

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2019071065 (LMST)
Sagsnr. 2019082105 (MTN)
Den 16. september 2019

Medicintilskudsnetts indstilling – Binosto

Pharmaprim AB har den 5. juli 2019 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til lægemidlet Binosto til følgende patientgrupper:

1. Patienter, der forventes at have lav compliance ved behandling med orale bifosfonater
2. Patienter med uacceptable gastrointestinale bivirkninger ved behandling med orale bisfosfonater
3. Patienter med behov for bisfosfonat behandling efter behandling med denosumab
4. Patienter med synkebesvær
5. Patienter, som tidligere har oplevet gastrointestinale hændelser.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 22. august 2019, hvor Pharmaprim havde foretræde.

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

Binosto
(brusetabletter med indhold af alendronsyre i styrken 70 mg)

ikke får generelt klausuleret tilskud.

Den godkendte indikation er ifølge produktresumeeet: "Behandling af postmenopausal osteoporose. Binosto reducerer risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer."

Produktresumeeet indeholder en detaljeret beskrivelse af, hvordan Binosto skal administreres.

Det fremgår, at Binosto 70 mg skal tages opløst i et halvt glas postevand (mindst 120 ml), når patienten står op om morgenen. Opløsning af tablettens i vand giver en bufferopløsning med en pH-værdi på 4,8-5,4. Bufferopløsningen skal drikkes, når den er holdt op med at bruse og brusetabletten er fuldstændigt opløst og giver en klar til let grumset bufferopløsning. Herefter skal patienten drikke mindst 30 ml (en sjettedel af et glas) postevand, men patienten må gerne drikke mere. Patienten må ikke ligge ned, før der er gået mindst 30 minutter efter, at han/hun har drukket den orale opløsning eller før dagens første måltid, hvilket først kan indtages mindst 30 minutter efter, at patienten har drukket den orale opløsning.

Pharmaprim har fremsendt dokumentation for de fem patientgrupper, som der søges om generelt klausuleret tilskud til.

Ad 1

Pharmaprim angiver, at dårlig compliance er et generelt problem ved farmakologisk behandling af osteoporose. Ansøger henviser blandt andet til et register-studie af Hansen et al. (2013)¹ fra 1996-2006 med 100.949 patienter, som viser, at ud af de 94% (samlet population=93.365), som var i behandling med orale bisfosfonater, var 56,6% compliant, mens 38,7% stoppede behandlingen inden for det første år.

Herudover henviser ansøger til et studie af Guisti et al. (2018)², der viser, at antallet af patienter, der vedbliver i behandling med Binosto sammenlignet med almindelige alendronat tabletter, var højere efter henholdsvis 6 og 12 måneder. Studiet, præsenteret som en poster, havde til formål at evaluere vedholdenhed og årsager til, at patienter afbryder behandling med Binosto, og sammenligne med resultaterne fra en historisk kohorte af patienter behandlet med almindelige alendronat tabletter. Pharmaprim angiver endvidere, at dårlig compliance er associeret med højere udgifter og refererer til en vedlagt sundhedsøkonomisk rapport "Gevinsterne ved øget diagnosticering af knogleskørhed"³ udarbejdet af Copenhagen Economics og Amgen.

Ad 2

Pharmaprim anfører, at øsofageale og gastrointestinale bivirkninger er blandt de hyppigste årsager til, at patienter stopper behandling med bisfosfonater og henviser blandt andet til et studie af Siris et al. (2015)⁴. Studiet viser, at 28% (samlet population=75.593) af kvinder med osteoporose oplevede mindst én gastrointestinal bivirkning ved behandling med orale bisfosfonater i løbet af et år. Patienter, som oplevede gastrointestinale bivirkninger efter start af behandling, havde 29% mindre sandsynlighed for at være adhærent sammenlignet med de patienter, som ikke oplevede gastrointestinale bivirkninger. Et studie af Modi et al. (2015) fandt for samme kohorte, at kvinder som oplevede gastrointestinale bivirkninger i løbet af de 12 måneder havde 35,6% større sandsynlighed for at stoppe deres behandling eller skifte til en anden behandling end orale bisfosfonater⁵.

Pharmaprim anfører derudover, at Binosto har vist sig overlegen i forhold til gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med almindelige alendronat tabletter. Ansøger henviser dels til, at Binosto minimerer slimhindebeskadigelse ved at koncentrationen af alendronat i bufferopløsningen er lavere, eksponeringen af lægemiddelstoffet kortvarig og at bufferkapaciteten medfører, at pH i mavesækken er mindre sur jf. et studie af Hodges et al. (2012)⁶.

