



DLIMI
Att. Ulla Ege Johansen

19. oktober 2020
Sagsnr. 2020071605

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Prednisolon "Unimedic" rektalvæske får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Prednisolon "Unimedic", rektalvæske, opløsning med indhold af prednisolon i styrken 31,25 mg får med virkning fra markedsføringstidspunktet 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".

Sagsfremstilling

I har den 9. juli 2020, på vegne af Unimedic Pharma AB, ansøgt om generelt eller generelt klausuleret tilskud til Prednisolon "Unimedic", rektalvæske, opløsning med indhold af prednisolon i styrken 31,25 mg (herefter Prednisolon "Unimedic").

Godkendt indikation

Prednisolon "Unimedic" er ifølge produktresumeeet¹ godkendt til behandling af ulcerøs proktosigmoiditis.

Dosis og behandlingsvarighed

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

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa (UC) er en diffus, uspecifik inflammation i kolonslimhinden, som stort set altid involverer rektum. UC kan yderligere brede sig til distale colon og evt. hele colon, og kan desuden afficere distale ileum. Ætiologien til UC er ukendt, men genetiske og miljømæssige faktorer er vigtige.^{2,3} I Danmark har ca. 35.000 personer sygdommen, som hyppigst ses i alderen 15-40 år. Ca. 20-30% af patienterne oplever, at sygdommen er udbredt til hele colon.³

Sygdommen klassificeres efter sygdomsaktivitet, klinisk forløb og udbredelse. Klassifikationen af UC er typisk:³

- Proktitis – begrænset til rektum
- Distal kolitis/venstresidig kolitis – sygdommen går op i sigmoideum og/eller descendens, men passerer ikke venstre fleksur
- Udbredt kolit – betændelsen har passeret venstre fleksur, men afficerer ikke hele colon
- Pankolit – hele colon er afficeret

Prednisolon "Unimedic" er godkendt til behandling af ulcerøs proktosigmoiditis, som er mellem proktitis og distal kolitis^{1,3}.

Lægemedelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 44 88 95 95
E dkma@dkma.dk
LMST.DK

Behandling af colitis ulcerosa, herunder ulcerøs proktosigmoiditis *Sundhedsstyrelsen*

Ifølge Sundhedsstyrelsens (SST) Referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme² fra 2007 afhænger den medicinske behandling af 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 klyksma, suppositorier eller skum nyttig ved eksacerbation af lette former af kolitis og kan administreres af patienten selv. Kombinationsbehandling med klyksma og tabletter giver både hurtigere og bedre effekt (89%) end monoterapi med tabletter (46%) eller rektal applikation (69%).

Generelt medfører lokalbehandling kun en ringe absorption og derved få bivirkninger³. Dog ses færre bivirkninger ved behandling med budesonid sammenlignet med prednisolon og hydrokortison².

Studier med rektalt prednisolon

Dokumentationen for effekt og sikkerhed af Prednisolon "Unimedic" hviler på dokumentationen for det tidligere markedsførte lægemiddel, Pred-Clyksma rektalvæske 31,25 mg. Der er ikke gennemført kliniske studier med Prednisolon "Unimedic". Ansøger henviser til et randomiseret studie af Löfberg et al. (1994)⁴. 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 behandlinger⁴.

Behandlingspriser og alternativer

Behandlingsprisen for Prednisolon "Unimedic" er [REDACTED]. Der findes aktuelt flere rektale lægemidler til behandling af UC (se tabel 1). Behandlingsprisen for Prednisolon "Unimedic" er på niveau med lægemidler med indhold af budesonid og højere end behandlingsprisen for lægemidler med indhold af mesalazin (se tabel 1).

Tablet 1. Rektale 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 "Unimed- dic")	Ulcerøs proktosigmoiditis.	-	
Budesonid (A07EA06)			
Budesonid 2 mg, rektalskum (Budesonid "Orifarm")	Til behandling af aktiv ul- cerativ colitis begrænset til rektum eller sigmoide co- lon.	Ikke generelt tilskud	74,15 kr. [1038,15 kr. 14 stk.]
Budesonid 2 mg, tabletter til rektal- væske, suspension (Entocort)	Colitis ulcerosa in- volverende rectum, colon sigmoideum og colon de- scendens.	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 ende- tarmen (ulcerøs proctitis).	Generelt tilskud	14,05 kr. [421,45 kr. 30 stk.]
Mesalazin 1 g, rektalvæske, su- sension (Fx Asacol)	Dette lægemiddel er indi- ceret hos voksne med mild eller moderat colitis ulce- rosa eller ulcerativ proktit og proktosigmoidit.	Generelt tilskud	30,56 kr. [213,90 kr. 7 stk.]

* Tilskudspris i takstperioden 19. oktober 2020 til 1. november 2020.

