkt fuld histologisk remission (<1 eos/hpf) og til sammenligning 3 ud af 11 (23 %) af patienterne i behandling med NEB, jf. tabel 14 nedenfor [17].

8 ud af 11 (73 %) af patienterne i behandling med OVB opnåede det sekundære endepunkt delvis histologisk remission (< 15 eos/hpf), hvor dette gjaldt 5 ud af 11 (45 %) af patienterne i behandling med NEB, jf. tabel 14 nedenfor [17].

TABEL 14 STUDIE RESULTATER [17]

	NEB (n = 11)	OVB (n = 11)	p value
<b>Primary outcomes</b>			
Overall eosinophil counts (eos/hpf = SD)			
Baseline maximum eosinophil count	101 = 85	83 ± 89	0.62
Baseline mean eosinophil count	23 ± 20	20 ± 24	0.80
Post-treatment max eosinophil count*	89 ± 84	11 ± 23	0.02
Post-treatment mean eosinophil count*	31 ± 37	3 ± 7	0.02
Maximum eosinophil counts by level (eos/hpf)			
Baseline proximal esophagus	79 ± 73	54 ± 74	0.43
Post-treatment proximal esophagus <sup>T</sup>	57 ± 78	5 ± 17	0.04
Baseline mid esophagus	41 ± 47	59 ± 98	0.62
Post-treatment mid esophagus <sup>I</sup>	55 ± 57	8 ± 22	0.02
Baseline distal esophagus	54 ± 66	53 ± 49	0.96
Post-treatment distal esophagus <sup>#</sup>	69 ± 81	11 ± 23	0.03
Symptoms (mean score ± SD)			
Baseline MDQ score	34 ± 21	25 ± 18	0.30
Post-treatment MDQ score**	10 ± 12	16 ± 17	0.31
<b>Secondary outcomes</b>			
Mucosal medication contact time (median)			
Overall esophageal area under the curve	19200	48900	0.005
Proximal esophageal AUC	7300	14400	0.14
Mid esophageal AUC	2800	7800	0.01
Distal esophageal AUC	3800	18100	0.001
AUC with a complete histologic response	61000	65000	0.76
AUC without a complete response <sup>TT</sup>	19200	34000	0.06
Histologic response (n, %)			
Complete (<1 eos/hpf)	3 (27)	7 (64)	0.09
Neur-complete (<7 eos/hpf)	4 (36)	8 (73)	0.09
Partial (<15 eos/hpf)	5 (45)	8 (73)	0.19
Any response (<baseline eos/hpf)	6 (55)	10 (91)	0.06
Post-treatment EGD findings (n, % with finding)			
Rings	10 (91)	4 (36)	0.008
Narrowing	6 (55)	2 (18)	0.08
Stricture	3 (27)	2 (18)	0.61
Linear furrows	6 (55)	4 (36)	0.39
White Plaques/exudates	3 (27)	3 (27)	1.0
Pallor/decreased vascularity	2 (18)	0	0.14
Crêpe-paper mucosa	0	0	--
Erosive esophagitis	0	0	--

Dilation performed	4 (26)	3 (27)	0.65/1.0
EGD improved (n, % global assessment)	5 (45)	10 (91)	0.02
<b>Safety outcomes</b>			
Candidal esophagitis (n, %)	1 (9)	2 (18)	0.53
Baseline adrenal insufficiency (n, %)	0	0	--
Post-treatment adrenal insufficiency (n, %)	0	0	--
Post-treatment serum budesonide detected (n, %)	0	0	--
Esophageal perforation (n, %)	0	0	--
*For max eosinophil count comparing baseline to post-treatment, p=0.79 for NEB and p=0.03 for OVB; For mean eosinophil count comparing baseline to post-treatment, p=0.71 for NEB and p=0.03 for OVB			
† Comparing baseline to post-treatment for the proximal esophagus, p=0.53 for NEB and p=0.03 for OVB			
‡ Comparing baseline to post-treatment for the mid esophagus, p=0.39 for NEB and p=0.01 for OVB			
§ Comparing baseline to post-treatment for the distal esophagus, p=0.42 for NEB and p=0.03 for OVB			
** For MDQ score comparing baseline to post-treatment, p=0.002 for NEB and p=0.04 for OVB			
†† Comparing those with a complete histologic response to those without a complete histologic response, p=0.43 for NEB and p=0.01 for OVB			

Design og hovedkarakteristika af studiet Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis er opsummeret i bilag 2 tabel A2c og drøftes nærmere i afsnit 4.2.3 ovenfor. Dellon et al publicerede resultaterne fra studiet i Gastroenterology i 2012.

Populationen (voksne patienter 18 år og ældre) inkluderes i studiet er sammenlignelig med populationen beskrevet i protokollen, dog er alle patienterne ny diagnosticerede og behandlingsnaive. Diagnosen er baseret på kliniske og histologiske fund som er karakteristiske for aktiv EoE.

Resultaterne fra de to studier fase II studiet og Dellon et al 2012, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål 2 "Hvad er værdien af budesonid smeltetablet sammenlignet med budesonid opløsning til patienter med EoE?" og fremgår af drøftelserne nedenfor.

### 5.2.1 Kritisk effektmål: Klinisk remission

Fagudvalget har defineret klinisk remission som symptomers sværhedsgrad  $\leq 2$  points på en 0-10 NRS-skala for synkebesvær (dysfagi) på hver af de syv dage før slutningen af den 6 behandlingsuge.

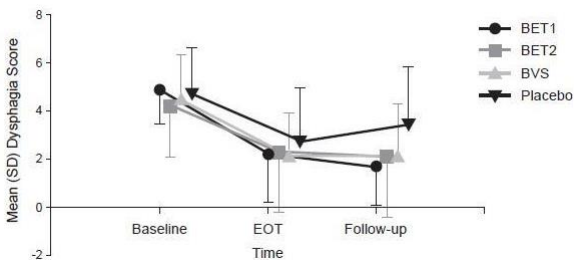
Det har ikke været muligt at finde studier, som sammenligner klinisk remission ved behandling med budesonid smeltetabletter direkte overfor budesonid opløsning i 6 uger.

Fase II studiet sammenligner de to formuleringer direkte ved slutningen af behandlingen efter 2 uger og ved 4 ugers follow up. I fase II studiet anvendes en 10 point skala til vurdering af dysfagi symptomerne. Denne skala har tidligere været anvendt af Straumann et al (2010) [19] til vurdering af dysfagi i forbindelse med EoE, men er dog ikke valideret [19]. Kort fortalt, skalaen vurderer frekvensen af dysfagi intervallet fra nul (0) til adskillige gange daglig (4) og intensiteten af dysfagien i et interval fra uhindret synkning (0) til langvarig komplet obstruktion, som kræver endoskopisk intervention (5). Total score interval fra 0 til 9. Et klinisk respons var defineret til et fald i dysfagi score på mindst 3 point sammenlignet med baseline, [16].

I fase II studiet opnåede patienterne i alle 4 arme, også i placeboarmen, et statistisk signifikant fald i dysfagi scoren. Dette er ikke forventeligt, men kan måske skyldes at patienterne i placeboarmen ved

baseline havde en mindre score for fixed rings, som kunne have påvirket symptom respons for placebo. Bemærk, at et vedvarende respons kun blev observeret i grupperne behandlet med budesonid [16].

FIGUR 7 GENNEMSNITLIG SCORE FOR DYSFAGI [16]



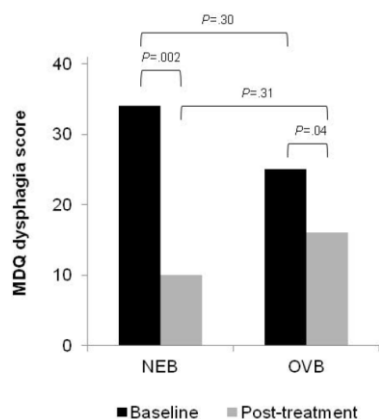
I studiet Dollon et al 2012 blev patienter i den ene arm behandlet med budesonid viskøs opløsning (OVB) 1 mg 2 gange daglig i 8 uger. Det ene primære endepunkt var klinisk remission i dysfagi målt med Mayo Dysphagia Questionnaire-30 Day (MDQ) [20] efter 8 uger behandling.

Mayo Dysphagia Questionnaire-30 Day (MDQ) er et redskab til at vurdere esofagal dysfagi inden for de seneste 30 dage. McElhiney et al har i artiklen The Mayo Dysphagia Questionnaire-30: Documentation of Reliability and Validity of a Tool for Interventional Trials in Adults with Esophageal Disease beskrevet MDQ nærmere, [20].

Symptomerne forbedres i begge grupper, jf. figur 8 nedenfor [17] Der var dårlig korrelation mellem symptomerne og de histologiske/ endoskopiske fund, [17].

Forfatterne anfører at en af årsagerne til manglende korrelation mellem symptomer og de histologiske/ endoskopiske fund, kan være at de anvendte skalaer til vurdering af EoE, også den her anvendte skala MDQ, savner validering, [17].

FIGUR 8 PRIMÆRE ENDPOINT FORBEDRING I DYSFAGI [17]



Fagudvalget vurderer at en forskel i andelen af patienter, der oplever klinisk remission målt ved uge 6 mellem grupperne på  $\geq 10\%$  er klinisk relevant ved en sammenligning med budesonid opløsning.

### 5.2.2 Kritisk effektmål: Histologisk remission

Fagudvalget har defineret effektmålet histologisk remission, som peak eosinofilytetal < 5 eosinofilytter/hpf.

I fase II studiet er histologisk remission vurderet ved udgangen af 2. behandlingsuge, som peak eosinofilytetal < 16 eosinofilytter/mm<sup>2</sup> hpf svarer til peak eosinofilytetal < 5 eosinofilytter/hpf [16].

Fagudvalget vurderer at en forskel mellem grupperne målt efter 6 ugers behandling, på ≥ 10 % points er klinisk relevant i sammenligning med budesonid opløsning.

For budesonid smeltetabletter er andelen af patienter som opnår en histologisk remission i uge 2 100 % (19 ud af 19) og for budesonid opløsning 94,7 % (18 ud af 19) og forskellen i andelen af patienter, der opnår histologisk remission er således 5,3 % point, [16].

For budesonid smeltetabletter er andelen af patienter, som opnår en histologisk remission målt i uge 6 93,2 % (55 ud af 59) [15] og for budesonid opløsning er andelen af patienter, som opnår en histologisk remission målt ved udgangen af uge 8 73 % (8 ud af 11) [16]. Forskellen i andelen af patienter, der opnår histologisk remission med henholdsvis 6 ugers behandling med budesonid smeltetabletter og 8 ugers behandling med budesonid opløsning er således 20,2 % point, jf. tabellen nedenfor.

TABEL 15 Histologisk remission peak eosinofilyttælling < 5 eos/hpf ~ < 16 eos/mm<sup>2</sup>

Studie	Intervention	Behandlingstid	N	n	Andel %	forskel
Fase II [16]	Budesonid smeltetabletter	2 uger	19	19	100	
Fase II [16]	Budesonid viskøs suspension (BVS)	2 uger	19	18	94,7	5,3 % point*1
Fase III [15]	Budesonid smeltetabletter	6 uger	59	55	93,2	
Dellon [17]	Budesonid viskøs opløsning	8 uger	11	8	73	20,2 % point*2

\*1 Både budesonid smeltetablet armen og budesonid viskøs opløsning armen er fra fase II studie [16].

\*2 Budesonid smeltetablet armen er fra fase III studiet [15] og Budesonid viskøs opløsning armen er fra Dellon et al studiet [17]

### 5.2.3 Kritisk effektmål Livskvalitet

Fagudvalget har besluttet at vurdere Livskvalitet ved hjælp af det validerede spørgeskema "the Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A) Questionnaire" version 2.

Fagudvalget anser en forskel på 0,5 målt ved standard mean difference, som mindste klinisk relevant forskel.

Hverken i fase II studiet eller Dellon et al er livskvalitet vurderet ved hjælp af EoE-QoL-A Questionnaire.

En del af det sekundære endepunkt i fase II studiet var patienternes præference for lægemiddel formuleringen, som i et vist omfang kan være udtryk for patienternes velbefindende med lægemidlet. Præferencen var klart i smeltetablettens favør: 80 % af patienterne foretrak smeltetabletten, 17 % foretrak den viskøse væske og 3 % tog ikke stilling til formuleringen, [16].

I praksis er det svært at anvende budesonid opløsning, idet tilberedningen af opløsningen kræver flere trin, og kompleksiteten i proceduren fremgår af nedenstående hjemmeside, hvor der er en vejledning i at blande budesonid med flere forskellige opløsninger:

<https://www.nationaljewish.org/conditions/eosinophilic-esophagitis/treatment/treatment-of-oe-with-oral-viscous-budesonide>

I daglig praksis hvor patienterne selv blander budesonid opløsning er det nærliggende at antage, at dosis varierer fra gang til gang, da patienterne skal tage 1 milligram budesonid ud af en spray eller kapsler, som jo ikke er beregnet til at opslæmmes i en væske. Dette compliance problem må antages at være større end når patienterne deltager i et klinisk studie og får udleveret lægemidlet i de korrekte doser.

#### 5.2.4 Vigtigt effektmål: Bivirkninger

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

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

Dellon et al 2012: Budesonid var veltolereret. Tre patienter (14 %) havde mistanke om asymptomatisk lokal svampeinfektion i spiserøret ved post behandling endoskopi. En patient udgik på grund af epistaxis (næseblødning). Ingen andre lokale bivirkninger eller utilsigtede hændelser blev rapporteret [17].

På linje hermed blev der ikke i fase II studiet rapporteret alvorlige adverse events. Der var rapporteret lokal svampeinfektion hos 2 patienter i hver af de budesonid behandlede grupper, svarende til 10,5 %, [16].

For gennemgang af bivirkningsprofilerne i øvrigt henvises pkt. 5.1.4 bivirkninger under besvarelsen af det første kliniske spørgsmål.

## 6 ANDRE OVERVEJELSER

I besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 fremgår det, at der er betydelig gevinst ved behandling med Jorveza i forhold til placebo for de af faggruppen angivet effektmål. Dog gælder dette kun tilnærmelsesvis for effektmålet "Livskvalitet", hvor der ikke opnås en forskel, som faggruppen definerer som relevant, men som dog stadig er statistisk signifikant. Grunden til at symptomlindring ikke er tættere knyttet til forbedring i livskvalitet er uklar. Eftersom forskellen i scoren stiger fra 0.24 til 0.41 efter yderligere 6 uger i den behandlede gruppe, er en del af forklaring formentlig, at der er en vis forsinkelse fra symptomerne aftager til, at den nye tilstand forplanter sig i patienten's livskvalitet.

Besvarelsen af klinisk spørgsmål 2 var mindre entydig primært grundet den lille mængde studiedata på området. Overordnet set er det værd at fremhæve to forhold:

1. Når det gælder effekt på histologisk og endoskopisk remission er der ingen forskel efter 2 ugers behandling med henh. budesonid smeltetabletter og budesonid viskøs suspension. Det er værd at bemærke, at på trods af den ligeværdige effekt foretrak 80% af patienterne smeltetabletterne fremfor opløsningen.

2. Behandling med budesonid viskøs suspension gav en betydelig reduktion (85%) i eosinofiler/hpf efter otte uger [17]. En effekt hvis størrelsesorden var den forstøvet/synke form overlegen og som lå fint i tråd med data fra Miehle ovenfor [16].

Begge resultater blev opnået med en budesonid viskøs suspension, som var fremstillet under kontrollerede betingelser og resultaterne er derfor ikke nødvendigvis sammenlignelige med forhold hvor patienten selv skal varetage opløsning og sammenblanding med fortykningsmiddel. I sidstnævnte tilfælde er det nærliggende at tro, at der vil være en ikke uvæsentlig variation i eksponeringen til lægemidlet som vil afspejles i den kliniske effekt.