Ansøger henviser endvidere til to post-marketing surveillance studier, som undersøgte forekomsten af øvre gastrointestinale bivirkninger ved behandling med Binosto. Studierne er præsenteret som poster og metodebeskrivelsen er overfladisk. Antallet af indberettede bivirkninger blev justeret for underrapportering med 95% og det minimum forventede antal bivirkninger i forhold til antal patientår blev estimeret ud fra den indberettede bivirkningsfrekvens for alendronat almindelige tabletter. Forfatterne konkluderer, at antallet af bivirkningsindberetninger er væsentligt lavere for Binosto end for alendronat.

Ad 3

Ansøger skriver, at patienter, der har været i behandling med denosumab, og som skal have efterbehandling med bisfosfonater, også er kandidater til behandling med Binosto, da mange af disse patienter har fået behandling med denosumab på grund af intolerance overfor almindelige alendronat tabletter.

Ad 4

Pharmaprim angiver, at patienter med osteoporose og synkebesvær er stærke kandidater til behandling med Binosto og skal tilbydes Binosto uden at have prøvet almindelige alendronat tabletter. Binosto brusetablet, administreret som en bufferopløsning, vurderes af ansøger at være lettere at indtage end almindelige tabletter. Forekomsten af patienter med osteoporose og synkebesvær kendes ikke, men formodes af ansøger at være stigende med alderen. Et studie af Melgaard et al. (2018)⁷ undersøgte prævalensen af øvre dysfagi hos akut indlagte geriatriske patienter (samlet population=313). Hver patient fik udført en synketest og blev efterfølgende observeret. Studiet viste, at 50% af patienterne udviste symptomer på øvre dysfagi. Et signifikant flertal af disse patienter boede på plejehjem, havde lav kropsvægt, lav De Morton Mobility Index (DEMMI) score og lav grebsstyrke samt mindre omkreds af arme og ben, sammenlignet med patienter uden symptomer på øvre dysfagi.

Ad 5

Pharmaprim angiver, at patienter som tidligere har oplevet gastrointestinale hændelser er velegnede til behandling med Binosto. Pharmaprim har ikke angivet en definition af gastrointestinale hændelser i deres ansøgning, men henviser til et kohortestudie af Modi et al. (2015)⁸, som undersøgte forekomsten af gastrointestinale hændelser blandt kvinder i oral bisfosfonat behandling. Gastrointestinale hændelser involverede øsofagitis, gastroøsofageal reflukssygdom, mavesår inkl. duodenalsår og ventrikelsår, striktur, perforering, øsofagusvaricer, akut gastritis, duodenitis, gastrointestinale blødninger, kvalme/opkastning eller dysfagi. Studiet analyserede data fra en national amerikansk database over sygeforsikringskrav og inkluderede 75.593 kvinder med osteoporose i alderen 55 år eller ældre, som fik behandling med et oralt bisfosfonat. Af disse var 17,9% af kvinderne i behandling med et lægemiddel mod mavesyre og 26,6% havde oplevet en eller flere gastrointestinale hændelser før påbegyndt behandling med et oralt bisfosfonat. Efter start af behandling med oralt bisfosfonat oplevede 28% af kvinderne gastrointestinale hændelser. Det kumulative antal kvinder, som oplevede gastrointestinale hændelser, var højere blandt de kvinder, som tidligere havde oplevet gastrointestinale hændelser (51,2% versus 19,6%).

Pharmaprim henviser derudover til studiet af Giusti et al. (2018)², som viser, at det samlede antal patienter, som startede behandling med protonpumpehæmmer eller øgede dosis af disse, var lavere ved behandling med Binosto end ved behandling med almindelige alendronat tabletter, som indikerer fordelene ved Binosto i forhold til færre gastrointestinale hændelser. Resultaterne fremgår dog ikke af referencen, som er en poster.

Dansk Knoglemedicinsk Selskab skriver i sin behandlingsvejledning om *Osteoporose*⁹ fra 2018, at behandling med alendronat er veldokumenteret og relativt prisbillig, hvorfor alendronat i mange tilfælde kan anbefales som førstevalgspræparat. Selskabet skriver derudover, at denosumab i mange tilfælde vil være et relevant 2. valgpræparat hos patienter, der ikke tåler behandling med alendronat.