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

Colifoam rektalskum, indeholdende 100 mg/dosis hydrokortison, er indiceret til proctitis og har generelt tilskud. Colifoam har været i restordre siden 2017, og vi vurderer derfor at der ikke er grundlag for at sammenligne med præparatet.

Udover ovenstående rektale lægemidler (tabel 1) findes lægemidlet Cortiment 9 mg, depottabletter, indeholdende budesonid⁵. Cortiment administreres peroralt, har generelt tilskud og behandlingsprisen er 33,19 kr. Cortiment er formuleret med en multi-matrix-struktur (MMX-teknologi), hvormed lægemidlet frigives i tarmkanalen med en kontrolleret hastighed gennem hele kolon⁵. 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 tilstrækkelig⁵.

Sagsforløb

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 18. august 2020. Nævnet anbefaler, at Prednisolon "Unimed" får generelt klausuleret tilskud.

I sin indstilling af den 22. september 2020 udtaler nævnet:

"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 produktresuméet¹ er godkendt til behandling af ulcerøs proktosignoiditis og at et randomiseret studie (Löfberg et al.⁴) har vist sammenlignelig effekt og sikkerhed mellem budesonid og prednisolon rektalvæske, til behandling af aktiv distal UC.

I studiet af Löfberg et al.⁴, 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 kontraindicere².

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."

Vi har den 23. september 2020 partshørt jer over Medicintilskudsnævnets indstilling.

I oplyste den 1. oktober 2020 at Unimedica Pharma ikke har bemærkninger til Medicintilskudsnetns indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 1, stk. 2, at Lægemedelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemedelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemedelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi finder ligesom Medicintilskudsnet, at Prednisolon "Unimedica" har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Prednisolon "Unimedica" ifølge produktresuméet¹ er godkendt til behandling af ulcerøs proktosignoiditis, og at et randomiseret studie (Löfberg et al.⁴) har vist sammenlignelig effekt og sikkerhed mellem budesonid og prednisolon rektalvæske, til behandling af aktiv distal UC.

I studiet af Löfberg et al.⁴, er der observeret flere systemiske bivirkninger ved behandling med prednisolon end ved behandling med budesonid, hvorfor budesonid foretrækkes til behandling af patienter i langtidsbehandling og/eller ved gentagne behandlinger. Hertil følger at, de lokalt virkende kortikosteroider ifølge Lægehåndbogen³ ikke har en plads i vedligeholdelsesbehandlingen. Vi vurderer derfor i lighed med Medicintilskudsnet, at den øgede forekomst af systemiske bivirkninger ved rektal behandling med prednisolon ikke er klinisk relevant.

Vi lægger herudover vægt på, at Sundhedsstyrelsen i referenceprogrammet for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme², anbefaler at lokalt virkende glukokortikoid anvendes som 2. valg til behandling af aktiv distal UC, og at lokalbehandling

^a Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

med glukokortikoid anvendes til patienter hvor lokalbehandling med 5-ASA ikke har vist effekt eller er kontraindiceret².

I lighed med Medicintilskudsnet finder vi, at prisen for Prednisolon "Unimedic" står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af klausulen.

For patienter uden for klausulen vurderer vi, at prisen på Prednisolon "Unimedic" ikke står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Vi lægger vægt på, at behandling med mesalazin ifølge Sundhedsstyrelsens referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, er førstevalg til behandling af aktiv distal UC², og at behandlingsprisen for mesalazin er væsentligt lavere end for Prednisolon "Unimedic". Vi vurderer derfor, at den behandlingsmæssige værdi ikke står i et rimeligt forhold til prisen, når Prednisolon "Unimedic" stilles overfor behandling med mesalazin.

Vi vurderer, at behandlingsprisen for Prednisolon "Unimedic" står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet anvendes til *patienter med aktiv distal colitis ulcerosa, hvor lokalbehandling med mesalazin har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres*. 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 bemærker, at vi har fundet, at Cortiment ikke er en relevant komparator til Prednisolon "Unimedic", hvorfor dette lægemiddel ikke har indgået i vores vurdering af tilskud til Prednisolon "Unimedic". Vi har lagt vægt på, at Medicintilskudsnet angiver, at den kliniske erfaring er, at Cortiment ikke er tilstrækkelig effektiv til behandling af aktiv distal UC sammenlignet med rektale lægemidler.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Prednisolon "Unimedic".

Prednisolon "Unimedic" opfylder dermed kriterierne for generelt klausuleret tilskud.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2 og 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen^b.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundheds- og Ældreministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

Vi vedlægger et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

^b Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Prednisolon "Unimedic" bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

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%252FHuman%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 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.

⁵ Produktresumé for Cortiment. 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%252FHuman%252FC%252FCortiment%252C%252520depottabletter%2525209%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=db388d407199e69f614e2d8b4744b834&entity_type=productresum&q=cortiment&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93