

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020071605 (LMST)
Sagsnr. 2020071606 (MTN)
Den 22. september 2020

Medicintilskudsnetts indstilling – Prednisolon "Unimedic"

Unimedic Pharma AB har den 9. juli 2020 ansøgt om generelt eller generelt klausuleret tilskud til Prednisolon "Unimedic".

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 18. august 2020.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Prednisolon "Unimedic",
rektalvæske, opløsning med indhold af prednisolonnatriumphosphat
i styrken 31,25 mg
(herefter Prednisolon "Unimedic")

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter med aktiv distal colitis ulcerosa, hvor lokalbehandling med mesalazin har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres".

Godkendt indikation

Prednisolon "Unimedic" er ifølge produktresumeeet indiceret til behandling af ulcerøs proktosigmoiditis¹.

Anbefalet dosis

Ifølge produktresumeeet¹ indgives 125 ml (31,25 mg) rektalt en gang daglig, helst ved sengetid, mens patienten ligger på venstre side. Efter indgivelsen bør patienten ligge på maven mindst 3 til 5 minutter. Dosen bør blive i endetarmen så længe som muligt, helst natten over.

Behandlingsvarigheden er som regel 1-4 uger, men det kan også være nødvendigt med længerevarende behandling. Behandlingsresultaterne bør monitoreres klinisk og om nødvendigt ved endoskopi.¹

Behandlingsvejledninger

¹ Colitis ulcerosa, hvor betændelsen inddrager sigmoideum (tarmområdet lige over endetarmen).
Reference: Patienthåndbogen. Tyktarmen (colon) – oversigtstegning. Opdateret 25. juni 2018. Besøgt 20. juli 2020. Tilgængelig fra:
<https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/mave-og-tarm/illustrationer/tegning/tyktarmen-colon-oversigtstegning/>

Sundhedsstyrelsen

Ifølge Sundhedsstyrelsens (SST) *Referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme*² fra 2007 afhænger den medicinske behandling af colitis ulcerosa (UC) af sygdommens udbredelse og sværhedsgrad. SST anbefaler, at patienter med aktiv distal UC, herunder proktosigmoiditis, primært bør behandles med lokalt administreret 5-aminosalicylsyre (5-ASA, mesalazin) 1g/dag i mindst 4 uger. Ifølge SST har 5-ASA vist bedre effekt på symptomatiske, endoskopiske og histologiske parametre sammenlignet med lokal behandling med glukokortikoid. SST anbefaler desuden lokal behandling med glukokortikoid til patienter med aktiv distal UC, hos hvem lokal behandling med 5-ASA ikke har effekt eller er kontraindiceret².

Lægehåndbogen

Af Lægehåndbogen³ fremgår det, at intensiteten og udbredelsen af UC er afgørende for behandlingsvalget, samt at behandlingen af UC skal individualiseres. Behandlingen foretages i et samarbejde mellem den alment praktiserende læge og speciallæge i gastroenterologi. Ved aktiv UC henvises patienten til behandling hos speciallæge i gastroenterologi.

Ifølge Lægehåndbogen³ er kortikosteroider, sulfasalazin og 5-ASA hjørnestenene i den medikamentelle behandling. 5-ASA anvendes hovedsageligt som remissionsbevarende langtidsbehandling. Kortikosteroider (lokalt, peroralt og intravenøst) anvendes til at inducere remission ved recidiv af UC, men lægemidlerne har ingen plads i vedligeholdelsesbehandlingen. Ifølge Lægehåndbogen er glukokortikoid behandling i form af klysma, suppositorier eller -skum nyttig ved eksacerbation af lette former af kolitis og kan administreres af patienten selv. Kombinationsbehandling med klysma og tabletter giver både hurtigere og bedre effekt (89%) end monoterapi med tabletter (46%) eller rektal applikation (69%).

