



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstrasse 5
79108 Freiburg

Att.: Yvonne Thomson, Head of Market Access and External Affairs

Den 14. november 2023
Sagsnr. 2023094544

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

Budenofalk får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Budenofalk, suppositorier, med indhold af budesonid i styrken 4 mg (herefter Budenofalk) får med virkning fra den 11. december 2023 generelt klausuleret tilskud til:

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

Budenofalk får generelt klausuleret tilskud på betingelse af, at prisen reduceres til den ansøgte pris.

Sagsfremstilling

I har den 29. september 2023 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Budenofalk, suppositorier med indhold af budesonid i styrken 4 mg (herefter Budenofalk) til følgende klausul:

”Kortvarig behandling af mild til moderat aktiv ulcerativ colitis begrænset til rektum hos voksne patienter, hvor lokalbehandling med mesalazin har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres”.

Godkendt indikation

Budenofalk er godkendt til kortvarig behandling af let til moderat aktiv ulcerativ colitis begrænset til rektum (ulcerøs proktitis) hos voksne patienter.¹

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Budenofalk fik markedsføringstilladelse den 14. marts 2023 og er gyldig i 5 år. Budenofalk er placeret i udleveringsgruppe B og blev markedsført den 2. oktober 2023.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er 4 mg budesonid svarende til et 4 mg suppositorie daglig.

Behandlingsvarigheden bør ikke være længere end 6-8 uger.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 eventuelt hele colon, og kan desuden afficere distale ileum. Det almindeligste symptom er blodig diarré. Ætiologien til UC er ukendt, men genetiske og miljømæssige faktorer er vigtige.^{2,3} I Danmark har cirka 35.000 personer sygdommen, som debuterer hyppigst i alderen 15-30 år. Cirka 20-30% af patienterne oplever, at sygdommen er udbredt til hele colon.³

Sygdommen klassificeres efter sygdomsaktivitet (mild, moderat, svær), 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

Anbefalet behandling

Sundhedsstyrelsen

Ifølge Sundhedsstyrelsens (SST) *Referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme*² 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) 1 g per dag i mindst fire 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

Det fremgår af Lægehåndbogen³ om *Colitis ulcerosa*, 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 Lægehåndbogen 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 behandling med glukokortikoid i form af klyσμα, suppositorier eller skum nyttig ved eksacerbation af lette former af kolitis og kan administreres af patienten selv. Kombinationsbehandling med klyσμα og tabletter giver både hurtigere og bedre effekt (89%) end monoterapi med tabletter (46%) eller rektal applikation (69%). Det fremgår af Lægehåndbogen, at cirka 20% af lokaltvirkende steroider kan absorberes, hvilket kan give anledning til systemiske effekter, men budesonid er et 2. generations steroid med lokal effekt og en ringe systemisk aktivitet.

Studier af Budesonid

Den kliniske effekt af budesonid suppositorier på rektal colitis ulcerosa (proktitis) er undersøgt i ét klinisk fase II studie og ét klinisk fase III studie.

Fase II studiet⁴

Et prospektivt, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, randomiseret, dobbeltdummy studie i patienter med mild til moderat aktiv ulcerativ proktitis, der undersøgte effekten og sikkerheden af fire forskellige behandlinger givet som suppositorier. Patienterne blev randomiseret til enten budesonid 2 mg, budesonid 4 mg, mesalamin 1 g eller budesonid 2 mg + mesalamin 1 g (samlet patientgruppe = 337). Behandlingsvarigheden var 8 uger.

Det primære effektmål var tid til fravær/ophør af symptomer, defineret som 1. dag med en score på 0 for rektal blødning og afføringsfrekvens, og her sås ingen signifikant forskel på budesonid 4 mg sammenlignet med mesalamin 1 g og kombinationen af mesalamin 1 g + budesonid 2 mg.

Fase III studiet^{1,5}

Et randomiseret, dobbeltbundet, dobbeltdummy, aktivt kontrolleret, non-inferioritet studie, der undersøgte effekten af budesonid 4 mg suppositorier sammenlignet med budesonid 2 mg rektalskum administreret én gang daglig i patienter med mild til moderat aktiv ulcerativ proktitis (samlet patientgruppe = 577). Behandlingsvarigheden var 8 uger.