Sundhedsstyrelsen har i 2019 udgivet et baggrundsnotat "Farmakologisk behandling af primær osteoporose"¹⁰ til Den Nationale Rekommandationsliste. Heraf fremgår, at behandling med bisfosfonaterne alendronsyre 70 mg 1 gang ugentligt samt risedronsyre 35 mg 1 gang ugentligt er rekommanderet uden forbehold. Behandling med denosumab er også rekommanderet uden forbehold. Det fremgår endvidere, at specialistgruppen anbefaler, at denosumab særligt overvejes anvendt til patienter, hvor man kan forvente god compliance og som forventes at have behov for langvarig behandling.

Behandlingsprisen for Binosto er høj sammenlignet med almindelige tabletter med indhold af alendronsyre, som har generelt klausuleret tilskud til patienter med lavenergi-fraktur i hofte.

Vi indstiller, at Binosto ikke får generelt klausuleret tilskud og begrundet vores indstilling med, at prisen for Binosto ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for alle de patientgrupper, som der søges om generelt klausuleret tilskud til.

Efter vores vurdering, indeholder ansøgningen ikke dokumentation for, at der er fordele ved behandling med Binosto frem for almindelige tabletter, som kan godtgøre den højere behandlingspris i forhold til alendronsyre til patienter med forventelig dårlig compliance (gruppe 1), patienter med uacceptable bivirkninger ved behandling med orale bisfosfonater (gruppe 2), patienter med behov for bisfosfonat efter behandling med denosumab (gruppe 3) samt patienter som tidligere har oplevet gastrointestinale hændelser (gruppe 5).

For gruppe 1) patienter med forventelig dårlig compliance, lægger vi vægt på, at dårlig compliance ifølge Hansen et al. (2013), som ansøger refererer til i sin ansøgning, er et generelt problem ved behandling med orale bisfosfonater. Vi finder ikke, at studiet af Guisti et al. (2018), der er præsenteret som en poster, kan anvendes til dokumentation af, at der er bedre compliance ved behandling med Binosto i forhold til konventionel behandling med alendronat tabletter. Vi finder heller ikke, at den sundhedsøkonomiske rapport "Gevinsterne ved øget diagnosticeret af knogleskørhed" af Copenhagen Economics og Amgen belyser, at der er væsentlig bedre compliance ved behandling med Binosto i forhold til almindelige alendronat tabletter. Denne rapport har fokus på diagnosticering af knogleskørhed og de potentielle udgifter relateret hertil og ikke på manglende compliance. Vi vurderer derfor ikke, at der er grundlag for at anvende Binosto frem for almindelige alendronat tabletter til patienter med forventelig dårlig compliance.

For gruppe 2) patienter med uacceptable bivirkninger ved behandling med orale bisfosfonater, mener vi ikke, at det er tilstrækkeligt dokumenteret, hvorvidt der er forskel i bivirkningsfrekvensen for almindelige alendronat tabletter og Binosto brusetabletter. Ved sammenligning af de gastrointestinale bivirkninger angivet i produktresuméerne for Binosto og Fosamax ses, at abdominalsmerter, dyspepsi, obstipation, diarré, flatulens, esophagus ulcus, dysphagi, abdominal udspiling og syreregurgitation er almindelige bivirkninger ved begge produkter¹¹. Vi finder ikke, at studierne af Siris et al. (2015) og Modi et al. (2015) eller de to post-marketing surveillance studier belyser dette yderligere.

For gruppe 3) patienter med behov for bisfosfonat behandling efter behandling med denosumab, mener vi, at de patienter, der ophører med denosumab og som vil kunne anvende et bisfosfonat, som udgangspunkt bør anvende billigere behandling med almindelige alendronat tabletter.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Lægemiddelstyrelsens og vores erfaring med behandling af enkelttilskudsansøgninger til denosumab. Lægemiddelstyrelsen giver enkelttilskud til denosumab til a) patienter, der tidligere har haft gastrointestinale bivirkninger af behandling med alendronat, b) patienter med andre bivirkninger fx led- og muskelsmerter, alment ubehag, svimmelhed, udslæt, crurale ødemer og c) patienter, som oplever manglende effekt.

Vi mener - ud fra vores erfaring med behandling af enkelttilskudsansøgninger til denosumab - at nogle af de patienter, der ophører med denosumab, vil kunne anvende et bisfosfonat, da årsagen til at opstarte behand-

ling med denosumab ikke i alle tilfælde er begrundet i bivirkninger, men også skyldes manglende effekt. De patienter, der vil kunne anvende et bisfosfonat, bør, efter vores vurdering, som udgangspunkt anvende billigere behandling med almindelige alendronat tabletter.