## 7 REFERENCER

1. European Medicines Agency (EMA), Produktresumé Jorveza, senest opdateret 16/07/2019
2. European Medicines Agency (EMA) Assessment Report Jorveza, EMA/774645/2017, 09/11/ 2017
3. European Medicines Agency (EMA) Orphan Maintenance Assessment Report Jorveza, EMA/1001/2018, 18/01/2018
4. European Medicines Agency (EMA) All Authorised Presentations Jorveza 18/01/2018
5. European Medicines Agency (EMA) procedural steps taken and scientific information after authorization
6. Udleveringsbestemmelse Markedsføringstilladelse I DK
7. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) Guideline for diagnostik og behandling af eosinofil øsofagiti hos voksne. Maj 2019
8. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993Jan ; 38(1): 109-16
9. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1022-23
10. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, Armin U, Bredenoord AJ, Bussmann C et al. Guideline on eosinophilic esophagitis evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*, 2017, Vol. 5(3) 335-358.
11. Krarup AL, Vyberg M et Ejstrud P. Eosinofil øsofagitis hos voksne. *Ugeskr Læger* 2014; 176: V12130723
12. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM et Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 3-15
13. Navarro P, Arias A, Arias-González L, Laserna-Mendieta E J, Ruiz-Ponce M, Lucendo A L. 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: 1116-1125
14. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic in adults: The population-based Kalixanda study. *Gut*. 2007; 56(5): 615-20
15. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, 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. doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.025
16. Miehlke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, 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; 65:390-399. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308815
17. Dellon E S, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow CNMT et al. Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2012 August: 143 (2). 321-324.e.1. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.049
18. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report Budesonide ATC kode A07EA06, Period covered: 8. January 2019 – 7. July 2019
19. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer, M et al. Budesonide is Effective in Adolescent and Adult Patients With Active Eosinophelic Esophagitis. *Gastroenterology* 2010; 139:1526-1537.
20. McElhiney J, Lohse M R, Arora A S, Peloquin J M, Geno D M, Kuntz M M 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) 25:221-230. DOI 10.1007/s00455-009-9246-8

## 8 BILAG

### 1. Litteratursøgning

#### 2. Main characteristics of included studies

Tabel A2.1 Fase III studiet, <https://clinicaltrials.gov/>

Tabel A2.2 Fase II studiet, <https://clinicaltrials.gov/>

Tabel A2.3 Dellon et al 2012, <https://clinicaltrials.gov/>

#### 3. Results per study

Tabel A3.1 Fase II studiet

Tabel A3.2 Dellon et al

#### 4. Tabel 4A.1 Resultater pr. PICO Klinisk spørgsmål 1: Hvad er værdien af budesonid Smeltetablet sammenlignet med placebo til patienter med EoE

## Bilag 1 – Litteratursøgning

### Søgedokumentation

Søgt 21.11.2019

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

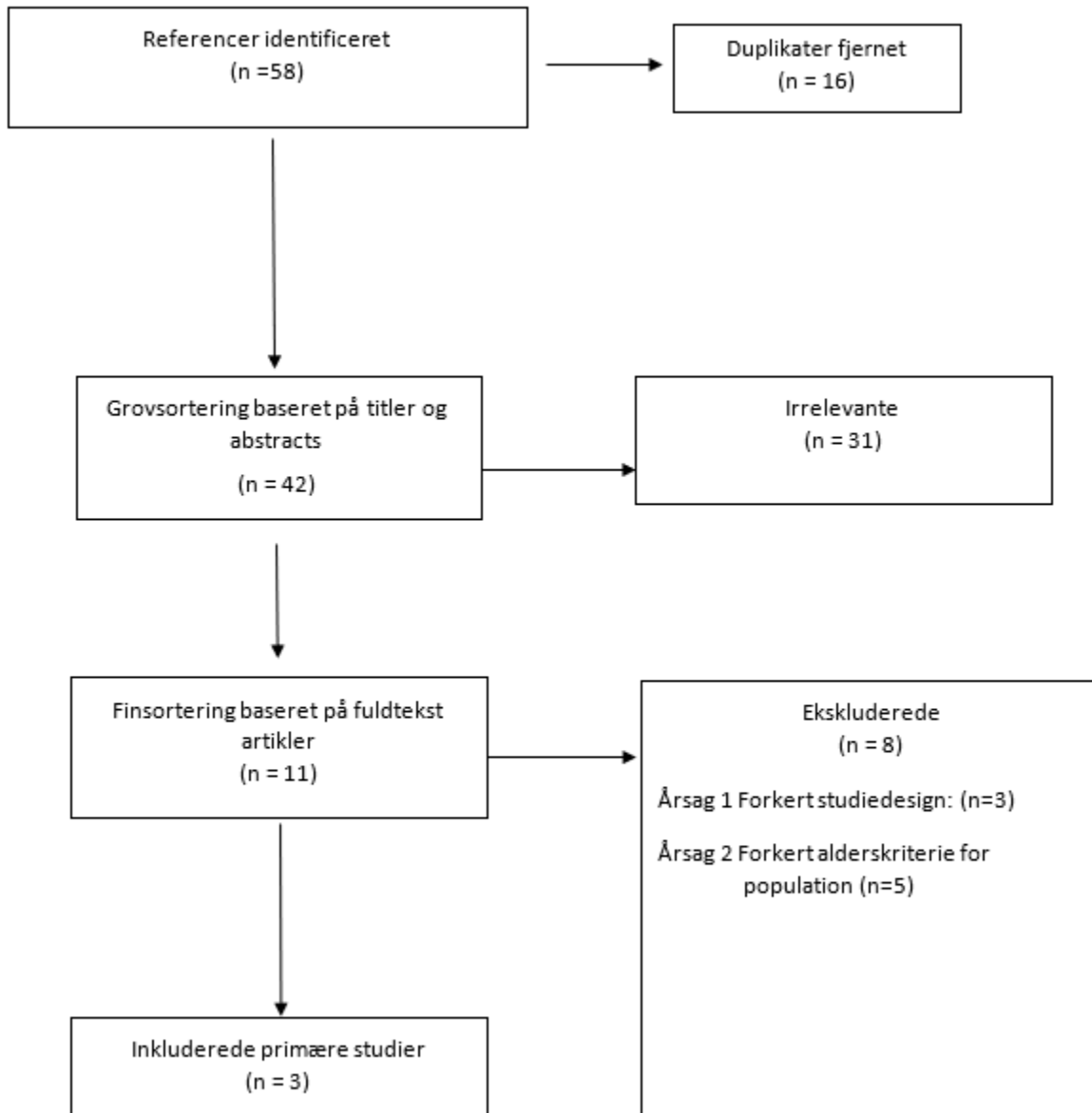
1	Eosinophilic esophagitis[mh]	1484
#2	eosinophilic esophagitis[tiab] OR eosinophilic oesophagitis[tiab] OR EoE[tiab]	2781
#3	#1 OR #2	2914
#4	Budesonide[mh]	4394
#5	budesonid*[tiab]	5157
#6	#4 OR #5	6081
#7	Suspensions[mh]	7613
#8	oral[tiab] OR solution*[tiab] OR suspension*[tiab] OR slurry[tiab] OR slurries[tiab] OR liquid[tiab] OR aqueous[tiab] OR gel[tiab] OR viscous[tiab]	1959869
#9	#7 OR #8	1961499
#10	#3 AND #6 AND #9	57
#11	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]	5942666
#12	#10 NOT #11	37

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

- #1 MeSH descriptor: [Eosinophilic Esophagitis] explode all trees 64
- #2 (eosinophilic NEXT (esophagitis OR oesophagitis)):ti,ab,kw OR EoE:ti,ab 242
- #3 #1 OR #2 242
- #4 MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees 1704
- #5 budesonide:ti,ab,kw 4478
- #6 #4 OR #5 4478
- #7 MeSH descriptor: [Suspensions] explode all trees 371
- #8 (oral OR solution\* OR suspension\* OR slurry OR slurries OR liquid OR aqueous OR gel OR viscous):ti,ab,kw 224630
- #9 #7 OR #8 224630
- #10 #3 AND #6 AND #9 49
- #11 ("conference abstract" OR review):pt 180209
- #12 NCT\*:au 145578

#13 ("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so 275250  
#14 #11 OR #12 OR #13 455558  
#15 #10 NOT #14 21

## Flowcharge



### Årsag til at ekskluderer artikler ved fuldtekst læsning

ID nummer 9

Dellon, E. S.; Woosley, J. T.; Arrington, A.; McGee, S. J.; Covington, J.; Moist, S. E. et al:  
Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation  
Phase of a Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. Clinical gastroenterology and hepatology  
2019;Sep 6 [Epub]

*Referencen ekskluderes fordi kravet om randomiseret, kontrolleret studie ikke er opfyldt idet artiklen  
omhandler den observationelle fase, som opfølgning på et randomiseret dobbeltblindet studie.*

ID nummer 11

Dellon, E. S.; Woosley, J. T.; Arrington, A.; McGee, S. J.; Covington, J.; Moist, S. E. et al:  
Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized  
Controlled Trial. Gastroenterology 2019;157(1):65-73.e5

*Referencen ekskluderes fordi studiet inkluderer patienter i alderen 16 til 80 år og opfylder dermed ikke  
alderskriteriet for studiepopulationen, som er voksne patienter (over 18 år).*

ID nummer 17

Francis, D. L.; Foxx-Orenstein, A.; Arora, A. S.; Smyrk, T. C.; Jensen, K.; Nord, S. L. et al.:  
Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with  
eosinophilic oesophagitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics Jan 2012;35(2):300-307

*Referencen ekskluderes fordi studiet er et prospektivt studie og formålet med studiet var at vurdere om  
ambulatorie pH monitorering er en pålidelig prædiktør for behandling af patienter med EoE*

ID nummer 21

Hirano, I.; Dellon, E. S.; Collins, M. H.; Williams, J.; Lan, L.; Katzka, D. A. et al:  
Clinical Features at Baseline Cannot Predict Symptom Response to Placebo in Patients with Eosinophilic  
Esophagitis. Clinical gastroenterology and hepatology Sep 2019;17(10):2126-2128.e1

*Referencen ekskluderes fordi studiet inkluderer patienter i alderen 11 til 40 år og opfylder dermed ikke  
alderskriteriet for studiepopulationen, som er voksne patienter (over 18 år).*

ID nummer 31

Philpott, H.; Nandurkar, S.; Royce, S. G.; Thien, F.; Gibson, P. R.:  
A prospective open clinical trial of a proton pump inhibitor, elimination diet and/or budesonide for  
eosinophilic oesophagitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics May 2016;43(9):985-993

*Referencen ekskluderes fordi studiet ikke er randomiseret, patienterne vælger selv om de vil have  
eliminations diæt og PPI behandling eller behandling med budesonid.*

ID nummer 33

Reed, C. C.; Fan, C.; Koutlas, N.; Stefanadis, Z.; Eluri, S.; Shaheen, N. J. et al:  
Compounded Oral Viscous Budesonide is Effective and Provides a Durable Response in Eosinophilic  
Esophagitis. HSOA journal of gastroenterology & hepatology research 2018;7(1):2509-2515

*Referencen ekskluderes fordi studiet inkluderer 9 patienter, som er yngre end 18 år og opfylder dermed ikke alderskriteriet for studiepopulationen, som er voksne patienter (over 18 år).*

ID nummer 37

Straumann, A.; Conus, S.; Degen, L.; Felder, S.; Kummer, M.; Engel, H. et al:  
Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis.  
Gastroenterology Nov 2010;139(5):1526-1537.e1

*Referencen ekskluderes fordi studiet inkluderer patienter i alderen 14 år og ældre og opfylder dermed ikke alderskriteriet for studiepopulationen, som er voksne patienter (over 18 år).*

ID nummer 42

Straumann, A.; Conus, S.; Degen, L.; Frei, C.; Bussmann, C.; Beglinger, C. et al:  
Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis 2011;9(5):400-409.e1

*Referencen ekskluderes fordi studiet inkluderer patienter i alderen 14 år og ældre og opfylder dermed ikke alderskriteriet for studiepopulationen, som er voksne patienter (over 18 år).*

## Bilag 2 Main characteristics of included studies

### Study characteristics

Table A2.1 Main study characteristics Fase III studiet

Trial name	<i>Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase III Trial on the Efficacy and Tolerability of a 6-week Treatment With Budesonide Effervescent Tablets vs. Placebo for Induction of Clinico-pathological Remission in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis.</i>
NCT number	<i>NCT02434029</i>
Objective	<i>The purpose of this study is to prove the superiority of a 6-weeks treatment with budesonide effervescent tablets versus placebo for the induction of clinico-pathological remission in patients with acute eosinophilic esophagitis.</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. Lucendo AJ1, Miehlke S2, Schlag C3, Vieth M4, von Arnim U5, Molina-Infante J6, Hartmann D7, Bredenoord AJ8, Ciriza de Los Rios C9, Schubert S10, Brückner S11, Madisch A12, Hayat J13, Tack J14, Attwood S15, Mueller R16, Greinwald R16, Schoepfer A17, Straumann A18; International EOS-1 Study Group. Gastroenterology. 2019 Jul;157(1):74-86.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.025. Epub 2019 Mar 26.</i>
Study type and design	<i>This study was an interventional, randomized, double-blind (DB), placebocontrolled, parallel group, phase 3 study comparing the efficacy and tolerability of 6 weeks of treatment with Intervention (budesonide 1 mg twice daily) vs comparator (Placebo orodispersible tablet twice daily) in adult patients with active EoE.</i>
Follow-up time	<i>E.g.: median follow-up of 7.3 months (range 0.5–16.5)</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<i>Ages Eligible for Study: 18 Years to 75 Years (Adult, Older Adult) Sexes Eligible for Study: All Accepts Healthy Volunteers: No  Inclusion Criteria: •Signed informed consent, •Male or female patients, 18 to 75 years of age,</i>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Confirmed clinico-pathological diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE) according to established diagnostic criteria</i></li> <li>• <i>Active symptomatic and histological EoE,</i></li> <li>• <i>A documented trial with proton pump inhibitors (PPIs) in order to rule out PPI-responsive esophageal eosinophilia,</i></li> <li>• <i>Negative pregnancy test in females of childbearing potential at baseline visit.</i></li> </ul> <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clinical and endoscopic signs of gastroesophageal reflux disease (GERD),</i></li> <li>• <i>History of abnormal results in case of an optionally performed pH-monitoring of the distal esophagus,</i></li> <li>• <i>Patients with PPI-responsive esophageal eosinophilia</i></li> <li>• <i>Achalasia, scleroderma esophagus, or systemic sclerosis,</i></li> <li>• <i>Other clinically evident causes than EoE for esophageal eosinophilia,</i></li> <li>• <i>Any concomitant esophageal disease and relevant gastro-intestinal disease (celiac disease, inflammatory bowel disease, oropharyngeal or esophageal bacterial, viral, or fungal infection [candida esophagitis]),</i></li> <li>• <i>Any relevant systemic disease (e.g., AIDS, active tuberculosis),</i></li> <li>• <i>If careful medical monitoring is not ensured: cardiovascular disease, diabetes mellitus, osteoporosis, active peptic ulcer disease, glaucoma, cataract, or infection,</i></li> <li>• <i>Liver cirrhosis or portal hypertension,</i></li> <li>• <i>History of cancer in the last five years,</i></li> <li>• <i>History of esophageal surgery at any time or of esophageal dilation procedures within the last 8 weeks prior to screening visit,</i></li> <li>• <i>Upper gastrointestinal bleeding within 8 weeks prior to screening visit,</i></li> <li>• <i>Existing or intended pregnancy or breast-feeding.</i></li> </ul>
Intervention	<p><i>Arm:</i></p> <p><i>Experimental: Budesonide</i></p> <p><i>Budesonide 1mg orodispersible tablet twice daily</i></p> <p><i>Placebo Comparator: Placebo</i></p> <p><i>Placebo orodispersible tablet twice daily</i></p>



	<p><i>Intervention/treatment:</i></p> <p><i>Drug: Budesonide 1mg orodispersible tablet twice daily</i></p> <p><i>Drug: Placebo orodispersible tablet twice daily</i></p>
Baseline characteristics	<i>Not yet published.</i>
Primary and secondary endpoints	<p><i>Primary Outcome Measures:</i></p> <p><i>1. Rate of clinico-pathological remission [ Time Frame: 6 weeks ]</i></p> <p><i>Secondary Outcome Measures:</i></p> <p><i>1. Rate of patients with histological remission [ Time Frame: 6 weeks ]</i></p> <p><i>2. Rate of patients with resolutions of symptoms measured by numerical rating score of symptoms [ Time Frame: week 6 ]</i></p>
Method of analysis	<p><i>Assuming remission rates of 10% and 50% under placebo and BOT, respectively, simulations with ADDPLAN 6 (licensed by ADDPLAN, Inc, an ICON Clinical Research, LLC company) showed that a total of 81 full analysis set (FAS) patients (2:1 randomization) were needed to detect this difference of 40% in true remission rates using Fisher's exact test (1-sided <math>\alpha = .025</math>) with a statistical power of at least 90%. This sample size was increased to account for 10% of randomized patients who did not take at least 1 dose of the study drug.</i></p> <p><i>For the primary end point, proportions of patients with clinico-histologic remission at week 6 with last observation carried forward were compared between treatment groups using 1-sided Fisher's exact test. Efficacy significance testing continued in hierarchical fashion for the a priori-ordered key secondary end points. Once a 1-sided non-significant P value (<math>&gt; .025</math>) occurred, subsequent significance tests were considered exploratory. Dichotomous key secondary end points were analyzed using Fisher's exact test. Change in the peak eos/mm<sup>2</sup> hpf was analyzed by fitting a linear least squares model with treatment effect and baseline value as covariate.</i></p> <p><i>Exploratory comparisons of further end points between treatment groups or between baseline and end of treatment were performed using 2-sided t tests or Wilcoxon rank sum tests, as appropriate, in case of continuous data. Two-sided Fisher's exact test was applied to dichotomous data. Descriptive statistics were used to summarize data, including incidences of adverse events. Analyses were performed using SAS, version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) and ADDPLAN, version 6.1.1 and according to the intention-to-treat principle. Missing data at week 6 were replaced using the last observation carried forward method.</i></p>
Subgroup analyses	<i>NA</i>