Studier med rektalt prednisolon

Det har ligget til grund for godkendelsen⁴ af Prednisolon "Unimedic", at lægemidlet er identisk med lægemidlet Pred-Clyisma, som tidligere været markedsført i Danmark. Dokumentation for Prednisolon "Unimedic" effekt og sikkerhed hviler på dokumentationen for Pred-Clyisma rektalvæske 31,25 mg. Der er ikke gennemført kliniske studier med Prednisolon "Unimedic". Ansøger henviser til et randomiseret studie af Löfberg et al. (1994)⁵. Studiet viser, at effekten af prednisolonnatriumphosphat (31,25 mg/125 ml) på aktiv distal UC og proktitis er sammenlignelig med budesonid, men at budesonid kan være favorabel i forhold til behandling med prednisolon grundet færre systemiske bivirkninger, særligt for patienter der har behov for langvarig eller gentagne behandlinger⁵.

Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Prednisolon "Unimedic" er ██████████ per dag.

Der findes aktuelt flere rektale lægemidler til behandling af UC (se tabel 1).

Tabel 1. Rektale og perorale lægemidler til behandling af colitis ulcerosa

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per dag (kr.) [*] [pris per pakning]
Prednisolon (A07EA01)			
Prednisolon 31,25 mg rektalvæske, opløsning (Prednisolon "Unimedic")	Ulcerøs proktosigmoiditis.	-	██████████
Hydrokortison (A07EA02)			
Hydrokortison 100 mg/dosis, rektalskum (Colifoam)	Proctitis.	Generelt tilskud	Restordre

Medicintilskudsnet

Budesonid (A07EA06)			
Budesonid 2 mg, rektalskum (Budesonid "Orifarm")	Til behandling af aktiv ulcerativ colitis begrænset til rektum eller sigmoide colon.	Ikke generelt tilskud	74,15 kr. [1038,15 kr. 14 stk.]
Budesonid 2 mg, tabletter til rektalvæske, suspension (Entocort)	Colitis ulcerosa involverende rectum, colon sigmoideum og colon descendens.	Klausuleret tilskud**	74,14 kr. [518,95 kr. 7 stk.]
Mesalazin (A07EC02)			
Mesalazin 1 g, rektalskum (Salofalk)	Behandling af aktiv, mild ulcerativ proctosigmoiditis.	Generelt tilskud	60,21 kr. [421,45 kr. 14 stk.]
Mesalazin 1 g, suppositorier (Salofalk)	Behandling af akut mild til moderat colitis ulcerosa, som er begrænset til endetarmen (ulcerøs proctitis).	Generelt tilskud	14,05 kr. [421,45 kr. 30 stk.]
Mesalazin 1 g, rektalvæske, suspension (Fx Asacol)	Dette lægemiddel er indiceret hos voksne med mild eller moderat colitis ulcerosa eller ulcerativ proktit og proctosigmoiditis.	Generelt tilskud	30,56 kr. [213,90 kr. 7 stk.]

** Tilskudsklausul: "Patienter med aktiv distal colitis ulcerosa med behov for lokal steroidbehandling og hvor der ikke er indikation for at anvende skumpreparat på grund af sygdommens lokalisering".

Lægemidlet Cortiment 9 mg, depottabletter, indeholdende budesonid, administreres peroralt. Cortiment har en multi-matrix-struktur (MMX-teknologi), hvormed lægemidlet frigives i tarmkanalen med en kontrolleret hastighed gennem hele kolon⁶. Cortiment har en lokal virkning i tarmen og er indiceret til induktion af remission hos voksne patienter med mild til moderat aktiv UC, hvor behandling med 5-ASA ikke er tilstrækkelig⁶. Vi vurderer, ud fra den kliniske erfaring, at Cortiment ikke er tilstrækkelig effektiv til behandling af aktiv distal UC sammenlignet med rektalt anvendte lægemidler. Cortiment vurderes derfor ikke at være en relevant komparator til Prednisolon "Unimedic".

Begrundelse

Vi indstiller, at Prednisolon "Unimedic" får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter med aktiv distal colitis ulcerosa, hvor lokalbehandling med mesalazin har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres".