For gruppe 5) patienter som tidligere har oplevet gastrointestinale hændelser, mener vi overordnet, at der mangler en præcis definition af, hvilke patienter, der er omfattet af begrebet *gastrointestinale hændelser*. Vi mener derudover ikke, at studiet af Giusti et al. (2018), der er præsenteret som en poster, kan anvendes som dokumentation for, at patienter oplever færre gastrointestinale bivirkninger ved behandling med Binosto sammenlignet med almindelige alendronat tabletter.

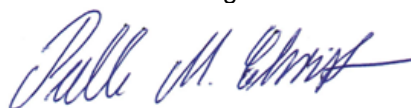
Vi vurderer, at Binosto er en relevant behandling til patienter med osteoporose og synkebesvær, som medfører, at patienten ikke kan synke en almindelig tablet, men kan drikke den nødvendige mængde væske til indtagelse af Binosto (gruppe 4). Vi finder dog, at der ved tildeling af et generelt klausuleret tilskud til patienter med synkebesvær vil være risiko for, at Binosto vil blive anvendt som førstevalg til patienter uden synkebesvær, som ikke først har forsøgt behandling med almindelige alendronat tabletter. Det kunne fx være patienter, der forventes at have dårlig compliance (gruppe 1) eller patienter med tidligere gastrointestinale hændelser (gruppe 5). Vi mener, som anført ovenfor, at disse patienter først bør forsøge billigere behandling med almindelige alendronat tabletter.

I vores vurdering af risikoen for førstevalg har vi lagt vægt på, at patientgruppen med osteoporose og synkebesvær er lille i forhold til den samlede patientgruppe med osteoporose, hvorfor der for et betragteligt antal patienter, vil være en risiko for uberettiget tilskud til Binosto.

Vi mener ikke, at der er ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat og vi finder ikke, at det er muligt at identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Binosto opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Vi anbefaler, at Lægemedelstyrelsen bevilger enkelttilskud til Binosto til patienter med osteoporose og synkebesvær.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

¹ Hansen C, Pedersen BD, Konradsen H, Abrahamsen B. Anti-osteoporotic therapy in Denmark – predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence. *Osteoporos Int.* 2013 Jul;24(7):2079-97.

² Giusti A, Bianchi G, Barone A, Hruska J, Black DM. Persistence with the buffered solution of alendronate 70 mg: prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2018;29(S1):P853

³ Copenhagen Economics og Amgen. Gevinsterne ved øget diagnosticering af knogleskørhed. Maj 2018.

⁴ Siris ES, Fan CS, Yang X, Sajjan S, Sen SS et al. Association between gastrointestinal events and compliance with osteoporosis therapy. *Bone Rep.* 2015 Oct 30;4:5-10.

⁵ Modi A, Siris S, Yang X, Fan CP, Sajjan S. Association between gastrointestinal events and persistence with osteoporosis therapy: analysis of administrative claims of a U.S. managed care population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 Jun;21(6):499-506.

⁶ Hodges LA, Connolly SM, Winter J, Schmidt T, Stevens HNE et al. Modulation of a gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: A possible means of improving gastric tolerability of alendronate. *Int J Pharm.* 2012 Aug 1;432(1-2):57-62

⁷ Melgaard Dm Rodrigo-Dominogo M, Mørch MM. The prevalence of oropharyngeal dysphagia in acute geriatric patients. *Geriatrics (Basel).* 2018 Mar 26;3(2).

⁸ Modi A, Siris ES, Steve Fan CP, Sajjan S. Gastrointestinal events among patients initiating osteoporosis therapy: A retrospective administrative claims database analysis. *Clin Ther.* 2015 Jun 1;37(6):1228-34.

⁹ Dansk Knoglemedicinsk Selskab, Behandlingsvejledning Osteoporose, 2018. Tilgængelig på: http://wp.dkms.dk/?page_id=1077

¹⁰ Farmakologisk behandling af primær osteoporose, Den Nationale Rekommandationsliste, Sundhedsstyrelsen, 2019, tilgængelig på <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-behandling-af-primær-osteoporose/Baggrundsnotat.ashx?la=da&hash=93D4F60CDA42AE26EC59D37B0EEFE70ED4D07030>

¹¹ www.produktresume.dk