Table A2.2 Main study characteristics Fase II studiet

Trial name	<i>Double-blind, Double-dummy, Randomized, Placebo-controlled, Phase IIa Study on the Efficacy and Tolerability of a 14-day Treatment With Budesonide Effervescent Tablets vs. Viscous Budesonide Suspension vs. Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis</i>
NCT number	NCT02280616
Objective	<i>The purpose of this study is to assess the efficacy of a low and high dose of a budesonide effervescent tablet and oral viscous budesonide suspension vs. placebo for the induction treatment of active eosinophilic esophagitis.</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Miehlke S, Hruz P, Vieth M, Busmann C, von Arnim U, Bajbouj M, Schlag C, Madisch A, Fibbe C, Wittenburg H, Allescher HD, Reinshagen M, Schubert S, Tack J, Müller M, Krummenerl P, Arts J, Mueller R, Dilger K, Greinwald R, Straumann A. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. Gut. 2016 Mar;65(3):390-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308815. Epub 2015 Mar 19.</i>
Study type and design	<i>Study type: Interventional (Clinical Trial) Intervention model: Parallel assignment Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) Primary purpose: Treatment</i>
Follow-up time	<i>2 weeks</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Major Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Signed informed consent</li> <li>•Male or female patients, 18 to 75 years of age</li> <li>•Confirmed clinicopathological diagnosis of EoE according to established diagnostic criteria: (A) Clinical symptoms of esophageal dysfunction (B) Peak eosinophils <math>\geq 15</math> in at least 1 high-power field (hpf)</li> </ul> <p><i>- Active symptomatic and histological EoE at baseline</i></p> <p><i>Major Exclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Clinically and endoscopically suspicion for gastroesophageal reflux disease, achalasia, or sklerodermia</li> <li>•Gastroesophageal reflux disease and PPI-responsive esophageal eosinophilia</li> <li>•Other clinical evident causes than EoE for esophageal eosinophilia</li> <li>•Any concomitant esophageal disease and relevant gastro-intestinal disease (celiac disease, inflammatory bowel disease, oropharyngeal or esophageal bacterial, viral, or fungal infection)</li> <li>•Any relevant systemic disease (e.g., AIDS, active tuberculosis)</li> <li>•Abnormal hepatic function at screening visit, liver cirrhosis, or portal hypertension</li> <li>•Abnormal renal function at screening</li> <li>•History of cancer in the last five years (except for non-metastatic cancers, e.g., basalioma)</li> <li>•History of esophageal surgery at any time or of esophageal dilation procedures within the last 8 weeks prior to screening visit</li> <li>•Upper gastrointestinal bleeding within 8 weeks prior to screening visit</li> <li>•Concomitant, or within the 4 weeks prior to screening visit, treatment with systemic therapies for any reason that may affect assessment of primary and secondary endpoints, i.e., systemic glucocorticoids, histamine antagonists, mast cell stabilizers, leukotriene receptor antagonists, biologics, or immunosuppressants</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Concomitant, or within the 2 weeks prior to screening visit, treatment with topical therapies for any reason that may affect assessment of primary and secondary endpoints, i.e., topical glucocorticoids or inhaled sodium cromoglycate</li> <li>•Installation of dietary restrictions within 4 weeks prior to screening visit or during treatment</li> <li>•Intake of grapefruit containing food or beverages during the treatment with study medication</li> <li>•Known intolerance/hypersensitivity to study drug</li> <li>•Existing or intended pregnancy or breast-feeding</li> </ul>																																																																																																																																																																		
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: low dose budesonide tablet 1mg budesonide tablet twice daily AND 5ml placebo suspension twice daily Other Name: BET 1mg BID</li> <li>•Drug: high dose budesonide tablet 2mg budesonide tablet twice daily AND 5ml placebo suspension twice daily Other Name: BET 2mg BID</li> <li>•Drug: high dose budesonide suspension placebo tablet twice daily AND 5ml [0.4mg budesonide/ml] suspension twice daily Other Name: BVS 2mg BID</li> <li>•Drug: Placebo placebo tablet twice daily AND 5ml placebo suspension twice daily</li> </ul>																																																																																																																																																																		
Baseline characteristics	<p>Demographic characteristics at Baseline [16]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>All n=76</th> <th>BET1 n=19</th> <th>BET2 n=19</th> <th>BVS n=19</th> <th>PLA n=19</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Male, n (%)</td> <td>63 (82.9)</td> <td>17 (89.5)</td> <td>16 (84.2)</td> <td>14 (73.7)</td> <td>16 (84.2)</td> </tr> <tr> <td>Age (years), mean (SD)</td> <td>39.7 (13.1)</td> <td>38.9 (12.6)</td> <td>37.2 (13.9)</td> <td>46.5 (14.1)</td> <td>36.3 (9.9)</td> </tr> <tr> <td>Symptom duration (years), mean (SD)</td> <td>8.5 (7.9)</td> <td>8.3 (7.8)</td> <td>7.2 (7.2)</td> <td>10.7 (9.0)</td> <td>7.9 (7.5)</td> </tr> <tr> <td>New EoE diagnosis, n (%)</td> <td>27 (35.5)</td> <td>7 (36.8)</td> <td>6 (31.6)</td> <td>6 (31.6)</td> <td>8 (42.1)</td> </tr> <tr> <td>Time since EoE diagnosis (years), mean (SD)</td> <td>2.2 (3.6)</td> <td>1.9 (3.4)</td> <td>1.8 (2.0)</td> <td>2.6 (3.3)</td> <td>2.6 (5.1)</td> </tr> <tr> <td>Concomitant treatment with PPI, n (%)</td> <td>10 (13.2)</td> <td>3 (15.8)</td> <td>1 (5.3)</td> <td>3 (15.8)</td> <td>3 (15.8)</td> </tr> <tr> <td>Concomitant allergic disease, n (%)</td> <td>49 (64.5)</td> <td>14 (73.7)</td> <td>14 (73.7)</td> <td>11 (57.9)</td> <td>10 (52.6)</td> </tr> <tr> <td>History of PPI, n (%)</td> <td>29 (38.2)</td> <td>9 (47.4)</td> <td>7 (36.8)</td> <td>6 (31.6)</td> <td>7 (36.8)</td> </tr> <tr> <td>History of topical steroids, n (%)</td> <td>20 (26.3)</td> <td>4 (21.1)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>6 (31.6)</td> <td>8 (42.3)</td> </tr> <tr> <td>History of systemic steroids, n (%)</td> <td>5 (6.6)</td> <td>1 (5.3)</td> <td>1 (5.3)</td> <td>1 (5.3)</td> <td>2 (10.5)</td> </tr> <tr> <td>History of endoscopic dilatation, n (%)</td> <td>10 (13.2)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>3 (15.8)</td> <td>4 (21.1)</td> <td>1 (5.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BET1, effervescent tablets for orodispersible use 2x1 mg/day; BET2, effervescent tablets for orodispersible use 2x2 mg/day; BVS, budesonide viscous suspension 2x5 mL (0.4 mg/mL)/day; EoE, eosinophilic oesophagitis; PLA, placebo; PPI, proton pump inhibitor.</p> <p>Histological and clinical characteristics at baseline</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>All n=76</th> <th>BET1 n=19</th> <th>BET2 n=19</th> <th>BVS n=19</th> <th>PLA n=19</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Peak eos/mm<sup>2</sup> hpf, mean (SD):</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (derived from 30 hpf)</td> <td>263 (216)</td> <td>242 (144)</td> <td>290 (188)</td> <td>201 (185)</td> <td>320 (309)</td> </tr> <tr> <td>Proximal</td> <td>154 (171)</td> <td>144 (115)</td> <td>149 (109)</td> <td>120 (155)</td> <td>204 (261)</td> </tr> <tr> <td>Mid</td> <td>186 (197)</td> <td>180 (140)</td> <td>169 (120)</td> <td>153 (209)</td> <td>244 (280)</td> </tr> <tr> <td>Distal</td> <td>195 (179)</td> <td>195 (129)</td> <td>225 (204)</td> <td>140 (131)</td> <td>217 (228)</td> </tr> <tr> <td>Mean eos/mm<sup>2</sup> hpf, mean (SD):</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (derived from 30 hpf)</td> <td>126 (111)</td> <td>122 (79)</td> <td>130 (76)</td> <td>101 (121)</td> <td>153 (153)</td> </tr> <tr> <td>Proximal</td> <td>104 (115)</td> <td>92 (69)</td> <td>104 (86)</td> <td>91 (123)</td> <td>130 (161)</td> </tr> <tr> <td>Mid</td> <td>134 (151)</td> <td>131 (122)</td> <td>124 (105)</td> <td>109 (156)</td> <td>170 (207)</td> </tr> <tr> <td>Distal</td> <td>142 (128)</td> <td>147 (105)</td> <td>158 (125)</td> <td>105 (108)</td> <td>155 (166)</td> </tr> <tr> <td>Total endoscopic intensity score: mean (SD)</td> <td>6.0 (3.1)</td> <td>6.7 (2.9)</td> <td>5.6 (3.5)</td> <td>6.9 (3.2)</td> <td>4.8 (2.3)</td> </tr> <tr> <td>Number (%) of patients with stenosis or solitary rings:</td> <td>14 (18.4)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>4 (21.1)</td> <td>4 (21.1)</td> <td>4 (21.1)</td> </tr> <tr> <td>Mean diameter of stenosis (mm)</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Dysphagia score, mean (SD)</td> <td>4.6 (1.8)</td> <td>4.9 (1.4)</td> <td>4.2 (2.1)</td> <td>4.5 (1.8)</td> <td>4.7 (1.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BET1, effervescent tablets for orodispersible use 2x1 mg/day; BET2, effervescent tablets for orodispersible use 2x2 mg/day; BVS, budesonide viscous suspension 2x5 mL (0.4 mg/mL)/day; eos, eosinophils; hpf, high power field; PLA, placebo.</p>		All n=76	BET1 n=19	BET2 n=19	BVS n=19	PLA n=19	Male, n (%)	63 (82.9)	17 (89.5)	16 (84.2)	14 (73.7)	16 (84.2)	Age (years), mean (SD)	39.7 (13.1)	38.9 (12.6)	37.2 (13.9)	46.5 (14.1)	36.3 (9.9)	Symptom duration (years), mean (SD)	8.5 (7.9)	8.3 (7.8)	7.2 (7.2)	10.7 (9.0)	7.9 (7.5)	New EoE diagnosis, n (%)	27 (35.5)	7 (36.8)	6 (31.6)	6 (31.6)	8 (42.1)	Time since EoE diagnosis (years), mean (SD)	2.2 (3.6)	1.9 (3.4)	1.8 (2.0)	2.6 (3.3)	2.6 (5.1)	Concomitant treatment with PPI, n (%)	10 (13.2)	3 (15.8)	1 (5.3)	3 (15.8)	3 (15.8)	Concomitant allergic disease, n (%)	49 (64.5)	14 (73.7)	14 (73.7)	11 (57.9)	10 (52.6)	History of PPI, n (%)	29 (38.2)	9 (47.4)	7 (36.8)	6 (31.6)	7 (36.8)	History of topical steroids, n (%)	20 (26.3)	4 (21.1)	2 (10.5)	6 (31.6)	8 (42.3)	History of systemic steroids, n (%)	5 (6.6)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	History of endoscopic dilatation, n (%)	10 (13.2)	2 (10.5)	3 (15.8)	4 (21.1)	1 (5.3)		All n=76	BET1 n=19	BET2 n=19	BVS n=19	PLA n=19	Peak eos/mm <sup>2</sup> hpf, mean (SD):						Total (derived from 30 hpf)	263 (216)	242 (144)	290 (188)	201 (185)	320 (309)	Proximal	154 (171)	144 (115)	149 (109)	120 (155)	204 (261)	Mid	186 (197)	180 (140)	169 (120)	153 (209)	244 (280)	Distal	195 (179)	195 (129)	225 (204)	140 (131)	217 (228)	Mean eos/mm <sup>2</sup> hpf, mean (SD):						Total (derived from 30 hpf)	126 (111)	122 (79)	130 (76)	101 (121)	153 (153)	Proximal	104 (115)	92 (69)	104 (86)	91 (123)	130 (161)	Mid	134 (151)	131 (122)	124 (105)	109 (156)	170 (207)	Distal	142 (128)	147 (105)	158 (125)	105 (108)	155 (166)	Total endoscopic intensity score: mean (SD)	6.0 (3.1)	6.7 (2.9)	5.6 (3.5)	6.9 (3.2)	4.8 (2.3)	Number (%) of patients with stenosis or solitary rings:	14 (18.4)	2 (10.5)	4 (21.1)	4 (21.1)	4 (21.1)	Mean diameter of stenosis (mm)	11	10	10	12	11	Dysphagia score, mean (SD)	4.6 (1.8)	4.9 (1.4)	4.2 (2.1)	4.5 (1.8)	4.7 (1.9)
	All n=76	BET1 n=19	BET2 n=19	BVS n=19	PLA n=19																																																																																																																																																														
Male, n (%)	63 (82.9)	17 (89.5)	16 (84.2)	14 (73.7)	16 (84.2)																																																																																																																																																														
Age (years), mean (SD)	39.7 (13.1)	38.9 (12.6)	37.2 (13.9)	46.5 (14.1)	36.3 (9.9)																																																																																																																																																														
Symptom duration (years), mean (SD)	8.5 (7.9)	8.3 (7.8)	7.2 (7.2)	10.7 (9.0)	7.9 (7.5)																																																																																																																																																														
New EoE diagnosis, n (%)	27 (35.5)	7 (36.8)	6 (31.6)	6 (31.6)	8 (42.1)																																																																																																																																																														
Time since EoE diagnosis (years), mean (SD)	2.2 (3.6)	1.9 (3.4)	1.8 (2.0)	2.6 (3.3)	2.6 (5.1)																																																																																																																																																														
Concomitant treatment with PPI, n (%)	10 (13.2)	3 (15.8)	1 (5.3)	3 (15.8)	3 (15.8)																																																																																																																																																														
Concomitant allergic disease, n (%)	49 (64.5)	14 (73.7)	14 (73.7)	11 (57.9)	10 (52.6)																																																																																																																																																														
History of PPI, n (%)	29 (38.2)	9 (47.4)	7 (36.8)	6 (31.6)	7 (36.8)																																																																																																																																																														
History of topical steroids, n (%)	20 (26.3)	4 (21.1)	2 (10.5)	6 (31.6)	8 (42.3)																																																																																																																																																														
History of systemic steroids, n (%)	5 (6.6)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)																																																																																																																																																														
History of endoscopic dilatation, n (%)	10 (13.2)	2 (10.5)	3 (15.8)	4 (21.1)	1 (5.3)																																																																																																																																																														
	All n=76	BET1 n=19	BET2 n=19	BVS n=19	PLA n=19																																																																																																																																																														
Peak eos/mm <sup>2</sup> hpf, mean (SD):																																																																																																																																																																			
Total (derived from 30 hpf)	263 (216)	242 (144)	290 (188)	201 (185)	320 (309)																																																																																																																																																														
Proximal	154 (171)	144 (115)	149 (109)	120 (155)	204 (261)																																																																																																																																																														
Mid	186 (197)	180 (140)	169 (120)	153 (209)	244 (280)																																																																																																																																																														
Distal	195 (179)	195 (129)	225 (204)	140 (131)	217 (228)																																																																																																																																																														
Mean eos/mm <sup>2</sup> hpf, mean (SD):																																																																																																																																																																			
Total (derived from 30 hpf)	126 (111)	122 (79)	130 (76)	101 (121)	153 (153)																																																																																																																																																														
Proximal	104 (115)	92 (69)	104 (86)	91 (123)	130 (161)																																																																																																																																																														
Mid	134 (151)	131 (122)	124 (105)	109 (156)	170 (207)																																																																																																																																																														
Distal	142 (128)	147 (105)	158 (125)	105 (108)	155 (166)																																																																																																																																																														
Total endoscopic intensity score: mean (SD)	6.0 (3.1)	6.7 (2.9)	5.6 (3.5)	6.9 (3.2)	4.8 (2.3)																																																																																																																																																														
Number (%) of patients with stenosis or solitary rings:	14 (18.4)	2 (10.5)	4 (21.1)	4 (21.1)	4 (21.1)																																																																																																																																																														
Mean diameter of stenosis (mm)	11	10	10	12	11																																																																																																																																																														
Dysphagia score, mean (SD)	4.6 (1.8)	4.9 (1.4)	4.2 (2.1)	4.5 (1.8)	4.7 (1.9)																																																																																																																																																														

Primary and secondary endpoints	<p><i>Primary Outcome Measures:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rate of histological remission [Time Frame: 2 weeks (LOCF)]</li> <li>2. Change in the mean numbers of eos [Time Frame: 2 weeks (LOCF)]</li> </ol> <p><i>Secondary Outcome Measures:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Change in the mean numbers of eos [Time Frame: 2 weeks (LOCF)]</li> </ol>
Method of analysis [16]	<p>Statistical analyses, sample size calculation</p> <p>The primary efficacy variable was subjected to a confirmatory statistical analysis (<math>\alpha=0.025</math>, one-sided testing) in the context of an adaptive two-stage group sequential design with a one-sided significance level of 2.5% for each step. The normal approximation test for the comparison of rates was used for the primary end point. The co-primary end point was only subjected to a confirmatory analysis if the primary efficacy variable showed statistically significant results for all three budesonide groups versus placebo. In this case the Mann-Whitney test was used.</p> <p>The primary and co-primary efficacy variables were evaluated by intention-to-treat and per-protocol analysis. Evaluations of secondary efficacy and safety variables were performed in an exploratory sense.</p> <p>Based on the histological remission rates of the study by Straumann et al, [19] the initial sample size calculation with a Bonferroni adjusted <math>\alpha=0.025/3</math> yielded that 15.3 evaluable patients per treatment group were needed to achieve 80% power. Based on the statistical analysis plan, a sample size of 15 +10 evaluable patients per group were considered justified by ensuring a power of more than 80%. An interim analysis by an Independent Data Monitoring Committee was planned after observation of 60 patients, and the final analysis was planned after observation of an additional 40 patients evaluable for the full set analysis set. The statistical analyses were performed using the software package SAS V.9.3 or higher (SAS Institute, Cary, North Carolina 27513, USA). Results reported in the context of the adaptive design were calculated using ADDPLAN V.6.0.4 (Addplan GmbH, Cologne, Germany). [16]</p>
Subgroup analyses	NA

Table A2.3 Main study characteristics Dellon et al

Trial name	<i>Topical Budesonide Treatment for Eosinophilic Esophagitis (EoE)</i>
NCT number	<i>NCT00961233</i>
Objective	<i>The purpose of this study is to conduct a clinical trial of two formulations of budesonide (nebulized/swallowed versus viscous/swallowed) in patients with EoE to determine if medication contact time and distribution in the esophagus relates to treatment response. The investigators will also determine if there is systemic absorption of these topical steroids. The investigators hypothesize that tissue and symptom response will correlate with esophageal medication contact time and distribution, and that significant systemic absorption will not be seen.</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, Ivanovic M, Chau A, Woosley JT, Madanick RD, Orlando RC, Shaheen NJ. Viscous topical is more effective than</i>

