

# Jorveza<sup>®</sup> (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, październik 2021

**Autorzy****Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Ewopharma AG Sp. z o.o.  
ul. Leszno 14  
01-192 Warszawa  
tel.: +48 (0) 22 620 11 71  
faks: +48 (0) 22 620 24 02  
[info@ewopharma.pl](mailto:info@ewopharma.pl)

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Problem zdrowotny.....</b>	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	9
2.2 Etiologia i patogenezą .....	9
2.3 Rozpoznawanie .....	10
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	11
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	12
2.5.1 Epidemiologia .....	12
2.5.2 Obciążenie chorobą .....	15
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	15
2.7 Niezaspokojona potrzeba medyczna.....	18
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
2.9 Wybór populacji docelowej.....	23
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>24</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	24
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	24
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	25
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	25
3.1.4 Mechanizm działania .....	26
3.1.5 Przeciwwskazania.....	26
3.1.6 Przedawkowanie .....	26
3.1.7 Działania niepożądane .....	26
3.1.8 Kompetencje personelu.....	28
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	28
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Jorveza.....	48
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Jorveza .....	49
3.5 Rekomendacje refundacyjne .....	51
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	51
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	52
<b>4 Technologie opcjonalne.....</b>	<b>57</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania .....	57
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....	58
4.3 Charakterystyka technologii opcjonalnych .....	58
<b>5 Efekty zdrowotne .....</b>	<b>60</b>

6	Rodzaj i jakość dowodów.....	62
7	Podsumowanie.....	63
	Spis rysunków.....	65
	Spis tabel.....	66
	Bibliografia.....	67

## Wykaz skrótów i akronimów

AGA	Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (American Gastroenterological Association)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b. d.	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EoE	Eozynofilowe zapalenie przetyku (ang. <i>eosinophilic oesophagitis</i> )
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i> )
FFED	Dieta eliminująca cztery grupy produktów spożywczych stanowiących najpowszechniejsze alergeny (ang. <i>four food elimination diet</i> )
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Choroba refluksowa przetyku, refluks żołądkowo-przetykowy (ang. <i>gastroesophageal reflux disease</i> )
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IgE	Immunoglobuliny E
IL 13	Interleukina-13
IL 5	Interleukina-5
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JTF	Wspólny Zespół Zadaniowy (Joint Task Force)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	Nie dotyczy
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )
PPI	Inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i> )

<b>PPI-REE</b>	Zapalenie przetyku odpowiadające na inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
<b>RSS</b>	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SFED</b>	Dieta eliminująca sześć grup produktów spożywczych stanowiących najpowszechniejsze alergeny (ang. <i>six food elimination diet</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
<b>SR</b>	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i> )
<b>TNF-alfa</b>	Czynnik martwicy guza - alfa (ang. <i>tumour necrosis factor - alpha</i> )
<b>TSLP</b>	Limfopoetyna zrębu grasicy (ang. <i>thymic stromal lymphopoietin</i> )
<b>UEG</b>	Zjednoczona Europejska Gastroenterologia (United European Gastroenterology)
<b>ZN</b>	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych budżetu państwa w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE, ang. *Eosinophilic Esophagitis*).

## Problem zdrowotny

Eozynofilowe zapalenie przełyku to przewlekłe zapalne schorzenie przełyku o wzrastającej częstości występowania. Charakteryzuje się objawami dysfunkcji przełyku (dysfagia pokarmów stałych, refluks, niedrożność bolusa pokarmowego przełyku i ból w klatce piersiowej), wpływającymi na jakość życia oraz stanem zapalnym z przewagą eozynofili, prowadzącym ostatecznie do przebudowy przełyku poprzez tworzenie się zwężeń i nieprawidłowości funkcjonalnych.

## Epidemiologia

Badania wykazały, że w ciągu ostatniej dekady lub od pierwszego opisanego eozynofilowego zapalenia przełyku występuje stały i stosunkowo szybki wzrost częstości występowania i rozpowszechnienia choroby. Według najnowszych publikacji z Europy, USA i Kanady zapadalność na tę chorobę waha się od 6 do 13 nowych przypadków rocznie na 100 000 mieszkańców. Najnowsze dane dotyczące rozpowszechnienia z Europy i Stanów Zjednoczonych wskazują na 40-56 przypadków na 100 000 mieszkańców.

Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale wyraźny szczyt zachorowań odnotowuje się u dorosłych w wieku 30-50 lat. We wszystkich badaniach zaobserwowano wyraźną przewagę mężczyzn, a niedawno przeprowadzona metaanaliza wykazała stosunek 2,01 (95% CI: 1,64-2,48). Choroba ma znaczny wpływ na jakość życia i niesie niebezpieczeństwo długotrwałych powikłań, takich jak zwłóknienie przełyku, niedrożność bolusa pokarmowego przełyku, konieczność wykonywania zabiegów rozszerzania przełyku itp.

Nie zidentyfikowano danych dotyczących epidemiologii EoE specyficznych dla Polski.

## Metody leczenia

Obecne postępowanie w przypadku EoE opiera się na potrzebie poprawy zarówno objawów klinicznych, jak i zapalenia przełyku.