Det primære effektmål for virkning var klinisk remission, defineret som Ulcerative Colitis-Disease Activity Index (UC-DAI) delscore på 0 eller 1 for afføringsfrekvens, 0 for rektalblødning, og slimhindeheling på 0 eller 1. Her sås non-inferioritet af budesonid 4 mg suppositorier sammenlignet med budesonid 2 mg rektalskum.

Priser og behandlingsalternativ

Behandlingsprisen for Budenofalk er 72,50 kr. per dag.

Behandlingsprisen for øvrige lokaltvirkende lægemidler med indhold af glukokortikoider, der har generelt klausuleret tilskud, er på 71,78-73,41 kr. per dag.

Behandlingsprisen for lokaltvirkende lægemidler med indhold af mesalazin, der har generelt tilskud, er på 4,55-59,62 kr. per dag.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen 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.

Det 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 Lægemiddelstyrelsens 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.

^a Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2022/728>

Det fremgår af § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i 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 vurderer, at Budenofalk 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, for patienter omfattet af klausulen:

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

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Budenofalk ifølge produktresuméet¹ er godkendt til kortvarig behandling af let til moderat aktiv ulcerativ colitis begrænset til rektum (ulcerøs proktitis) hos voksne patienter. Derudover lægger vi vægt på, at efektdokumentationen, som stammer fra randomiserede studier^{1,4,5}, viser ingen signifikant forskel mellem Budenofalk og 5-ASA og kombination af 5-ASA + budesonid 2 mg, samt non-inferioritet sammenlignet med budesonid 2 mg rektalskum hos voksne med aktiv ulcerativ proktitis.

Vi lægger endvidere vægt på, at det fremgår af SSTs *Referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme*² (2007), at lokalt virkende glukokortikoid anbefales, som andetvalg til behandling af aktiv distal UC, og at lokalbehandling med glukokortikoid anvendes til patienter, hvor lokalbehandling med 5-ASA ikke har vist effekt eller er kontraindiceret. Vi vurderer, at Budenofalk er et behandlingsalternativ til de øvrige lokaltvirkende lægemidler med indhold af glukokortikoider til behandling af voksne med aktiv colitis ulcerosa begrænset til rektum.

Vi vurderer, at behandlingsprisen på 72,50 kr. står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, når behandlingen sker i overensstemmelse med anbefalingerne fra SST om lokaltvirkende glukokortikoider til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme² af patienter omfattet af klausulen:

”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 72,50 kr. ligger på niveau med behandlingsprisen for øvrige lokaltvirkende glukokortikoider, som har generelt klausuleret tilskud til lignende klausul og koster 71,78-73,41 kr. per dag.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 1, stk. 3, gør sig gældende for Budenofalk, som kan betyde, at lægemidlet ikke kan oppebære generelt klausuleret tilskud til patienter omfattet af klausulen.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, sammenholdt med stk. 4, i medicin-tilskudsbekendtgørelsen^a.

* * *

Revurdering

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

Tilskudsstatus for Budenofalk bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Budenofalk. Lægemiddelstyrelsen. Offentliggjort 20. marts 2023. Opdateret 14. marts 2023. Besøgt 14. november 2023. Tilgængelig fra:

https://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresume.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FB%252FBu-denofalk%252C%252520suppositorier%2525204%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=ca3ec462b0d2c6474241d9fac5e40783&entity_type=productresume&q=budenofalk&rank=3&type=&utf8=%E2%9C%93

² Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2007. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2007/Publ2007/PLAN/SfR/Refprg_IBD,-d-.pdf.ashx

³ Lægehåndbogen. Colitis ulcerosa. Opdateret 8. marts 2021. Besøgt den 14. november 2023. Tilgængelig fra:

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/tyktarm/colitis-ulcerosa/>

⁴ Kruis W, Neshta V, Pesegova M, et al.(2019). Budesonide Suppositories Are Effective and Safe for Treating Acute Ulcerative Proctitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 17(1), 98–106.

⁵ Kruis W, Siegmund B, Lesniakowski K, et al. Novel Budesonide Suppository and Standard Budesonide Rectal Foam Induce High Rates of Clinical Remission and Mucosal Healing in Active Ulcerative Proctitis: a Randomised, Controlled, Non-inferiority Trial. J Crohns Colitis. 2022;16(11):1714-1724.