	<i>nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2012 Aug;143(2):321-4.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.049. Epub 2012 May 3.</i>																																																																																								
Study type and design	<i>Study type: International</i>  <i>Study design: Allocation: Randomized; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: None (Open Label); Primary Purpose: Treatment</i>																																																																																								
Follow-up time	<i>E.g.: median follow-up of 7.3 months (range 0.5–16.5)</i>																																																																																								
Population (inclusion and exclusion criteria)	<i>Inclusion Criteria:</i> <i>New diagnosis of eosinophilic esophagitis (per 2007 consensus guidelines)</i>  <i>Exclusion Criteria:</i> <i>Age &lt; 18</i> <i>Inability to read or understand English</i> <i>Pregnant or nursing women</i> <i>Previous allergic reactions to steroid medications</i> <i>Current use of systemic steroids</i>																																																																																								
Intervention	<i>Drug: inhaled/swallowed budesonide medication will be nebulized and then swallowed</i> <i>Drug: viscous/swallowed budesonide viscous suspension of budesonide will be swallowed</i>																																																																																								
Baseline characteristics	<p>Patient characteristics at baseline [17a]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>NEB (n = 13)</th> <th>OVB (n = 12)</th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (mean years ± SD)</td> <td>34.9 ± 7.3</td> <td>34.4 ± 7.5</td> <td>0.87</td> </tr> <tr> <td>Sex (n, % male)</td> <td>8 (62)</td> <td>7 (58)</td> <td>0.87</td> </tr> <tr> <td>Race (n, % white)</td> <td>11 (85)</td> <td>11 (92)</td> <td>0.59</td> </tr> <tr> <td>Highest level of education (n, %)</td> <td></td> <td></td> <td>0.42</td> </tr> <tr> <td>    Completed high school</td> <td>3 (23)</td> <td>2 (17)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Some college/vocational school</td> <td>1 (8)</td> <td>4 (33)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Completed college</td> <td>5 (38)</td> <td>5 (42)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Graduate or professional school</td> <td>4 (31)</td> <td>1 (8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cigarette use (n, % non-smokers)</td> <td>11 (85)</td> <td>11 (92)</td> <td>0.59</td> </tr> <tr> <td>Alcohol use (n, % current use)</td> <td>8 (62)</td> <td>9 (75)</td> <td>0.88</td> </tr> <tr> <td>Atopic diseases (n, % self-reported)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Asthma</td> <td>3 (23)</td> <td>4 (33)</td> <td>0.65</td> </tr> <tr> <td>    Atopic dermatitis</td> <td>1 (8)</td> <td>1 (8)</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>    Food allergies</td> <td>2 (15)</td> <td>6 (50)</td> <td>0.19</td> </tr> <tr> <td>    Allergic rhinitis/sinusitis</td> <td>10 (77)</td> <td>8 (67)</td> <td>0.64</td> </tr> <tr> <td>Symptoms (n, % at baseline)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Dysphagia</td> <td>13 (100)</td> <td>12 (100)</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>    Heartburn/chest pain</td> <td>7 (53)</td> <td>4 (33)</td> <td>0.41</td> </tr> <tr> <td>    Abdominal discomfort</td> <td>6 (46)</td> <td>2 (17)</td> <td>0.24</td> </tr> <tr> <td>IgE level (mean kU/L ± SD)</td> <td>128 ± 91</td> <td>284 ± 419</td> <td>0.27</td> </tr> <tr> <td>Peripheral eosinophil count (10<sup>9</sup> cells/L ± SD)</td> <td>0.43 ± 0.33</td> <td>0.27 ± 0.13</td> <td>0.16</td> </tr> </tbody> </table>		NEB (n = 13)	OVB (n = 12)	p value	Age (mean years ± SD)	34.9 ± 7.3	34.4 ± 7.5	0.87	Sex (n, % male)	8 (62)	7 (58)	0.87	Race (n, % white)	11 (85)	11 (92)	0.59	Highest level of education (n, %)			0.42	Completed high school	3 (23)	2 (17)		Some college/vocational school	1 (8)	4 (33)		Completed college	5 (38)	5 (42)		Graduate or professional school	4 (31)	1 (8)		Cigarette use (n, % non-smokers)	11 (85)	11 (92)	0.59	Alcohol use (n, % current use)	8 (62)	9 (75)	0.88	Atopic diseases (n, % self-reported)				Asthma	3 (23)	4 (33)	0.65	Atopic dermatitis	1 (8)	1 (8)	0.95	Food allergies	2 (15)	6 (50)	0.19	Allergic rhinitis/sinusitis	10 (77)	8 (67)	0.64	Symptoms (n, % at baseline)				Dysphagia	13 (100)	12 (100)	1.0	Heartburn/chest pain	7 (53)	4 (33)	0.41	Abdominal discomfort	6 (46)	2 (17)	0.24	IgE level (mean kU/L ± SD)	128 ± 91	284 ± 419	0.27	Peripheral eosinophil count (10 <sup>9</sup> cells/L ± SD)	0.43 ± 0.33	0.27 ± 0.13	0.16
	NEB (n = 13)	OVB (n = 12)	p value																																																																																						
Age (mean years ± SD)	34.9 ± 7.3	34.4 ± 7.5	0.87																																																																																						
Sex (n, % male)	8 (62)	7 (58)	0.87																																																																																						
Race (n, % white)	11 (85)	11 (92)	0.59																																																																																						
Highest level of education (n, %)			0.42																																																																																						
Completed high school	3 (23)	2 (17)																																																																																							
Some college/vocational school	1 (8)	4 (33)																																																																																							
Completed college	5 (38)	5 (42)																																																																																							
Graduate or professional school	4 (31)	1 (8)																																																																																							
Cigarette use (n, % non-smokers)	11 (85)	11 (92)	0.59																																																																																						
Alcohol use (n, % current use)	8 (62)	9 (75)	0.88																																																																																						
Atopic diseases (n, % self-reported)																																																																																									
Asthma	3 (23)	4 (33)	0.65																																																																																						
Atopic dermatitis	1 (8)	1 (8)	0.95																																																																																						
Food allergies	2 (15)	6 (50)	0.19																																																																																						
Allergic rhinitis/sinusitis	10 (77)	8 (67)	0.64																																																																																						
Symptoms (n, % at baseline)																																																																																									
Dysphagia	13 (100)	12 (100)	1.0																																																																																						
Heartburn/chest pain	7 (53)	4 (33)	0.41																																																																																						
Abdominal discomfort	6 (46)	2 (17)	0.24																																																																																						
IgE level (mean kU/L ± SD)	128 ± 91	284 ± 419	0.27																																																																																						
Peripheral eosinophil count (10 <sup>9</sup> cells/L ± SD)	0.43 ± 0.33	0.27 ± 0.13	0.16																																																																																						

	<p>Patient characteristics at baseline fortsat</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Baseline EGD findings (n, % with findings)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rings</td> <td>11 (85)</td> <td>12 (100)</td> <td>0.48</td> </tr> <tr> <td>Narrowing</td> <td>5 (38)</td> <td>4 (33)</td> <td>0.79</td> </tr> <tr> <td>Stricture</td> <td>6 (46)</td> <td>3 (25)</td> <td>0.41</td> </tr> <tr> <td>Linear furrows</td> <td>11 (85)</td> <td>11 (92)</td> <td>0.59</td> </tr> <tr> <td>White plaques/exudates</td> <td>5 (38)</td> <td>5 (42)</td> <td>0.87</td> </tr> <tr> <td>Pallor/decreased vascularity</td> <td>4 (31)</td> <td>3 (25)</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>Crêpe-paper mucosa</td> <td>1 (8)</td> <td>1 (8)</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>Erosive esophagitis</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (8)</td> <td>0.48</td> </tr> <tr> <td>Hiatal hernia</td> <td>6 (46)</td> <td>2 (17)</td> <td>0.20</td> </tr> <tr> <td>Normal endoscopy</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Dilation performed</td> <td>6 (46)</td> <td>2 (17)</td> <td>0.20</td> </tr> </tbody> </table>	Baseline EGD findings (n, % with findings)				Rings	11 (85)	12 (100)	0.48	Narrowing	5 (38)	4 (33)	0.79	Stricture	6 (46)	3 (25)	0.41	Linear furrows	11 (85)	11 (92)	0.59	White plaques/exudates	5 (38)	5 (42)	0.87	Pallor/decreased vascularity	4 (31)	3 (25)	0.75	Crêpe-paper mucosa	1 (8)	1 (8)	0.95	Erosive esophagitis	0 (0)	1 (8)	0.48	Hiatal hernia	6 (46)	2 (17)	0.20	Normal endoscopy	0	0	--	Dilation performed	6 (46)	2 (17)	0.20
Baseline EGD findings (n, % with findings)																																																	
Rings	11 (85)	12 (100)	0.48																																														
Narrowing	5 (38)	4 (33)	0.79																																														
Stricture	6 (46)	3 (25)	0.41																																														
Linear furrows	11 (85)	11 (92)	0.59																																														
White plaques/exudates	5 (38)	5 (42)	0.87																																														
Pallor/decreased vascularity	4 (31)	3 (25)	0.75																																														
Crêpe-paper mucosa	1 (8)	1 (8)	0.95																																														
Erosive esophagitis	0 (0)	1 (8)	0.48																																														
Hiatal hernia	6 (46)	2 (17)	0.20																																														
Normal endoscopy	0	0	--																																														
Dilation performed	6 (46)	2 (17)	0.20																																														
Primary and secondary endpoints	<p><i>Primary Outcome Measures:</i>  <i>Tissue Eosinophil Counts [Time Frame: 8 weeks]</i>  <i>Level of tissue eosinophil counts (measured in number of eosinophils per high-power microscopy field) on esophageal biopsy after treatment</i></p> <p><i>Secondary Outcome Measures :</i>  <i>Adrenal Insufficiency [Time Frame: 8 weeks]</i>  <i>Adrenal insufficiency as measured by a standard cortisol stimulation test (using 0.25 mg cosyntropin IV and baseline and 60 minute post-injection serum cortisol measurements) after treatment. A rise in serum cortisol concentration after to a peak of <math>\geq 18</math> mcg/dL was considered normal; a smaller rise than this was considered adrenal insufficiency.</i></p>																																																
Method of analysis [17a]	<p>Sample size and power calculations were based on estimates of parameters from other randomized trials and reports of the use of budesonide in EoE.10, 11, 17, 18 We planned to enroll at least 24 patients. After accounting for drop-outs, retaining at least 10 patients in each arm of the trial would provide a power of 80% to detect a 60% decrease in the maximum eosinophil count. This would also provide a power of 80% to detect a correlation as low as <math>r = 0.59</math> between the area under the esophageal emptying curve and tissue eosinophil counts.</p> <p>Data analysis was performed with Stata version 9.1 (StataCorp, College Station, TX). For the primary and secondary outcomes, analysis was by intention-to-treat and included all patients on whom baseline and follow-up data were available. Summary statistics were used to describe characteristics of the two study groups. Means were compared using two-sample t-tests between groups and paired t-tests within groups, and proportions were compared using chisquare. Because of the small sample size, non-parametric analysis was also performed with Wilcoxon rank-sum, Wilcoxon signed-rank, and Fisher’s exact tests, respectively. For the primary outcomes of eosinophil counts and symptom score, non-parametric testing did not alter the results, and means are reported. However, the esophageal emptying AUCs were not normally distributed, so medians are reported and correlations between the AUC and esophagus eosinophil counts were performed with Spearman’s rho. [17a].</p>																																																
Subgroup analyses																																																	

## Bilag 3 Results per study

Tabel A3a Resultater fra Fase II studiet										
Trial name: A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis [16]										
NCT number: NCT022806										
Outcome	Study arm	N	n	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95 % CI	P-value	hazard/Odds/Risk ratio	95 % CI	P-value	
Histologisk remission (mean <16 eos/mm <sup>2</sup> ) efter 2 ugers behandling, sammenligning mellem aktiv behandling og placebo	BET1	19	19	100%	[64,7%;100%]	<0,0001	100%	[64,7%;100%]	<0,0001	I dette tilfælde hvor placebo er 0 svarer den absolutte forskel i effekt til den estimerede relative forskel i effekt,
	BET2	19	18	94,70%	[57,6%;99,5%]	<0,0001	94,7	[57,6%;99,5%]	<0,0001	
	BVS	19	18	94,70%	[57,6%;99,5%]	<0,0001	94,7	[57,6%;99,5%]	<0,0001	
	placebo	19	0	0	0					

Tabel A3a Resultater fra Dellon et al							
Trial name: Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis							
NCT number: NCT00961233							
Outcome	Study arm	N	Mean score +/- SD		p-value	Description of methods used	
			Baseline MDQ	Post treatment MDQ score			
Klinisk remission Symptomer målt ved MDQ	OVB	11	25(18)	16(17)	0,04	Data analysis er udført i Stata version 9.1 (StataCorp, Collage Station TX9. Intention to treat populationen. Mean sammenlignes mellem grupperne ved anvendelse af two sample t-tests	
	NEB	11	34(21)	10(12)	0,002		
	p-value		0,3	0,31			
			Results n, %	Estimated absolute difference in effect			
				Difference	95 % CI		P-value
Histologisk remission (mean <15 eos/mm <sup>2</sup> ) efter 8 ugers behandling	OVB	11	8(73%)				0,19
				28% points			
	NEB	11	5(45 %)				
NEB nebuliser og synk budesonid							
OVB Oral viscous opslemning budesonid							



## Bilag 4 Resultater pr. PICO

Bilag 4A.1 Resultater pr. PICO Klinisk spørgsmål 1: Hvad er værdien af budesonid smeltetablet sammenlignet med placebo til patienter med eosinofil øsofagitis																
Resultat pr. effektmål	studier inkluderede	Studie arm	Absolut forskel i effekt						Relativ forskel i effekt						Metode anvendt for den kvantitative metode	
			N	n	andel %	forskel	konfidens interval	P værdi	N	n	andel %	Hazard/Odds /Risk ratio	konfidens interval	P-værdi		
Klinisk remission ved uge 6: symptomers sværhedsgrad ≤ 2 points på en 0-10 NRS-skala for synkebesvær (dysfagi) på hver af de 7 dage før slutningen af den 6. behandlingsuge.	Fase III [15]	Budesonid smeltetablet	59	37	62,70%					59	37	62,7				To-sidet Fisher's exact test (test mellem grupperne)
		Placebo	29	4	13,80%	48,90%	[31,3;66,5 %]	<0,0001				4,54*1	[1,79;11,5]*2	p<0,05 (p=0.00148)*3		
Histologisk remission ved uge 6 peak eosinofilyctælling: <5 eos/hpf = <16 eos/mm²	Fase III [15]	Budesonid smeltetablet	59	55	93,2					59	55	93,2				To-sidet Fisher's exact test (test mellem grupperne)
		Placebo	29	0	0	93,2 %	[82,1;97,5 %]	p<0,0001				55,5	[3,55;867]	p<0,05(p=0,00434)		
			EoE-QoL-A skalaen						Standard Mean Difference [SMD]							
			N	Baseline mean	Baseline (SD)	End of treatment mean	End of treatment (SD)	mean, (95% CI)	Standard deviation n*4	Sd pooled*5	SMD*6	CI				
Livskvalitet: The Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A) questionnaire, SMD skalaen	Fase III [15] supplement tabel 6	Budesonid smeltetablet	59	2,2	(0,8)	2,7	(0,9)	0,5 (0,33;0,63)	0,59						Til analysen af ændringen fra baseline til uge 6 per arm er anvendt en tosidig T test	
		Placebo	29	2,3	(0,8)	2,6	(0,7)	0,2 (0,07-0,42)	0,48	0,54	0,45	(-0,001;0,0,886)				
Kvalitativ gennemgang af bivirkninger		Budesonid smeltetablet	59											Til brug for fagudvalgets kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilerne for budesonid		
		Placebo	29													
			*1 "+" Relative risk, $RR=(a/(a+b))/(c/(c+d))$						*5 Pooled standard deviation ( $SD_{pooled}$ ):							
			*2 Standard error for $\ln RR(SE)=\sqrt{(1/a+1/c-1/(a+b)-1/(a+c))}$ , " 95% CI= $\exp(\ln(RR)\pm 1.96\cdot\ln RR(SE))$						$SD_{pooled} = \sqrt{\frac{SD_1^2 + SD_2^2}{2}}$							
			*3 Beregning af P-value <a href="https://www.bmj.com/content/343/bmj.d2304">https://www.bmj.com/content/343/bmj.d2304</a>													
			*4 Standard deviation beregnet fra konfidens interval $SD = \sqrt{n} \times (\text{upper limit} - \text{lower limit})/3.92$						*6 Standard mean difference: $\text{Cohen's } d = \frac{M_1 - M_2}{SD_{pooled}}$							

**ANSØGNING OM MEDICINRÅDETS VURDERING AF JORVEZA®/BUDESONID  
SMELTETABLETTER TIL BEHANDLING AF EOSINOFIL ØSOFAGITIS  
ØKONOMISK DEL AF ANSØGNINGEN**

## Indhold

<b>TABELOVERSIGT</b> .....	3
<b>1 OPSUMMERING</b> .....	4
<b>2 FORKORTELSER</b> .....	5
<b>3 BAGGRUND</b> .....	6
3.1 Beskrivelse af patientpopulationen .....	6
3.2 Incidens og prævalens .....	6
3.3 Beskrivelse af lægemidlet og dets anvendelsesområde .....	8
3.4 Kliniske spørgsmål .....	10
3.5 Anvendt dokumentation til besvarelse af de to kliniske spørgsmål .....	11
3.6 Formål .....	11
<b>4 MODELBESKRIVELSE</b> .....	12
4.1 Antagelser og forudsætninger for modellen .....	12
4.2 Tidshorisont og behandlingstid .....	12
4.3 Analyseperspektiv .....	13
4.4 Generelle antagelser, der knytter sig til flere af omkostningsanalyserne .....	13
<b>5 KLINISK SPØRGSMÅL 1</b> .....	15
5.1 Lægemiddelomkostninger .....	15
5.2 Hospitalsomkostninger .....	16
5.3 Bivirkningsrelaterede omkostninger .....	19
5.4 Patientomkostninger .....	21
5.5 Konklusion på omkostningerne - klinisk spørgsmål 1 Hovedanalysen .....	22
5.6 Omkostningerne - klinisk spørgsmål 1 Tillægsanalysen .....	22
5.7 Budgetkonsekvenserne Klinisk Spørgsmål 1 .....	23
5.8 Følsomhedsanalyser - klinisk spørgsmål 1 .....	24
<b>6 AFSLUTTENDE BEMÆRKNINGER</b> .....	26
<b>7 REFERENCER</b> .....	27