Najczęściej stosowanym postępowaniem jest terapia dietetyczna. W piśmiennictwie udokumentowane leczenie dietetyczne to dieta elementarna (płynna formuła aminokwasowa), dieta eliminacyjna oparta na testach alergologicznych oraz tzw. dieta eliminacyjna sześciu pokarmów (ang. *six-foods elimination diet*, SFED). Większość dostępnych danych dotyczy leczenia dzieci, podczas gdy wnioskowane leczenie ma być stosowane u dorosłych. Leczenie dietetyczne jest zwykle związane z istotnym obciążeniem dla pacjentów, a długoterminowe przestrzeganie zaleceń pozostaje problemem i negatywnie rzutuje na zastosowanie się do zaleceń.

Jeśli chodzi o farmakoterapię, aktualne wytyczne kliniczne wyraźnie zalecają stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI, ang. *proton pump inhibitor*), a nawet długotrwałe leczenie PPI u tych pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, jednak należy mieć na uwadze, iż jest to niezarejestrowane zastosowanie leków z tej grupy. W wytycznych zawarte jest także wyraźne zalecenie dotyczące stosowania miejscowych steroidów, bez określenia zalecanej linii leczenia. W tym przypadku również obecnie dostępne preparaty nie są zarejestrowane w leczeniu analizowanej jednostki chorobowej i - co za tym idzie - ich forma nie jest zoptymalizowana do leczenia EoE.

## Sytuacja refundacyjna

Wnioskowany preparat Jorveza nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Obecnie w Polsce nie ma preparatu refundowanego w stosowaniu w przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku, co więcej, brak jest także leków zarejestrowanych w przedmiotowym wskazaniu i dostosowanych do stosowania w tej chorobie. Stanowi to niezaspokojoną potrzebę medyczną tej grupy pacjentów, co negatywnie rzutuje na ich jakość życia.

Preparat Jorveza stosowany w leczeniu indukcyjnymi eozynofilowego zapalenia przełyku został umieszczony na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

## Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z eozynofilowym zapaleniem przełyku;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (preparat Jorveza);
- (C) komparator, który stanowi najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care, BSC*), w praktyce oznaczające najczęściej odpowiednie postępowanie dietetyczne i stosowanie PPI *off-label*;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności klinicznej:
    - remisja kliniczna i remisja zmian patologicznych;
    - wynik endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego;
    - ustąpienie objawów mierzone na numerycznej skali objawów;
    - liczba eozynofili w tkankach w biopsji przełyku po leczeniu;
    - niewystąpienie niepowodzenia leczenia;
    - ocena jakości życia pacjenta.
  - działania niepożądane w tym szczególnie:
    - niepowodzenie leczenia;
    - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane;
    - jakiegokolwiek działania niepożądane;
    - poważne zdarzenia niepożądane;
    - poważne działania niepożądane;
    - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
    -
- (S) typ badań, tj.:
  - opracowania pierwotne stanowiące randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub, w przypadku ich braku, badania obserwacyjne;
  - opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych;
  - opracowania z zakresu efektywności praktycznej.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych budesonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Jorveza) w leczeniu dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku, tj. w zakresie zarejestrowanych wskazań na dzień złożenia wniosku.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania budesonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. *eosinophilic oesophagitis*, EoE) to przewlekłe zapalne schorzenie przełyku o wzrastającej częstości występowania.

Eozynofilowe zapalenie przełyku zostało zidentyfikowane po raz pierwszy w 1989 roku. Charakteryzuje się objawami dysfunkcji przełyku (dysfagia pokarmów stałych, refluks, niedrożność bolusa pokarmowego przełyku i ból w klatce piersiowej), wpływającymi na jakość życia oraz stanem zapalnym z przewagą eozynofików, prowadzącym ostatecznie do przebudowy przełyku poprzez tworzenie się zwężeń i nieprawidłowości funkcjonalnych. [Lucendo 2017]

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Patogeneza EoE nie jest do końca poznana. Ogólnie przyjmuje się, że schorzenie wynika ze złożonej interakcji między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i układu odpornościowego. [EMA EPAR]

Przewaga zachorowań na eozynofilowe zapalenie przełyku wśród mężczyzn, a także analiza wywiadów rodzinnych i badania zgodności bliźniąt oraz badania asocjacyjne całego genomu sugerują, że eozynofilowe zapalenie przełyku ma element genetyczny. Badania asocjacyjne całego genomu wykazały, że trzy geny z proponowanymi następstwami funkcjonalnymi (geny kodujące limfopoetynę zrębu grasicy (TSLP), eotaksyna-3 i kalpaina-14) są zmienione w przebiegu EoE. [EMA EPAR]

Czynniki środowiskowe, które odgrywają rolę w zachorowaniu na EoE, są podobne do tych, które uważa się za odpowiedzialne za wzrost liczby innych chorób alergicznych: poród przez cesarskie cięcie, przedwczesny poród, ekspozycja na antybiotyki w okresie niemowlęcym, brak karmienia piersią, zamieszkanie na obszarze o niższej gęstości populacji i brak wczesnej ekspozycji na drobnoustroje. [EMA EPAR]