Indstillingen begrundes med, at Prednisolon "Unimedic" har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen på Prednisolon "Unimedic", efter vores vurdering står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den ovenstående klausul.

Vi har i vores vurdering lagt vægt på, at Prednisolon "Unimedic" ifølge produktresumee¹ er godkendt til behandling af ulcerøs proctosigmoiditis og at et randomiseret studie (Löfberg et al. ⁵) har vist sammenlignelig effekt og sikkerhed mellem budesonid og prednisolon rektalvæske, til behandling af aktiv distal UC.

I studiet af Löfberg et al., er der observeret flere systemiske bivirkninger ved behandling med prednisolon end ved behandling med budesonid, hvormed budesonid foretrækkes til behandling af patienter i langtidsbehandling og/eller ved gentagne behandlinger. Dog har de lokale kortikosteroider ingen plads i vedligeholdelsesbehandlingen ifølge Lægehåndbogen³ og vi vurderer derfor, at den øgede forekomst af systemiske bivirkninger ved behandling med prednisolon ikke er klinisk relevant. Vi vurderer således, at der ikke er klinisk

relevante forskelle i antallet af bivirkninger og effekt mellem de rektale former af budesonid, hydrokortison og prednisolon.

Vi lægger endvidere vægt på, at ifølge Sundhedsstyrelsens referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme² anbefales lokalt virkende glukokortikoid som 2. valg til behandling af aktiv distal UC og at lokal behandling med glukokortikoid anvendes til patienter hvor lokal behandling med 5-ASA ikke har vist effekt eller er kontraindiceret².

Vi vurderer, at behandlingsprisen for Prednisolon "Unimedic" på [REDACTED] står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af den ovenstående klausul. Vi lægger vægt på, at behandlingsprisen på Prednisolon "Unimedic" er på niveau med de rektale former indeholdende budesonid og at der ikke er klinisk relevante forskelle i antallet af bivirkninger og effekt mellem de rektale former af budesonid og prednisolon.

Vi vurderer, at prisen for Prednisolon "Unimedic" ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, som ikke er omfattet af den ovenstående klausul. Vi lægger vægt på, at behandling med mesalazin er anbefalet som førstevalg til behandling af aktiv distal UC og at behandlingsprisen for mesalazin er væsentlig lavere end for Prednisolon "Unimedic".

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Prednisolon "Unimedic", som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Hvis Lægemiddelstyrelsen følger vores indstilling, anbefaler vi, at Lægemiddelstyrelsen overvejer om tilskudsstatus for de rektale lægemiddelformer indeholdende budesonid bør ændres.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Prednisolon "Unimedic". 12. februar 2020. Publiceret d. 21. februar 2020. Besøgt d. 19. august 2020. Tilgængelig fra http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FP%252FPrednisolon%252520Unimedic%252C%252520rektalv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%25252031%252C25%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=72e4ea8b543cd11246b251f67f40c22a&entity_type=productresum&q=Prednisolon+%E2%80%9DUnimedic%E2%80%9D&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2007. Besøgt den 23. juli 2020. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2007/Publ2007/PLAN/SfR/Refprg_IBD,-d-,pdf.ashx
- ³ Lægehåndbogen. Colitis ulcerosa. 16. oktober 2018. Besøgt d. 23. juli 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/tyktarm/colitis-ulcerosa/>
- ⁴ Tandvårds- og Lægemedelsförmånsverket (TLV). Sökande: Ansökan inom läkemedelsförmånerna – Prednisolon Unimedic, Rektallösning. Beteckning 841/2018. Besøgt den 5. september 2020. Tilgængelig fra https://www.tlv.se/download/18.19572bf9167ac7fca534f2b2/1545042804125/bes181123_prednisolon_unimedic.pdf
- ⁵ Löfberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Schiöler R, Danielsson A et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol & Ther.* 1994 Dec;8(6):623-629.
- ⁶ Produktresumé for Cortimol. 22. marts 2018. Publiceret d. 26. marts 2018. Besøgt d. 23. august 2020. Tilgængelig fra http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-