## TABELOVERSIGT

Tabel 1: Oversigt over studier med EOE incidens data mv. ....	7
Tabel 2 Årlig incidens af EoE 2015-2018 .....	8
Tabel 3 Prævalens og incidens anvendt i den økonomiske analyse .....	8
Tabel 4 Oversigt over Jorveza smeltetabletters karakteristika [1] .....	8
Tabel 5 Middellevetid på fødetidspunktet for henholdsvis 1983 (37 år i dag) og 2019 (1 år i dag).....	13
Tabel 6 DRG Takster (2020) som danner baggrund for analysen af hospitalsomkostninger .....	13
Tabel 7 Enhedsomkostninger anvendt i patientomkostningsanalyserne .....	14
Tabel 8 Patienternes forbrug af tid på forskellige procedurer i hospitalsregi, definitioner anvendt i omkostningsanalyserne .....	14
Tabel 9 Gennemsnitlig lægemiddelomkostninger per patient, konklusion inkrementelle lægemiddelomkostninger/år, klinisk spørgsmål 1.....	15
Tabel 10 Hospitalsomkostninger per patient per år for behandling med Jorveza smeltetablet.....	17
Tabel 11 Gennemsnitlige hospitalsomkostninger per patient for intervention Jorveza .....	17
Tabel 12 Oversigt over studier, som belyser patienter med EoE's årlige risiko for en dilatation .....	18
Tabel 13 Hospitalsomkostninger/år for behandling med placebo .....	18
Tabel 14 Klinisk spørgsmål 1: hospitalsomkostninger per patient i forbindelse med Placebobehandling.....	19
Tabel 15 Konklusion inkrementelle hospitalsomkostninger/år klinisk spørgsmål 1.....	19
Tabel 16 Liste over bivirkninger i de kliniske studier .....	19
Tabel 17 Omkostning til behandling af bivirkninger ved behandling med Jorveza .....	20
Tabel 18 Konklusion på de inkrementelle bivirkningsrelaterede omkostninger klinisk spørgsmål 1... ..	21
Tabel 19 Antagelser om patient-administrationstid vedrørende Jorveza .....	21
Tabel 20 Konklusion på patientomkostninger/år klinisk spørgsmål 1 .....	22
Tabel 21 Resultat af omkostningsanalysen for klinisk spørgsmål 1.....	22
Tabel 22 Konklusion på omkostningsanalysen, tillægsanalyse til spørgsmål 1, hvor Placebo inkluderer PPI .....	23
Tabel 23 fordelingen af patienter på behandling i budgetårene.....	23
Tabel 24 De inkrementale budgetkonsekvenser for hovedanalysen ved behandling med Jorveza, som standardbehandling fremfor placebo .....	24
Tabel 25 De inkrementale budgetkonsekvenserne for tillægsanalysen ved behandling med Jorveza, som standardbehandling fremfor placebo (PPI).....	24
Tabel 26 Konsekvens på prævalens og incidens med fast vækst i incidensrate på 5 procent .....	25
Tabel 27: Budgetkonsekvenserne, hvis der er antagelse om en årlig vækst i incidensraten (incidens/100.000) på 5 % .....	25

## 1 OPSUMMERING

Viden om behandling med Jorveza smeltetabletter er i klinisk praksis endnu begrænset og for omkostningsanalysen af Jorveza smeltetabletter primært taget udgangspunkt i de kliniske studier, som ligger til grund for godkendelsen af Jorveza. I forhold til den eksisterende praksis for behandling af EoE i Danmark er der primært taget udgangspunkt i de danske kliniske retningslinjer for behandling af EoE. Der er taget nogle forholdsvis konservative valg i forhold til at EoE er en kronisk progredierende sygdom, som udover gentagne kontakter til sundhedssystemet for dilatationer af stenoser med flere på hinanden følgende dilatationer og fjernelse af fødebolus.

Hertil kommer at patienternes livskvalitet påvirkes også i svær grad [2]. Særlig i spisesituationer sammen med andre kan give et psykologisk stress.

### **Klinisk spørgsmål 1: Jorveza Smeltetablet – komparator placebo**

Budgetkonsekvenserne for regionerne ved at indføre budesonid smeltetablet (Jorveza) beløber sig til 14,4 mio. over 5 år (fordeler sig mellem 2,0 mio. til 5.5 mio. kr. om året)

Livslang behandling med Jorveza smeltetabletter, som her er sat til gennemsnitligt 44 års behandling, antager en omkostning på knap 415.000 kr. og det tilsvarende for placebo er knap 400.000 kr. Den inkrementelle omkostning i hovedanalysen for livslang behandling af en patient beløber sig til godt 14.000 kr., som dækker over en besparelse på knap 100.000 kr. på hospitalsressourcer og øgede lægemiddelomkostninger på 88.000 kr. og patientomkostninger på godt 26.000 kr.

Lægges der en antagelse ind i modellen om 5 % årlig vækst i incidensraten (antal incidente/100.000 år), hvilket konkret betyder, at der med en incidensrate på 5,1 i 2018 (297 ud af en befolkning på 5,8 mio.) vil være en incidensrate i 2024 på 6,9, hvilket medfører, at budgetkonsekvenserne stiger med 2,3 miokr. (16 procent) fordelt over 5 år.

## 2 FORKORTELSER

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidensinterval
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DSGH	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
EMA	European Medicines Agency
EoE	Eosinofil øsofagitis
EoE-QoL-A	The Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire
Eos	eosinofiler
GERD	Gastroøsofageal refluks sygdom
HPF	High power field
HR	Hazard ratio
IR	Incidence rate
NRS	Numerical Rating Scale
OR	Odds ratio
PPI	Protonpump hæmmere
PPI-REE	PPI responsiv øsofagus eosinofili
RR	Relativ risiko
TSP	Tilskudspris
VAS	Visual Analog Skala

### 3 BAGGRUND

Denne økonomiske del af ansøgningen om Medicinrådets vurdering af Jorveza®/budesonid smeltetabletter består af tre dokumenter:

- denne tekniske rapport (word-dokument), som gør rede for analyseresultaterne samt de tilgrundliggende valg og antagelser for klinisk spørgsmål 1
- omkostnings- og budgetkonsekvensanalysen i et excel-dokument.

For det kliniske spørgsmål 1 består den økonomiske analyse af en omkostningsanalyse, der estimerer den gennemsnitlige omkostning per patient samt en budgetkonsekvensanalyse, der estimerer budgetkonsekvenserne for de danske regioner ved anbefaling af lægemidlet som mulig standardbehandling.

#### 3.1 Beskrivelse af patientpopulationen

Eosinofil øsofagitis (EoE) er en kronisk immun-/antigenmedieret sygdom begrænset til spiserøret (øsofagus) og karakteriseret ved øsofagusdysfunktion og eosinofil granulocyt-penetration i øsofaguslimhindens pladeepitel. EoE er en kronisk tilstand, som recidiverer ved seponering af medicinsk eller diætetisk behandling og efter dilatation. EoE er godartet og medfører ikke øget risiko for øsofagus cancer, eosinofil leukæmi, hypereosinofili syndrom eller eosinofil gastroenterit. Varigheden af ubehandlet EoE er associeret med udvikling af fibrostenoser i esophagus. EoE har først fået en selvstændig diagnosekode K20.9D i 2014, og evidensen er derfor stadig sparsom, og den danske guideline for diagnosticering og behandling af EoE er senest opdateret i maj 2019 [7].

Medicinrådets patientpopulation "*voksne patienter over 18 år med eosinofil øsofagitis (EoE)*" er i overensstemmelse med den godkendte indikation for Jorveza "*Jorveza er indiceret til behandling af eosinofil øsofagitis (EoE) hos voksne (over 18 år)*" [1].

#### 3.2 Incidens og prævalens

Incidens af EoE er i Danmark tyvedoblet på 15 år (fra 0,13/100.000 i 1997 til 2,6/100.000 i 2012) [7], svarende til en gennemsnitlig årlig vækst i incidensraten på 22 procent. Denne stigning i incidens ser ud til at være aftaget til en fordobling over de seneste 6 år fra 2,6/100.000 i 2012 til 5,1/100.000 i 2018 svarende til en gennemsnitlig årlig vækst i incidensraten på 12 procent, jf. nedenstående tabel 2. En stor del af stigningen i incidens må tilskrives stigende opmærksomhed hos klinikere og patologer. Hvorvidt, der også er tale om en reel stigning i forekomsten af EoE, kan kun vurderes, hvis der i en længere periode foretages en omhyggelig og standardiseret registrering af øsofagus eosinofili og symptomer, der kan relateres til EoE [7].

Siden 2014 har EoE haft en selvstændig diagnosekode DK209D (ICD10 K20.9D). EoE er formentlig fortsat underdiagnosticeret, da øsofagus ofte vurderes normal ved gastroskopi.

I Region Nordjylland fandt man i 2012 en incidens på 3,1 for EoE [11].

Arias A et al (2016) fandt i et systematisk review af 13 populationsbaserede studier fra Nordamerika, Europa og Australien, at den poolede incidens af EoE var 3,7/100.000 personer/år [95% CI: 1,7-6,5] [12].

I tråd med dette fandt Navarro P et al (2019) i et nyere systematisk review af 18 populationsbaserede studier fra USA, Canada og Europa, at den poolede incidens var 4,4/100.000 indbyggere/år [95% CI: 2,8-6,4] [13].

Tabel 1: Oversigt over studier med EoE incidens data mv.

Studie		Årlig incidens for EoE/100.000	Prævalens af EoE	Data indsamling
Ronkainen et al, 2007	Svensk befolkningsundersøgelse		12/1.000 3/1.000#1	
Krarp et al, 2014 [11]	2012 Region Nordjylland	3,1/100.000		
Arias et al, 2016 [12]	Systematisk review af 13 populationsbaserede studier fra Nordamerika, Europa, Australien	Poolede incidens 3,7/100.000 [95% CI: 1,7-6,5]		
Navarro et al, 2019 [13]	Systematiske review af 18 populationsbaserede studier fra USA, Canada og Europa	Poolede incidens 4,4/100.000 [95% CI: 2,8-6,4]	0,42/1.000	Studier, som indgår er publiceret i en periode op til 2018.
Dataudtræk fra Landspatientregistret (J.nr. 2019-0399)	Dataudtræk af incidens og prævalens i 2018	5,1/100.000	0,188/1.000	

#1 Prævalensen er muligvis vurderet ud fra ikke tidsvarende diagnosekriterier for EoE og det kan således diskuteres, hvorvidt studiets fundne prævalens skal nedjusteres.

Der er således spredning i prævalens på tværs af de forskellige publikationer. Medicinrådet referer i protokollen til Ronkainen et al 2007, som konkluderer baseret på en svensk befolkningsundersøgelse at ca. 1 % (12/1000) af de undersøgte havde histologiske forandringer forenelige med EoE [14]. Det er her væsentligt at bemærke, at EoE diagnosen skal stilles ud fra en samlet klinisk, endoskopisk og histologisk vurdering [7]. Samlet set, baseret på kriterierne for EoE diagnosen, lader det til, at prævalensen i dette studie ligger væsentlig højere end i andre studier, herunder det seneste systematiske review [13]. Årsagen til denne diskrepans er ikke klar men hænger til dels sammen med, at sygdommen er så lidt prævalent, at selv en stikprøve på 1000 individer giver et usikkert statistisk grundlag.

Alle andre studier, der har haft til formål at fastslå prævalensen af EoE, har haft et observationelt design, med hvad det indebærer af usikkerheder, men er ikke kommet frem til en prævalens, der bare tilnærmelsesvis ligger i den størrelsesorden, som den svenske undersøgelse finder [14]. Det bør tilføjes, at eftersom disse data er mere end 12 år gamle, ville en prævalens af en sådan størrelse have haft tid til at forplante sig i form af en kraftig stigning i antallet af EoE diagnoser i forhold 2007 niveauet også i Danmark, idet det må være rimeligt at antage, at Sverige og Danmark ligner hinanden. At dømme ud fra de seneste tal fra Landspatientregistret lader det ikke til at være tilfældet, jf. tabel 2 nedenfor.

### 3.2.1 Landspatientregistret (LPR) incidens og prævalens 2018

Vifor Pharma har fået foretaget et dataudtræk fra Landspatientregistret (J.nr. 2019-0399) på prævalens af patienter med EoE pr. 31.12.2018 samt den årlige incidens fra 2015-2018. Diagnosekoden DK209D Eosinofil øsofagitis blev anvendt.

Prævalensen pr. 31.12.2018 var 1.093 patienter registret med diagnosekoden DK209D EoE, som aktions- eller bidiagnose, der var i live og bosiddende i Danmark pr. 31.12.2018.



Den årlige incidens har været stigende (årlig gennemsnitlig vækst på 11 procent) over de fire år fra 2015 til 2018, jf. nedenstående tabel 1.

Tabel 2 Årlig incidens af EoE 2015-2018

	2015	2016	2017	2018
Årlig incidens*1	201	216	264	297
Befolkningstallet*2	5.707.251	5.748.769	5.781.190	5.806.081
Årlig incidens/100.000	3,5	3,8	4,6	5,1

\*1 Antal patienter registreret med diagnosekoden DK209D EoE for første gang i Landspatientregistret (LPR) det pågældende år.

\*2 Folketal den 1. i første kvartal det følgende år. Danmarks Statistik

Til den økonomiske analyse (budgetkonsekvensanalysen) er følgende antagelser anvendt i forhold til prævalens og incidens. Den numeriske årlige incidens er antaget at være konstant over årene, og her er anvendt det seneste datatræk, 2018, hvor incidensen er 297. Prævalens tager udgangspunkt i det samme dataudtræk og er 1.093 ved udgangen af 2018, som derfor ansættes til prævalensen primo år 2019. Herefter antages en dødelighed på 1 %, der svarer til dødeligheden for baggrundsbefolkningen (Danmarks Statistik (hentet 27/2-2020): <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/befolkning-og-valg/doedsfald-og-middellevetid>) [24]. Det er dog antaget, at nye incidenser ikke har dødelighed i året for deres incidens. Data på prævalens og incidens, der ligger til grund for budgetkonsekvensanalyserne er vist i nedenstående tabel, hvor data for 2020-2024 er dem, der er anvendt direkte i budgetkonsekvensanalyserne.

Tabel 3 Prævalens og incidens anvendt i den økonomiske analyse

År	2017#1	2018#2	2019#3	2020#3	2021#3	2022#3	2023#3	2024#3
Prævalens primo året			1.093	1.379	1.662	1.943	2.220	2.495
Årlig incidens	264	297	297	297	297	297	297	297
Prævalens ultimo året	787	1.093						

#1 Medicinrådets protokol version 1.1

#2 Udtræk fra LPR 2018

#3 Udgangspunkt i udtræk fra LPR 2018, fremskrivning med incidens på 297 og en dødelighed på 1 % pr. år.

I følsomhedsanalysen er anvendt en årlig incidensrate på 5 %, jf. tabel 25.

### 3.3 Beskrivelse af lægemidlet og dets anvendelsesområde

Jorveza/budesonid smeltetabletter er det første lægemiddel godkendt til behandling af eosinofil øsofagitis (EoE) [2].

Jorveza smeltetabletter er en ny formulering af det velkendte aktive stof budesonid, og hver smeltetablet indeholder 1 mg budesonid. Smeltetabletten er beregnet til lokal anvendelse i spiserøret.

Tabel 4 Oversigt over Jorveza smeltetabletters karakteristika [1]

Lægemidlets navn	Jorveza® 1 mg smeltetabletter
Generisk navn	Budesonid smeltetablet
Indehaver af markedsføringstilladelsen og repræsentant i Danmark	Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg

	<p>Tyskland</p> <p>Vifor Pharma Nordiska AB Tlf. +46 8 5580 6600 Info.nordic@viforpharma.com</p>
ATC kode	A07EA06
Farmakoterapeutisk klassifikation	Midler mod diarré og tarminflammation/-infektion, corticosteroider med lokal virkning
Aktiv substans	Budesonid
Lægemiddelform	Smeltetablet
Virkningsmekanisme [1]	Budesonid er et non-halogeneret glukokortikosteroid, hvis virkning primært er antiinflammatorisk via binding til glukokortikoid-receptoren. I behandlingen af EoE med Jorveza hæmmer budesonid antigenstimuleret sekretion af mange proinflammatoriske signalmolekyler, såsom thymisk stromal lymfopoeitin, interleukin-13 og eotaxin-3 i det øsofageale epitel, hvilket fører til en signifikant reduktion af det øsofageale inflammatoriske infiltrat.
Dosering og administration [1]	<p>Behandlingen med dette lægemiddel skal iværksættes af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af EoE.</p> <p><u>Dosering</u> Den anbefalede daglige dosis er 2 mg budesonid som én 1 mg tablet om morgenen og én om aftenen. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 6 uger. Behandlingen kan forlænges op til 12 uger for patienter, der ikke responderer tilfredsstillende i løbet af 6 uger.</p> <p><u>Særlige populationer</u> <i>Nedsat nyrefunktion</i> Der er aktuelt ingen tilgængelige data for patienter med nedsat nyrefunktion. Da budesonid ikke udskilles via nyrerne, kan patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion blive behandlet med de samme doser, som bruges til patienter uden nedsat nyrefunktion, men der skal udvises forsigtighed. Jorveza anbefales ikke til brug til patienter med svært nedsat nyrefunktion. <i>Nedsat leverfunktion</i> Under behandling af patienter med nedsat leverfunktion med andre budesonidholdige produkter var budesonidniveauerne øgede. Imidlertid foreligger der intet systematisk studie, som undersøger de forskellige grader af nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion må ikke behandles (se pkt. 4.4 og 5.2 i produktresuméet). <i>Pædiatrisk population</i> Jorvezas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.</p> <p><u>Administration</u> Smeltetabletten skal tages efter et måltid. Den skal placeres på spidsen af tungen og forsigtigt trykkes mod toppen af munden, hvor den opløses. Det varer sædvanligvis ca. to minutter. Det opløste materiale skal synkes med spyttet lidt efter lidt, efterhånden som smeltetabletten smuldrer. Smeltetabletten må ikke tages med væske eller mad. Der skal gå mindst 30 minutter før indtagelse af mad eller drikke eller udførelse af mundhygiejne. Ved enhver brug af oral opløsning, spray eller tyggetabletter skal der gå mindst 30 minutter før og efter administration af Jorveza. Smeltetabletten må ikke tygges eller synkes i uopløst tilstand. Disse forsigtighedsregler sikrer, at den øsofageale slimhinde eksponeres optimalt for det aktive stof.</p>
Indikation relevant for vurdering defineret af EMA [1]	Jorveza er indiceret til behandlingen af EoE hos voksne (over 18 år).
Andre godkendte indikationer	Nej
Udleveringsbestemmelse	NBS, recept. Må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af nærmere bestemte speciallæger. Samme betingelser som udleveringsgruppe A.

	Speciallæger i gastroenterologi eller kirurgisk gastroenterologi [6]
Kombinationsterapi og/eller co-medicin	Nej
Pakninger typer, størrelser, antal enheder og koncentrationer	Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 20 smeltetabletter Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 30 smeltetabletter Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 60 smeltetabletter Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 90 smeltetabletter Jorveza 1 mg, smeltetabletter, blister (Alu-/alu), 120 smeltetabletter [4]  Medicinpriser. Dk 30.12.2019: 536762 Jorveza 1 mg 90 stk. smeltetabletter AIP 2.988,00 kr.
Accelerated assessment [2]	Nej
Orphan drug designation [3]	Ja, Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) har vurderet at Jorveza opfylder kravet til et "lægemiddel til sjældne sygdomme", jf. EMA Orphan Maintenance assessment report Jorveza EMA/1001/2018, 18/01/2018 [3].
Betinget godkendelse [2]	Nej

CHMP vurderede, at patienter med EoE i behandling med den nye formulering budesonid smeltetabletter til forskel fra de hidtidigt anvendte formuleringer af budesonid (astmaspray, orale tabletter og viskøse væske) ikke kun viste reduktion af det øsofageale inflammatoriske infiltrat i den øsofageale slimhinde, men ikke mindst en høj signifikant reduktion i symptomer til et niveau, som patienterne opfattede, som enten ingen eller minimale [2].

I det pivotale fase 3 studie opnåede 93,2 % af patienterne i behandling med budesonid smeltetabletter histologisk remission og ingen af patienterne i placebogruppen [15]. CHMP vurderer, at mere end 90 % af de behandlede patienter kan forvente den fulde opløsning af eosinofil inflammation og derved tilvejebringe forudsætningerne for forebyggelse af sygdommens langsigtede følgevirkninger, så som udvikling af fibrose og stenoser i spiserøret samt komplikationerne hertil [2].

På denne baggrund konkluderede CHMP [2]:

*"The demonstrated benefits with the high superiority against the comparator, the clinical relevance of the effects both with regard to the treatment effects on the underlying pathophysiology and the immediate symptomatic benefits to the patients are regarded to clearly outweigh the identified risks, which are – apart from the localised fungal infections and the functional upper GI complaints – not qualitatively different from what is known for other formulations of the active substance.*

*The use of this medication is expected to meet a clear unmet medical need, even if used in the short-term context only as proposed."*

### 3.4 Kliniske spørgsmål

Formålet med medicinsk behandling er at reducere patientens symptomer og på lang sigt forebygge udviklingen af fibrotiske forandringer i spiserøret, jf. pkt. 3.1 ovenfor.

Der er ikke før godkendelsen af Jorveza nogle godkendte behandlinger af EoE, og derfor er den eksisterende praksis baseret på off-label brug [23].

Der er opstillet to kliniske spørgsmål, jf. Medicinrådets protokol, som skal belyse forskellene mellem behandling med Jorveza smeltetablet og placebo henholdsvis budesonid opløsning [23].

Medicinrådet ønsker kun den økonomiske analyse gennemført for klinisk spørgsmål 1.

### Klinisk spørgsmål 1:

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

Population: Voksne patienter (over 18 år) med EoE

Intervention: Budesonid smeltetabletter

Komparator: placebo

### **3.5 Anvendt dokumentation til besvarelse af de to kliniske spørgsmål**

Til besvarelse af det kliniske spørgsmål 1 er hovedsagelig anvendt fase III studiet, hvor patientpopulationen er voksne (over 18 år), som er diagnosticeret med EoE. Interventionen er Jorveza /budesonid smeltetabletter og komparator i studiet er placebo i overensstemmelse med Medicinrådets protokol [15, 23].

Fase III studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret parallelgruppe studie, som belyser effekt og sikkerhed blandt 88 voksne med aktiv EoE i Europa. Patienterne blev randomiseret til behandling med budesonid smeltetabletter 1 mg 2 gange daglig (n=59) eller til placebo i form af 1 smeltetablet 2 gange daglig (n=29) i 6 uger [15].

Det primære endepunkt var fuld remission efter 6 ugers behandling, og 58 % (34 ud af 59) af patienterne i behandling med budesonid smeltetabletter opnåede fuld remission sammenlignet med ingen af patienterne i placebogruppen. Patienter fra begge grupper, som ikke opnåede fuld remission ved slutningen af den 6. uges dobbeltblindingsfase, blev tilbudt yderligere 6 ugers åben label behandling med 1 mg budesonid smeltetabletter to gange daglig. Efter 12 ugers behandling i alt, opnåede 84,7 (50 ud af 59) af patienterne fuld remission [15].

Til beregningerne i nærværende omkostnings- og budgetanalyse er meromkostningerne beregnet på baggrund af de aktuelle AIP-priser for Jorveza Medicinpriser.dk 30.12.2019; for receptpligtige lægemidler med tilskud er tilskudsprisen (TSP) anvendt og DRG-takster for 2020, som de fremgår med diagnosen EoE for EoE på Sundhedsdatastyrelsens interaktive DRG-modul, udover at der er anvendt Medicinrådets publikation om Værdisætning af enhedsomkostninger.

### **3.6 Formål**

Formålet med den økonomiske analyse er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient samt budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af budesonid smeltetabletter som standardbehandling til voksne patienter med diagnosen EoE.

Klinisk spørgsmål 1 danner grundlag for Medicinrådets vurdering af om Jorveza skal ibrugtages, som standardbehandling.

”Hvad er værdien af Jorveza/budesonid smeltetabletter sammenlignet med placebo ved behandling af patienter med EoE.”

Derudover er der udarbejdet en tillægsanalyse til det kliniske spørgsmål 1, der afspejler de inkrementelle omkostninger, såfremt placebo i stedet for ingen behandling udgøres af behandling med protonpumpeninhibitor (PPI). Dette scenarie er inkluderet, fordi PPI behandling i de Nationale Kliniske Retningslinjer er nævnt blandt første valgene sammen med steroid behandling på trods af, at disse behandlinger er udenfor indikation [7].

## 4 MODELBESKRIVELSE

### 4.1 Antagelser og forudsætninger for modellen

Interventionen er relevant for alle voksne patienter med diagnosen EoE over 18 år [7].

Omkostningsanalyserne har et begrænset samfundsperspektiv, hvor der alene er inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger (inklusive monitorering og administration, eksklusiv lægemiddelomkostninger), bivirkningsrelaterede omkostninger samt patientomkostninger (inklusive transportomkostninger og omkostninger til patientens egenbetaling af receptpligtige lægemidler med generelt- eller generelt klausuleret tilskud.

Hospitalsomkostninger og patientomkostninger er ikke systematisk belyst i litteraturen, ej heller dansk kontekst. Antagelser om disse omkostninger er derfor hentet fra flere kilder for Jorveza® bygger antagelserne primært på fase II og III studierne [15,16] og for komparatoren placebo på DSGH's guidelines [7]. Antagelserne er nærmere beskrevet i forbindelse med at de er bragt i anvendelse.

### 4.2 Tidshorisont og behandlingstid

I analysen er lagt til grund, at behandlingen er livslang, idet sygdommen recidiverer ved seponering, [7].

#### 4.2.1 Behandlingsvarigheden ved behandling med interventionen: Jorveza smeltetabletter

Den anbefalede daglige dosis er 1 mg budesonid 2 gange dagligt. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 6 uger. Behandlingen kan forlænges op til 12 uger for patienter, der ikke responderer tilfredsstillende i løbet af 6 uger [1].

I fase III studiet opnåede 58 % af patienterne fuld remission efter 6 ugers behandling med Jorveza smeltetabletter, og 85 % af patienterne opnåede fuld remission efter 12 ugers behandling, [15]. Den vægtede gennemsnitlige behandlingstid var i studiet 8,52 uger beregnet som et vægtet gennemsnit fra fase III studiet, hvor 58 % af patienterne har fuld remission efter 6 ugers behandling og de resterende 42 % af patienterne blev tilbudt 12 ugers behandling, hvorved yderligere 27 % opnåede fuld remission og de resterende 15 % opnåede ikke fuld remission efter 12 ugers behandling, [15,1].

Vi antager, at danske patienter vil respondere med samme fordeling mellem 6 og 12 ugers behandling som patienterne i fase III studiet og at 15 % af patienterne ikke opnår fuld remission. I hovedanalysen anvender vi derfor en gennemsnitlig behandlingstid på 8,52 uger til beregning af lægemiddelomkostningerne for Jorveza, altså en mere konservativ tilgang end udgangspunktet 6 ugers behandlingsvarighed og vi antager at 15 % af patienterne, som ikke opnår fuld remission vil overgå til placebobehandling efter 12 ugers behandling med Jorveza.

Til beregningerne anvender vi, at patienterne vil blive behandlet med 1 behandling af i gennemsnit 8,5 uger årligt og denne antagelse bygger på baseline data fra fase III studiet, hvor varigheden af seneste EoE episode var ca. 2,5 måneder og den gennemsnitlige selvrapporterede varighed af seneste remissionsfase var ca. 8,5 måneder [2]. Med andre ord oplever gennemsnittet kun en episode hver 11. måned [2,15].

Til beregning af lægemiddelomkostningerne i hovedanalysen for Jorveza anvender vi derfor en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 8,52 uger og en antagelse om en behandling årligt og at 15 %

ikke responderer tilstrækkeligt på 12 ugers behandling med Jorveza smeltetabletter og derfor overgår til placebobehandling.

### 4.3 Analyseperspektiv

Analyseperspektivet er livslangt, idet behandling af EoE i udgangspunktet er livslang [7]. I forhold til beregningen af livslang behandling, er der taget udgangspunkt i, at gennemsnitsalderen ved baseline af patienterne som indgik i fase 3 studiet var 37 år (SD 11,5), og da sygdommen ikke er dødelig, er der anvendt en estimeret gennemsnitlig middellevetid. Det antages, at patientpopulationen i Danmark, som er gennemsnitligt 37 år, er født i 1983, og ud fra nedenstående tabel (kilde: Danmarks Statistik, <https://www.statistikbanken.dk/10015>) over middellevetid, er det antaget, at patienterne gennemsnitligt bliver 80 år, og således antages et analyseperspektiv på 44 år i omkostningsanalysen.

Tabel 5 Middellevetid på fødetidspunktet for henholdsvis 1983 (37 år i dag) og 2019 (1 år i dag)

Middellevetid for 0 årige efter køn og tid	1982-1983	1983-1984	2018-2019
Mænd	71,6	71,5	79,3
Kvinder	77,5	77,5	83,2

DST <http://www.statistikbanken.dk/10015> (1 marts 2020)

Omkostningerne de første 35 år efter det første år er diskonteret med 4 %, og omkostningerne de efterfølgende 8 år er diskonteret med 3 % (Finansministeriet, Dokumentationsnotat om den samfundsøkonomisk diskonteringsrente, 12. nov. 2018).

### 4.4 Generelle antagelser, der knytter sig til flere af omkostningsanalyserne

DRG taksterne i nedenstående tabel 6 anvendes til at beregne hospitalsomkostningerne for begge kliniske spørgsmål og for både intervention og komparator.

Tabel 6 DRG Takster (2020) som danner baggrund for analysen af hospitalsomkostninger

Procedurer anvendt i analysen SKS-tekst i LPR	SKS kode	2020 DRG takst DKK	DRG Gruppe	DRG gruppe kode
Vejledning, instruktion, undervisning og rådgivning af patient	BVDY0	5.297	Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm	06MA11
E-mail, telefonkonsultation	BVAA33A	129	Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm	65TE01
Klinisk kontrol	ZZ0151	5.297	Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm	06MA11
Gastroskopi med biopsi	KUJD05	5.370	Endoskopi el. intubation i øvre mavetarmreg	06PR04
Fleksibel øsofagoscopi med biopsi	KUJC15	5.370	Endoskopi el. intubation i øvre mavetarmreg	06PR04
Fleksibel øsofagoscopi	KUJC12	5.370	Endoskopi el. intubation i øvre mavetarmreg	06PR04
Endoskopisk dilatation af spiserør	KJCA55	5.370	Endoskopi el. intubation i øvre mavetarmreg	06PR04
Anden resektion af spiserør	KJCC96	161.561	Større indgreb på spiserør og mavesæk	06MP04
Kilde: Alle ovenstående takster er opslået i interaktivdrg.sundhedsdata.dk som voksen borger med diagnosen DK209D esoinofil øsofagitis				

Tabellerne nedenfor angiver generelle antagelser, der knytter sig til flere af omkostningsanalyserne (hvad end det er intervention eller komparator).

*Tabel 7 Enhedsomkostninger anvendt i patientomkostningsanalyserne*

Patientomkostninger, variable og definitioner anvendt	Estimat	Kilde
transportomkostninger tur-retur til hospital, DKK	100	Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger, version 1.3
time værdi, LONS20 DST, DKK/time	179	Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger, version 1.3
Omkostning ved tidsforbrug per tur-retur hospital, timer	103,104	Kilde: KL, Kortlægning af afstand til nærmeste sygehus i 2020 plus antaget kørsel med 50 km i timen

*Tabel 8 Patienternes forbrug af tid på forskellige procedurer i hospitalsregi, defintioner anvendt i omkostningsanalyserne*

<b>Patienter ifm. Hospitalsbesøg, tidsforbrug er inklusiv ventetid på hospital (ekskl. Transporttid).</b>	
Tidsforbrug v digital/virtuel kontakt, timer	0,1
tidsforbrug ved klinisk kontrol, oplæring og lignende, timer	1,5
Tidsforbrug ved gastroskopi eller lignende, timer	3
Tidsforbrug ved dilatation, timer	12
Tidsforbrug ved indgreb ifm. afbødning af skade ifm. utilsigtede hændelser ved dilatation, timer	48

For specifikke andre antagelser, er der tilknyttet begrundelser herfor, når de indgår i analysen.

## 5 KLINISK SPØRGSMÅL 1

Omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne er vedlagt i et exceldokument, hvoraf det er muligt at se formlerne, som er anvendt til beregningerne af det kliniske spørgsmål 1. I exceldokumentet indgår også ark med beregning af lægemiddelomkostningerne: til behandling med Jorveza® smeltetablet og komparator placebo, hospitalsomkostninger (inklusive monitorering og administration i relations til behandling med henholdsvis Jorveza smeltetablet og komparator placebo), bivirkningsrelaterede omkostninger samt patientomkostninger.

### 5.1 Lægemiddelomkostninger

#### 5.1.1. Lægemiddelomkostninger til behandling med intervention: Jorveza smeltetabletter.

Fagudvalgets beskrivelse af interventionen er lagt til grund for beregning af lægemiddelomkostningen til behandling med Jorveza smeltetablet, som er i overensstemmelse med SPC-dosering og administration samt apotekets Indkøbspris (AIP):

Varenr. 536762, Jorveza 1 mg, 90 stk. smeltetabletter AIP 2.988,00 kr. (Medicinpriser.dk, den 30.12.2019).

Den anbefalede daglige dosis er 1 mg budesonid 2 gange dagligt [1].

Omkostninger (AIP) for behandling med Jorveza/uge: 1 smeltetablet 2 gange dagligt i 7 dage: 464,80 kr./uge.

Den sædvanlige behandlingsvarighed er 6 uger [1].

Omkostninger (AIP) for behandling med Jorveza i 6 uger: 2.788,80 kr.

Behandlingen kan forlænges op til 12 uger for patienter, der ikke responderer tilfredsstillende i løbet af 6 uger [1].

Som beskrevet under pkt. 4.2 Tidshorisont og behandlingslængde antages en vægtede gennemsnitlige behandlingsvarighed på 8,52 uger og 1 årlig behandling.

Omkostninger (AIP) til en behandling af i gennemsnit 8,52 uger: 3.960,10 kr./behandling.

Omkostninger til en behandling med Jorveza smeltetablet/år: 3.960,10 kr./år (AIP), hvilket svarer til en gennemsnitlig omkostning for livslang behandling (44 år) på 84.918 kr. (nutidsværdi).

#### 5.1.2 Lægemiddelomkostninger til behandling med komparator: placebo

I sagens natur er der ingen lægemiddelomkostninger til behandling med placebo

Lægemiddelomkostninger til behandling med komparator: placebo/år: 0,00 kr./år.

#### 5.1.3 Konklusion på lægemiddelomkostninger Klinisk spørgsmål 1

Tabel 9 Gennemsnitlig lægemiddelomkostninger per patient, konklusion inkrementelle lægemiddelomkostninger/år, klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1: omkostningsanalyse	Intervention Jorveza smeltetablet		Komparator Placebo		Inkrementelle omkostninger	
	Årlig behandlingsomkostning	Livslang behandlingsomkostning	Årlig behandlingsomkostning	Livslang behandlingsomkostning	ved behandling i et år	ved livslang behandling
Lægemiddel omkostning	3.960	87.753	0	0	3960	87.753



## 5.2 Hospitalsomkostninger

Diagnosen EoE er en ny diagnose, som beskrevet tidligere fik EoE først en selvstændig diagnosekode i 2014, og Vifor Pharma er ikke bekendt med studier, rapport eller lignende, som beskriver naturhistorien af sygdommen EoE, herunder behandlingsforløb, som kan ligge til grund for at estimere hospitalsomkostningerne for behandling af sygdommen EoE: Hertil kommer at behandling med Jorveza smeltetabletter først blev markedsført i Danmark april 2019 - derfor er det endnu et meget begrænset antal patienter med EoE, der har været i behandling med Jorveza smeltetabletter i en dansk kontekst.

Antagelserne for hospitalsomkostningerne bygger derfor på flere kilder herunder DSGH's guidelines og fase II og III studierne [7, 15, 16].

Beregningerne af hospitalsomkostningerne forudsætter, at al tidligere behandling til og med at diagnose er stillet er ens for både intervention og komparator, og disse er derfor ikke medtaget i analysen.

### 5.2.1 Hospitalsomkostninger i relation til behandling med intervention: Jorveza smeltetabletter.

For behandling med Jorveza smeltetablet har vi tillagt følgende behandlinger (se Tabel 6 pkt. 4.4 for oversigten over de anvendte DRG takster).

1. besøg: påbegyndelse af behandling med Jorveza smeltetablet. Der forligger ingen krav om særlige undersøgelser og blodprøver før påbegyndelse af behandling med Jorveza smeltetabletter. Besøget inkluderer en instruktion i administrationen af Jorveza smeltetablet. Dette ambulante besøg takseres til DKK 5.297 som svarer til DRG taksten for procedurekode BVDYO (se Tabel 6). Det antages, at et besøg med instruktion i administration af lægemidlet er tilstrækkeligt til, at patienten først skal ses igen efter 6 ugers behandling.

#### Efter 6 ugers behandling med Jorveza smeltetablet:

Klinisk og histologisk kontrol for effekt af behandlingen, der takseres til DKK 5.370, SKS kode KUJC15. Efterfølgende en telefonkonsultation med opfølgning på resultatet af undersøgelsen til DKK 129, SKS kode BVAA33A.

Det antages, at 58 % af patienterne har fuld remission efter 6 ugers behandling og afslutter behandlingen efter 6 ugers behandling, jf. Fase III studiet.

Det lægges til grund, at de 42 % af patienterne, som ikke responderer tilstrækkeligt på behandlingen bliver tilbudt at fortsætte behandlingen i yderligere 6 uger.

#### Efter 12 ugers behandling ialt med Jorveza smeltetablet:

De 42 % af patienterne, som blev tilbudt at fortsætte behandlingen, skal påny have vurderet effekten af behandlingen ved afslutningen af de 12 ugers behandling.

Klinisk og histologisk kontrol for effekt af behandlingen DKK 5.370, SKS kode KUJC15

Efterfølgende en telefonkonsultation med opfølgning på resultatet af undersøgelsen DKK 129, SKS kode BVAA33A.

CHMP vurderede, at patienter med EoE i behandling med den nye formulering budesonid smeltetabletter til forskel fra de hidtidigt anvendte formuleringer af budesonid (astmaspray, orale

tabletter og viskøse væsker) ikke kun viste en reduktion af det øsofageale inflammatoriske infiltrat i den øsofageale slimhinde, men ikke mindst en signifikant reduktion i symptomer til et niveau, som patienterne opfattede, som enten ingen eller minimale [2]. På denne baggrund antages det i analysen at patienter i behandling med Jorveza smeltetabletter ikke vil have behov for en dilatation.

Tabel 10 Hospitalsomkostninger per patient per år for behandling med Jorveza smeltetablet

Beskrivelse	SKS-kode	Antal	2020 DRG takst	DRG takst ialt
1. besøg påbegyndelse af behandlingen med Jorveza smeltetablet inkl. instruktion	BVDYO	1	5.297	5.297
Kontrol gastroskopi med henblik på histologisk respons efter 6 ugers behandling	KUJC15	1	5.370	5.370
Telefonkonsultation	BVAA33A	1	129	129
42 % af patienterne Kontrol gastroskopi med henblik på histologisk respons efter 12 ugers behandling	KUJC15	1	5.370	2.255
42 % af patienterne telefonkonsultation	BVAA33A	1	129	54
<b>Hospitalsomkostninger Jorveza i alt/år</b>				<b>13.106</b>

Det svarer således til en gennemsnitlig omkostning per patient for livslang behandling på (nutidsværdi) DKK 252.362 (se nedenstående tabel).

Tabel 11 Gennemsnitlige hospitalsomkostninger per patient for intervention Jorveza

Klinisk spørgsmål 1: hospitalsomkostninger per patient i forbindelse med intervention	Intervention Jorveza	
	Årlig behandlingsomkostning DKK	Livslang behandlingsomkostning DKK
Opstartskonsultation	5.297	87.753
Kontrol gastroskopi	7.625	168.973
telefonkonsultation	183	4.059
<b>I alt</b>	<b>13.106</b>	<b>260.786</b>

### 5.2.2 Hospitalsomkostninger i relation til behandling med komparator: placebo

EoE er en kronisk sygdom og som uden behandling forventes at progrediere [7]. Fagudvalget forventer, at patienter i behandling med steroid vil have brug for 2-3 behandlinger årligt [23]. Set i det lys antages det, at patienterne uden behandling mindst vil have 3 kontakter til hospitalet årligt (SKS kode BVDYO).

Det antages, at mindst en af disse kliniske kontroller vil medføre en gastroskopi med biopsi for at følge sygdommens progression pga. dysfagi og andre symptomer på sygdommen (SKS kode KUJC12).

Det antages, at 20 % af patienterne vil have behov for en dilatation i løbet af 5 år. Denne antagelse bygger vi på nedenstående 4 artikler (se Tabel 12):

- Af 130 patienter med EoE identificeret mellem januar 2000 og december 2007, havde 36 patienter behov for ialt 70 dilatationer [19].
- I publikationen af et retrospektivt, single-center studie af Dellon 2013, ud af 379 patienter diagnosticeret fra 2001 til 2011 havde 76 (20%) patienter behov for dilatationer [20].

- I det retrospektive enkeltcenter studie af Lipka (2014), som fulgte 13 patienter med EoE i gennemsnit 13,6 år (5-24 år], 12 oplevede tilfælde med fødebolus og blev behandlet med mindst 1 dilatation. Patienterne var initialt behandlet med 3,2 dilatationer i gennemsnit over de første år (1-6 år). Patienterne bevarede effekten af behandlingen ved dilatation hvert 2 år i gennemsnit [21].
- Straumann 2003 fulgte 30 ubehandlede patienter med EoE i gennemsnit 7,2 år. I alt blev 11 patienter behandlet med dilatation. 7 af disse patienter blev behandlet med en enkelt dilatation og 4 patienter fik gentagende dilatationer [22].

Tabel 12 Oversigt over studier, som belyser patienter med EoE's årlige risiko for en dilatation

Studium	Patienter i studiet (N)	Observations Periode (År)	Andel af patienter med behov for mindst 1 dilatation	(Dilatationer/ patienter) Gennemsnitlig antal dilatationer per patient	(Dilatationer/ total antal patienter) Gennemsnitlig antal dilatationer/ patient med EoE	Gennemsnitlig årlig risiko for dilatation per patient
[19]	130	Jan 2000-dec 2007 (8)	(36/130) 0,3	(70/36) 1,9	(70/130) 0,53	0,07
[20]	379	2001-2011 (10)	(76/379) 0,2	ukendt	ukendt	0,02
[21]	13	1988-2011 (13,6)	(12/13) 0,9	(157/12) 13	(157/13) 12,5	1
[22]	30	1989-2001 (7,2)	(11/30) 0,4	7 patienter 1 dilatation og 4 patienter >1 dilatation	(7+(4*2)/30) 0,5	0,07

I analysen er således anvendt en årlig risiko for en dilatation på 4 %, og derfor er der for disse patienter tillagt en takst på endoskopisk dilatation af spiserøret (SKS kode KJCA55)

I forbindelse med dilatation opleves sjældent utilsigtede hændelser, af DSGH's guidelines fremgår det dog at risikoen for blødning eller perforation i forbindelse med dilatation er 0,1-0,2 % [7]. Denne antagelse er inkluderet i omkostningsanalysen for placebo med taksten KJCC96 Større indgreb på spiserør og mavesæk DRG gruppe 06MP04 161.561.

Tabel 13 Hospitalsomkostninger/år for behandling med placebo

Beskrivelse	SKS-kode	Antal	2020 DRG takst	DRG takst ialt
2 besøg med klinisk kontrol	BVDYO	2	5.297	10.594
1 fleksibel øsofagoskopi med biopsi	KUJC15	1	5.370	5.370
4 % af patienterne: endoskopisk dilatation af spiserør	KJCA55	0,04	5.370	215
0,15 % risiko for blødning eller perforation i forbindelse med en dilatation	KJCC96	0,04*0,015	161.561	97
<b>Hospitalsomkostninger placebo i alt/år</b>				<b>16.276</b>

Således bliver den årlige hospitalsomkostning for Placebopatienter DKK 16.276, hvilket svarer til en livslang hospitalsomkostning på DKK 360.659 (nutidsværdi). Se Tabel 14 nedenfor for specifikationer.

Tabel 14 Klinisk spørgsmål 1: hospitalsomkostninger per patient i forbindelse med Placebobehandling

Klinisk spørgsmål 1: hospitalsomkostninger per patient i forbindelse med behandling	Komparator Placebo	
	Årlig behandlingsomkostning DKK	Livslang behandlingsomkostning DKK
Kontrol/vejledning	10.594	234.756
Kontrol gastroskopi	5.370	118.995
Dilatation	215	4.760
UTH ifm dilation	97	2.148
<b>I alt</b>	<b>16.276</b>	<b>360.659</b>

### 5.2.3 Konklusion på Hospitalsomkostninger Klinisk spørgsmål 1

Tabel 15 Konklusion inkrementelle hospitalsomkostninger/år klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1: hospitalsomkostninger per patient i forbindelse med behandling	Intervention Jorveza		Komparator Placebo		Inkrementelle omkostninger	
	Årlig behandlingsomkostning DKK	Livslang behandlingsomkostning DKK	Årlig behandlingsomkostning DKK	Livslang behandlingsomkostning DKK	Årlig behandling DKK	Livslang behandling DKK
Kontrol/vejledning	5.297	87.753	10.594	234.756	-5.297	-147.003
Kontrol gastroskopi	7.625	168.973	5.370	118.995	2.255	49.978
telefonkonsultation	183	4.059	0	0	183	4.059
Dilatation	0	0	215	4.760	-215	-4.760
UTH ifm dilation	0	0	97	2.148	-97	-2.148
<b>I alt</b>	<b>13.106</b>	<b>260.786</b>	<b>16.276</b>	<b>360.659</b>	<b>-3.170</b>	<b>-99.873</b>

### 5.3 Bivirkningsrelaterede omkostninger

Bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier med Jorveza angives i tabellen nedenfor, i henhold til MedDRA-systemorganklasse

Tabel 16 Liste over bivirkninger i de kliniske studier

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelig Hyppighed $\geq 1/10$	Almindelig $1/100 \leq$ hyppighed $< 1/10$
Infektioner og parasitære sygdomme	Øsofageal candidiasis	Oral og/eller orofaryngeal candidiasis
Nervesystemet		Hovedpine
Vaskulære sygdomme		Hypertension
Mave-tarm-kanalen		Smerter i øvre abdomen, gastroøsofageal reflukssygdom, læbeødem, kvalme, oral paræstesi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		træthed
Undersøgelser		Nedsat kortisol i blodet

MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Svampeinfektioner i munden, svælget og spiserøret var de hyppigst observerede bivirkninger i kliniske studier med Jorveza smeltetablet. I fase III studiet oplevede i alt 10 ud af 87 (11,5 %) af patienterne, eksponeret for Jorveza (i enten den dobbeltblindet 6 ugers behandlings fase eller i den forlænget behandlingsfase uden blinding), tilfælde af formodede svampeinfektioner forbundet med kliniske symptomer, der alle var lette i intensitet, undtagen hos en patient, hvor der blev rapporteret en moderat intensitet [1].

I analysen antages det derfor, at 11,5 % af patienterne i behandling med Jorveza smeltetablet vil få kliniske tegn på svampeinfektion som antages at være behandlingskrævende.

### **5.3.1 Omkostninger til behandling af bivirkningen svampeinfektioner forbundet med kliniske symptomer**

Beregningen af omkostningerne til behandling af orale svampeinfektioner forbundet med kliniske symptomer er baseret på en behandling med 50-100 mg fluconazol 1 gang daglig

Nedenstående to pakninger på henholdsvis 50 og 100 mg er de billigste pakninger i takstperioden pr. 30.12.2019 og baseret på nedenstående to varenumre for henholdsvis 50 mg og 100 mg:  
Varenr. 587922 Fluconazol Aurobindo 50 mg 28 stk. Blister AIP 13,00 kr. og TSP 34,40 kr.  
Varenr. 149717 Fluconazol Hexal 100 mg, 28 stk. AIP 184 kr. og TSP 265,70 kr.

Andelen af patienter, som har brug for 50 henholdsvis 100 mg fluconazol kendes ikke og i beregningen antages det 50 % af patienterne har brug for en behandling med 50 mg og de resterende 50 % af patienterne har brug for en behandling med 100 mg. Herved vil en gennemsnitlig AIPpris for behandlingen udgøre 50 % x 13,00 kr. + 50 % x 184,00 kr. = 98,5 kr. (AIP) og parallelt hermed vil den gennemsnitlige tilskudspris (TSP) 50 % x 34,40 + 50 % x 265,70 kr. = 150,05 kr. TSP prisen på 150,05 kr. per behandling for oral svampeinfektion er lagt til grund for beregning af de bivirkningsrelaterede omkostninger.

Den gennemsnitlige regionale tilskudsprocent (4Q 2019) er 62,3 % [25] og udgør i gennemsnit kr. 150,05 kr. x 62,3 % = 93,48 kr. og de resterende 37,7 % betales af patienten og udgør i gennemsnit 56,57 kr.

11,5 % af patienterne forventes at henvende sig til lægen pga. symptomerne på en oral svampeinfektion, det antages at henvendelsen vil være en telefonkonsultation, og det antages at en behandling for oral svampeinfektion vil blive iværksat. Det antages, at det er 11,5 procent af patienterne, som har behov en behandling for en oral svampeinfektion for hver behandling med budesonid uanset dispenseringsform. Der er ikke bivirkningsomkostningerne inkluderet i patientomkostninger i forhold til administration af svampekuren, da administrationen er 1 tablet 1 gang daglig.

Patientens andel af de bivirkningsrelaterede omkostninger til behandling af oral svampeinfektion tillægges patientomkostningerne jf. nedenfor pkt. 5.4 og de udgør 11,5 % af 56,57 kr. = 6,50 kr.

Tabel 17 Omkostning til behandling af bivirkninger ved behandling med Jorveza

	Pris/bivirkning	Andel af patienterne	Omkostning/år
Telefonkonsultation	129	11,5 %	14,83 kr.
Lægemiddelpris (TSP) Regionens andel	93,48	11,5 %	10,75 kr.
Omkostning bivirkninger			25,58 kr.

Således er bivirkningsomkostningerne for interventionen Jorveza DKK 26 kr. per år, hvilket svarer til en livslang bivirkningsomkostning på DKK 567 (nutidsværdi).

### 5.3.2 Bivirkningsrelaterede omkostninger ved behandling med placebo

Bivirkningen orale svampeinfektion er relateret til behandling med budesonid og er derfor ikke relevant at inkludere i analysen for komparatoren placebo. Placebo antages heller ikke at have andre bivirkninger, hvorfor omkostningerne sættes til DKK 0.

### 5.3.3 Konklusion på bivirkningsrelaterede omkostninger Klinisk spørgsmål 1

Tabel 18 Konklusion på de inkrementelle bivirkningsrelaterede omkostninger klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1: Bivirkningsomkostninger per patient i forbindelse med behandling	Intervention Jorveza smeltetablet		Komparator Placebo		Inkrementelle omkostninger	
	Årlig behandlingsomkostning	Livslang behandlingsomkostning	Årlig behandlingsomkostning	Livslang behandlingsomkostning	ved behandling i et år	ved livslang behandling
Lægemiddel-behandling af oral svampeinfektion	11	238	0	0	11	238
Telefonkonsultation	15	329	0	0	15	329
<b>I alt</b>	<b>26</b>	<b>567</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>26</b>	<b>567</b>

## 5.4 Patientomkostninger

For Patientomkostningerne udover de antagelser, der er nævnt som de generelle modelantagelser (se afsnit 4), er der for Jorveza specifikt lavet antagelser om administrationstid som anført nedenfor i tabellen. Herved bliver den samlede årlige patientomkostning til administration 1.779 (som svarer til 10 minutter dagligt i 8,5 uger til timeprisen 179 kr.).

Tabel 19 Antagelser om patient-administrationstid vedrørende Jorveza

<u>Jorveza:</u>	
antal daglige administrationer	2
Patienttid per administration, minutter	5

Analogt beregnes de øvrige komponenter ud fra tidligere specificerede antagelser, hvorved fås resultatet af klinisk spørgsmål 1 vedrørende patientomkostninger, at den årlige inkrementelle omkostning ved at vælge Jorveza som standardbehandling fremfor Placebo er DKK 1.175, hvilket svarer til en livslang omkostning for patienten på DKK 26.037 (nutidsværdi). Hvordan elementerne fordeler sig på de forskellige elementer, kan ses af nedenstående tabel.

Patienternes gennemsnitlige egenbetaling i forbindelse med behandling af bivirkningen oral svampeinfektion, som ca. 11,5 % af patienterne oplever udgør 6,5 kr. pr. behandling med Jorveza og er tillagt patientomkostningerne.

### 5.4.1 Konklusion på patientomkostninger Klinisk spørgsmål 1

Tabel 20 Konklusion på patientomkostninger/år klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1: Patientomkostninger per patient i forbindelse med behandling	Intervention Jorveza		Komparator Placebo		Inkrementelle omkostninger	
	Årlig behandlingsomkostning DKK	Livslang behandlingsomkostning DKK	Årlig behandlingsomkostning DKK	Livslang behandlingsomkostning DKK	Inkrementel omkostning ved behandling i et år DKK	Inkrementel omkostning ved livslang behandling DKK
Hospital	647	14.330	1.074	23.799	-427	-9.469
telefonkonsultation	25	563	0	0	25	563
Transport	492	10.892	609	13.502	-118	-2.610
Lægemeddeladministration	1.779	39.427	0	0	1.779	39.427
Bivirkninger eller UTH	7	139	91	2.018	-85	-1.879
<b>I alt</b>	<b>2.949</b>	<b>65.351</b>	<b>1.774</b>	<b>39.319</b>	<b>1.175</b>	<b>26.032</b>

## 5.5 Konklusion på omkostningerne - klinisk spørgsmål 1 Hovedanalysen

Tabel 21 Resultat af omkostningsanalysen for klinisk spørgsmål 1

Resultat af omkostningsanalyse for klinisk spørgsmål 1	Intervention Jorveza		Komparator Placebo		Inkrementelle omkostninger	
	Årlig behandlingsomkostning	Livslang behandlingsomkostning	Årlig behandlingsomkostning	Livslang behandlingsomkostning	Inkrementel omkostning ved behandling i et år	Inkrementel omkostning ved livslang behandling
Lægemeddelomkostninger	3.960	87.753	0	0	3.960	87.753
Hospitalsomkostninger	13.106	260.786	16.276	360.659	-3.170	-99.873
Bivirkningsrelaterede omkostninger	26	567	0	0	26	567
Patientomkostninger	2.949	65.351	1.774	39.319	1.175	26.032
<b>Sum</b>	<b>20.041</b>	<b>414.457</b>	<b>18.050</b>	<b>399.978</b>	<b>1.991</b>	<b>14.479</b>

De inkrementelle Lægemeddelomkostningerne for behandling med Jorveza opvejes til dels af hospitalsomkostningerne for behandling med placebo.

## 5.6 Omkostningerne - klinisk spørgsmål 1 Tillægsanalysen

I den danske guideline for behandling af EoE [7] er 8 ugers behandling med protonpumpehæmmere (PPI) et ligeværdigt 1 valg til behandling med lokalt steroid. Til det kliniske spørgsmål 1 er derfor udarbejdet en tillægsanalyse, hvor komparator placebo fortolkes, som behandling med PPI.

Ca. halvdelen af patienterne responderer tilfredsstillende på behandling med PPI og derfor er en responsraten på 50 % lagt til grund i analysen [23].

Til beregningerne er anvendt TSP priser for den billigste pakning i perioden 30.12.2019 – 12.1.2020 fra Lægemeddelstyrelsens Medicinpriser.dk

Varenr. 102878, Pantoprazol KRKA 40 mg, 56 stk. AIP 181,00 kr.; TSP 261,65 kr.

TSP pris for behandling med PPI beregnes således til:

100 % af patienterne får i gennemsnit 2,5 behandlinger af 8 uger: 1 behandling svarer til 56 tabletter ~1 pakning pantoprazol 40 mg, 56 stk. til en TSP pris 261,65 kr. = 654,13 kr.

Den gennemsnitlige regionale tilskudsprocent (4Q 2019) er 62,3 % [25] og udgør for regionen i gennemsnit kr. 654,13 kr. x 62,3 % = 407,52 kr. og de resterende 37,7 % betales af patienten og udgør i gennemsnit 246,61 kr.

Tabel 22 Konklusion på omkostningsanalysen, tillægsanalyse til spørgsmål 1, hvor Placebo inkluderer PPI

Tillæg til omkostningsanalyse for klinisk spørgsmål 1, hvor Placebo inkluderer behandling med PPI	Intervention Jorveza		Komparator Placebo inkl. PPI		Inkrementelle omkostninger	
	Årlig behandlingsomkostning	Livslang behandlingsomkostning	Årlig behandlingsomkostning	Livslang behandlingsomkostning	Inkrementel omkostning ved behandling i et år	Inkrementel omkostning ved livslang behandling
Lægemedelomkostning	3.960	87.753	408	9.030	3.553	78.723
Hospitalsomkostning	13.106	260.786	16.276	360.659	-3.170	-99.873
Bivirkningsrelaterede omkostninger	26	567	0	0	26	567
Patientomkostninger	2.949	65.351	2.188	48.486	761	16.865
<b>Sum</b>	<b>20.041</b>	<b>414.457</b>	<b>18.871</b>	<b>418.175</b>	<b>1.169</b>	<b>-3.718</b>

## 5.7 Budgetkonsekvenserne Klinisk Spørgsmål 1

Der er i budgetkonsekvenserne fordelingen af patienter på henholdsvis Jorveza og placebo som følger modellen om, at alle patienter startes op på Jorveza og kun de patienter, der ikke responderer (15 procent) overgår til placebo. Såfremt Placebo er standardbehandling antages, at ingen patienter får Jorveza behandling. Fordelingen patienterne imellem ses af nedenstående tabel.

Tabel 23 fordelingen af patienter på behandling i budgetårene

		2020	2021	2022	2023	2024
Antal patienter i behandling ved Jorveza som standardbehandling						
	med Jorveza	1.676	1.710	1.948	2.184	2.418
	med placebo	251	294	336	378	419
	Antal unikke patienter i behandling med Jorveza	1.676	1.959	2.240	2.517	2.792
	Antal behandlingsforløb	1.927	2.004	2.284	2.562	2.837
Antal patienter i behandling ved Placebo som standardbehandling						
	med Jorveza	0	0	0	0	0
	med placebo	1.676	1.959	2.240	2.517	2.792
	Antal unikke patienter	1.676	1.959	2.240	2.517	2.792
	Antal behandlingsforløb	1.676	1.959	2.240	2.517	2.792



At der er flere behandlingsforløb end unikke patienter ved Jorveza som standardbehandling, skyldes at de patienter, der ikke responderer på Jorveza overgår samme år til placebo behandling. Disse patienter får således det første år 2 forskellige behandlingsforløb.

Tabel 24 De inkrementale budgetkonsekvenser for hovedanalysen ved behandling med Jorveza, som standardbehandling fremfor placebo

Omkostninger ved behandling	2020	2021	2022	2023	2024
<b>med Jorveza</b>					
Lægemiddelomkostninger	6.637.398	6.771.516	7.715.289	8.649.624	9.574.615
Hospitalsomkostninger	21.965.869	22.409.721	25.533.051	28.625.148	31.686.324
Bivirkningsrelaterede omkostninger	42.883	43.749	49.847	55.883	61.860
<b>I alt Jorveza</b>	<b>28.646.150</b>	<b>29.224.987</b>	<b>33.298.187</b>	<b>37.330.655</b>	<b>41.322.799</b>
med Placebo					
Lægemiddelomkostninger	0	0	0	0	0
Hospitalsomkostninger	-23.187.383	-27.105.407,9	-30.984.250	-34.824.306	-39.296.841
Bivirkningsrelaterede omkostninger	0	0	0	0	0
<b>I alt placebo</b>	<b>-23.187.383</b>	<b>-27.105.407</b>	<b>-30.984.250</b>	<b>-34.824.306</b>	<b>-39.296.841</b>
<b>Total</b>	<b>5.458.768</b>	<b>2.119.580</b>	<b>2.313.937</b>	<b>2.506.349</b>	<b>2.025.958</b>

Det første år vil budgetkonsekvensen for at indfører Jorveza smeltetabletter, som standard behandling udgøre 5,5 mio. DKK og i år 2024 vil budget konsekvensen udgøre 2 mio. DKK. Den 5-årige inkrementale budgetkonsekvens udgør 14,4 mio. kr.

For tillægsanalysen, hvor PPI er inkluderet i placebo-behandlingen vil budgetkonsekvensen udgøre DKK 4,9 mio. i 2020 og i år 2024 DKK 1,5 mio. ved at indfører Jorveza smeltetablet, som standard behandling.

Tabel 25 De inkrementale budgetkonsekvenserne for tillægsanalysen ved behandling med Jorveza, som standardbehandling fremfor placebo (PPI)

Omkostninger ved behandling	2020	2021	2022	2023	2024
<b>med Jorveza</b>					
Lægemiddelomkostninger	6.637.398	6.771.516	7.715.289	8.649.624	9.574.615
Hospitalsomkostninger	21.965.869	22.409.721	25.533.051	28.625.148	31.686.324
Bivirkningsrelaterede omkostninger	42.883	43.749	49.847	55.883	61.860
<b>I alt Jorveza</b>	<b>28.646.150</b>	<b>29.224.987</b>	<b>33.298.187</b>	<b>37.330.655</b>	<b>41.322.799</b>
med Placebo (PPI)					
Lægemiddelomkostninger	-580.577	-390.778	-439.339	-487.413	-535.007
Hospitalsomkostninger	-23.187.383	-27.105.407	-30.984.250	-34.824.306	-39.296.841
Bivirkningsrelaterede omkostninger	0	0	0	0	0
<b>I alt placebo (PPI)</b>	<b>-23.187.383</b>	<b>-27.105.407</b>	<b>-30.984.250</b>	<b>-34.824.306</b>	<b>-39.296.841</b>
<b>Total</b>	<b>4.878.191</b>	<b>1.728.802</b>	<b>1.874.598</b>	<b>2.018.936</b>	<b>1.490.951</b>

## 5.8 Følsomhedsanalyser - klinisk spørgsmål 1

Hvis det i stedet for fast numerisk incidens, antages en fast vækst i incidensraten på 5 procent, så kommer prævalens og incidensdata til at se ud som de fremgår af nedenstående tabel

Tabel 26 Konsekvens på prævalens og incidens med fast vækst i incidensrate på 5 procent

	2020	2021	2022	2023	2024
Befolkningstal 1)	5.822.763	5.855.045	5.878.815	5.902.710	5.926.998
Prævalens, primo år 2)	1.395	1.711	2.042	2.389	2.752
Årlig incidens 3)	330	348	367	387	408
Incidensrate (per 100.000 år) 4)	5,7	5,9	6,2	6,6	6,9
Årlig vækst i incidensrate	5%	5%	5%	5%	5%
Prævalens, primo år, hvis dødelighed også omfatter de nye patienter (årets incidente)	1.392	1.708	2.039	2.385	2.748

1) Befolkningstal er hentet fra Statistikbanken (1. kvartal det pågældende år), tabel FOLK1A. Befolkningstal for 2021 - 2024 er hentet fra befolkningsfremskrivning i Statistikbanken, tabel FRDK119 (den 28/3-2020)

2) Prævalens primo år er beregnet ud fra prævalensen ultimo år det tidligere år fraregnet dødeligheden tillagt incidensen

3) Beregnet ud fra historiske data sammen med en funktion af modelantagelsen om en given årlig vækst i incidensraten

4) Beregnet ud fra historiske data samt modellens antagelser om den årlige vækst i incidensrate

Det giver sig udslag i en forskel på budgetkonsekvensanalyserne på 2,3 mio. kr. over 5 år, en forøget budgetkonsekvens på 16 procent i forhold til hovedanalysen..

Tabel 27: Budgetkonsekvenserne, hvis der er antagelse om en årlig vækst i incidensraten (incidens/100.000) på 5 %

	2020	2021	2022	2023	2024
Omkostninger ved behandling					
<b>med Jorveza</b>					
Lægemiddelomkostninger	6.831.403	7.138.659	8.327.979	9.573.823	10.879.418
Hospitalsomkostninger	22.607.910	23.624.748	27.560.695	31.683.703	36.004.450
Bivirkningsrelaterede omkostninger	44.136	46.121	53.805	61.854	70.290
<b>I alt Jorveza</b>	<b>29.483.449</b>	<b>30.809.528</b>	<b>35.942.480</b>	<b>41.319.380</b>	<b>46.954.157</b>
med Placebo					
Lægemiddelomkostninger	0	0	0	0	0
Hospitalsomkostninger	-23.865.127	-28.489.326	-33.331.225	-38.402.926	-43.717.509
Bivirkningsrelaterede omkostninger	0	0	0	0	0
<b>I alt placebo</b>	<b>-23.865.127</b>	<b>-28.489.326</b>	<b>-33.331.225</b>	<b>-38.402.926</b>	<b>-43.717.509</b>
<b>Total</b>	<b>5.618.322</b>	<b>2.320.203</b>	<b>2.611.255</b>	<b>2.916.454</b>	<b>3.236.648</b>

## 6 AFSLUTTENDE BEMÆRKNINGER

Jorveza® er det første godkendte lægemiddel til behandling af EoE, og derfor findes der kun få, små og korte studier, som kan belyse behandling med Jorveza.

Med de antagelser der er lagt til grund for analysen, findes for så vidt angår spørgsmålet (klinisk spørgsmål 1: Jorveza smeltetablet overfor placebo), at omkostningerne ved interventionen Jorveza for en gennemsnitspatient udgøres af 20.000 kr. per år. Hospitalsomkostningerne udgør ca. 65 %, lægemiddelomkostninger ca. 20 %, patientomkostningerne udgør 15 procent og de bivirkningsrelaterede omkostninger under 1 procent. For placebo derimod, med en gennemsnitsomkostning på 18.000 kr., udgøres 90 % af omkostningerne hospitalsomkostninger og resten er patientomkostningerne.

Livslang behandling med Jorveza antager således en omkostning på godt 400.000 kr. og det tilsvarende for placebo er knap 400.000 kr. Den inkrementelle omkostning for livslang behandling af en patient beløber sig til godt 14.000 kr., som dækker over en besparelse på 100.000 kr. på hospitalsressourcer og øgede lægemiddelomkostninger på 88.000 kr. og patientomkostninger på 26.000 kr.

Såfremt man antager, at placebo-behandling inkluderer PPI-behandling, reduceres den inkrementelle omkostning ved livslang behandling fra 14.000 kr. til en besparelse på knap 4.000 kr.

Budgetkonsekvenserne ved klinisk spørgsmål 1 er i alt 14,4 mio. kr. i perioden 2020-2024, hvor den største post er i indeværende år på 5,5 mio. kr. Ved at inkludere PPI i placebo-behandlingen ændres de inkrementelle budgetkonsekvenser til at udgøre 12 mio. kr. over 5 år.

Lægges der en antagelse ind i modellen om 5 % årlig vækst i incidensraten (antal incidente/100.000 år), hvilket konkret betyder, at der med en incidensrate på 5,1 i 2018 (297 ud af en befolkning på 5,8 mio.) vil være en incidensrate i 2024 på 6,9, hvilket medfører, at budgetkonsekvenserne stiger med 2,3 mio. kr. fordelt over 5 år. Hvis den årlige vækst i incidensraten beregnes på scenariet, hvor Placebo inkluderer PPI, er der stort set ingen forskel på budgetkonsekvenserne i forhold til hovedanalysen.

Den inkrementelle omkostning for livslang behandling med Jorveza på godt 14.000 kr. skal ses i lyset af at EoE er en kronisk progredierende sygdom, som udover gentagne kontakter til sundhedssystemet for at få fjernet fødebolus og få foretaget dilatationer af stenoser og det kan være nødvendigt at foretage yderligere dilatationer 4-8 uger senere, med risiko for perforation og blødning [7].

For helt svære tilfælde med komplikationer til dilatationen kan takster, som nedenfor komme på tale: "Større indgreb på spiserør, mavesæk" har en takst på 161.561 kr.

Hertil kommer at patienternes livskvalitet påvirkes også i svær grad [2]. Særlig spisesituationerne, sammen med andre kan give et psykologisk stress.

CHMP vurderede, at patienter med EoE i behandling med den nye formulering budesonid smeltetabletter til forskel fra de hidtidigt anvendte formuleringer af budesonid (astmaspray, orale tabletter og viskøse væske) ikke kun viste reduktion af det øsofageale inflammatoriske infiltrat i den øsofageale slimhinde, men ikke mindst en høj signifikant reduktion i symptomer til et niveau, som patienterne opfattede, som enten ingen eller minimale [2].

## 7 REFERENCER

1. European Medicines Agency (EMA), Produktresumé Jorveza, senest opdateret 16/07/2019
2. European Medicines Agency (EMA) Assessment Report Jorveza, EMA/774645/2017, 09/11/ 2017
3. European Medicines Agency (EMA) Orphan Maintenance Assessment Report Jorveza, EMA/1001/2018, 18/01/2018
4. European Medicines Agency (EMA) All Authorised Presentations Jorveza 18/01/2018
5. European Medicines Agency (EMA) procedural steps taken and scientific information after authorization
6. Udleveringsbestemmelse Markedsføringstilladelse I DK
7. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) Guideline for diagnostik og behandling af eosinofil øsofagiti hos voksne. Maj 2019
8. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993Jan ; 38(1): 109-16
9. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1022-23
10. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, Armin U, Bredenoord AJ, Bussmann C et al. Guideline on eosinophilic esophagitis evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*, 2017, Vol. 5(3) 335-358.
11. Krarup AL, Vyberg M et Ejstrup P. Eosinofil øsofagitis hos voksne. *Ugeskr Læger* 2014; 176: V12130723
12. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM et Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 3-15
13. Navarro P, Arias A, Arias-González L, Laserna-Mendieta E J, Ruiz-Ponce M, Lucendo A L. 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: 1116-1125
14. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic in adults: The population-based Kalixanda study. *Gut.* 2007; 56(5): 615-20
15. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, 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. doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.025
16. Miehke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, 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; 65:390-399. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308815
17. Dellon E S, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow CNMT et al. Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2012 August: 143 (2). 321-324.e.1. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.049
18. <https://www.nationaljewish.org/conditions/eosinophilic-esophagitis/treatment/treatment-of-EoE-with-oral-viscous-budesonide>
19. Dellon E S, Gibbs W B, Rubinas T C, Fritchie K J et al. Esophageal dilatation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. *Gastrointestinal Endoscopy*, volume 71, no 4:2010
20. Dellon E S, Kim H P, Sperry S L W, Rybnicek D A et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2013

21. Lipka S, Keshishian J, Boyce H W, Estores D et al. The natural history of steroid-naïve eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilatation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. . Gastrointestinal Endoscopy, volume 80, no 4:2014
22. Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, Bucher K A et al. Natural History of Primary Eosinophilic Esophagitis: A Follow-up of 30 Adult Patients for up to 11,5 Years. Gastroenterology 2003; 125: 1660-1669
23. Medicinrådets protocol for vurdering af budesonid smeltetablet til behandling af eosinofil øsofagitis, version : 1.1
24. Danmarks Statistik (hentet 27/2-2020): <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/befolkning-og-valg/doedsfald-og-middellevetid>
25. MedicinØkonomi Overblik 4 kvartal 2019, Regionernes udgifter til medicintilskud. Sundhedsdatastyrelsen, <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/laegemidler/udgifter-til-medicintilskud>

# 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](http://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

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
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 udspilingsevne.

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 punktestimater 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 effektestimater 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 $\geq 10$ %-point	En forskel på $\geq 5$ %-point
Histologisk remission	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter med histologisk remission ved uge 6	En forskel på $\geq 10$ %-point	En forskel på $\geq 5$ %-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  $\leq 2$  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 eosinofilyttal < 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

<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>
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