Podobnie jak w przypadku innych chorób alergicznych, istnieje poparcie dla koncepcji, że eozynofilowe zapalenie przełyku jest jednostką, w której pośredniczy (przesadna) aktywność pomocniczych komórek T (Th2) typu 2, regulowana głównie przez TSLP. Cytokiny/chemokiny związane z Th2, takie jak interleukina IL-4, IL-5, IL-13, ligand chemokiny CCL-17 i CCL-18, odgrywają ważną rolę w patogenezie EoE. Sygnały Th2, wśród nich najważniejsza IL-13, aktywują specyficzny, złożony profil transkrypcyjny w komórkach nabłonka przełyku, obejmujący ponad 500 genów, w tym silną indukcję genu CCL-26, kodującego cytokinę eotaksynę-3 i redukcję genów zaangażowanych w funkcję bariery przełyku (Desmoglein-1, Filaggrin). Uszkodzenia spowodowane przewlekłym stanem zapalnym nabłonka przełyku sprzyjają procesom przebudowy przełyku, które skutkują zwłóknieniem podnabłonkowym i powstawaniem zwężeń. [EMA EPAR]

## 2.3 Rozpoznawanie

U dorosłych i młodzieży chorobę rozpoznaje się głównie na podstawie obecności dysfagii, bólu przy przetykaniu oraz powikłań, takich jak niedrożność bolusa pokarmowego przetyku. Objawy są inne w przypadku dzieci, u których obserwuje się różnorodne niespecyficzne objawy, takie jak trudności z karmieniem, nudności i wymioty, zgaga i brak rozwoju. [EMA EPAR]

Ostateczną diagnozę EoE podejmuje się jednak dopiero po wykonaniu endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, obejmującej biopsję błony śluzowej przetyku, rozpoznanie nacieku eozynofili w przetyku i wykluczenie innych jednostek chorobowych, takich jak choroba refluksowa przetyku, achalazja, celiakia, choroba Crohna i niektóre choroby tkanki łącznej (np. twardzina skóry). Endoskopowa prezentacja EoE jest dość zmienna. Najczęstszymi objawami endoskopowymi u pacjentów z EoE są białe plamki, reprezentatywne dla wysięku przetykowego, obrzęk błony śluzowej, bruzdy liniowe, pierścienie przetyku oraz - w wyniku przewlekłej przebudowy - zwężenia. [EMA EPAR]

Naciek eozynofili w błonie śluzowej jako taki - chociaż patognomiczny dla EoE - jest uważany za odkrycie histologiczne, które wymaga interpretacji w kontekście klinicznym, ponieważ można je również znaleźć w wielu innych stanach. [EMA EPAR]

EoE jest dość często związane z chorobami alergicznymi, w tym astmą, alergicznym nieżytem nosa, atopowym zapaleniem skóry i objawami alergii pokarmowych. Wcześniej, przed 2011 rokiem, EoE uważano za przejaw choroby refluksowej przetyku (GERD). Przeprowadzone badania dotyczące odpowiedzi na inhibitory pompy protonowej jako kryterium diagnostycznego EoE pomogły zidentyfikować fenotyp choroby zwany eozynofilowe zapalenie przetyku odpowiadające na inhibitory pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia*, PPI-REE). Wcześniej uważano, że diagnozę EoE można postawić wyłącznie w przypadku pacjentów niewykazujących odpowiedzi na inhibitory pompy protonowej, gdyż uważano, że odpowiedź na leki z tej grupy jest specyficzna dla choroby refluksowej przetyku. [Lucendo 2017] Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi konsensusowymi, PPI-REE i EoE są nie do odróżnienia od siebie i należy je traktować jako należące do tego samego spektrum chorób, ponieważ wyraźnie różnią się od GERD, a termin PPI-REE ma być w przyszłości porzucony na rzecz EoE. [Lucendo 2017] Opinię tę potwierdzają międzynarodowe wytyczne dotyczące diagnostyki EoE, których aktualizacja została opublikowana w 2018 roku. [Dellon 2018] Autorzy wspomnianych wytycznych wskazują, iż istotne dowody naukowe udokumentowały, że PPI zmniejszają eozynofilię przetyku u dzieci, młodzieży i dorosłych, wskazując na kilka mechanizmów wyjaśniających efekt leczenia. W ramach konsensusu pracowano zaktualizowany algorytm diagnostyczny dla EoE, usuwający wymóg testowania PPI. [Dellon 2018]

W ramach wyżej wspomnianych wytycznych opracowano także kryteria diagnostyczne, które obejmują:

- Objawy dysfunkcji przetyku:
  - Współistniejące stany atopowe powinny zwiększać podejrzenie EoE.

- Badanie endoskopowe prowadzące do zidentyfikowania pierścieni, bruzd, wysięków, obrzęków, zwężeń, i błon śluzowych o strukturze krepiny powinno wzbudzić podejrzenie EoE.
- liczba eozynofili  $\geq 15$  eos/hpf (ok. 60 eos/mm<sup>2</sup>) w biopsji przełyku.
  - Naciek eozynofilowy powinien być wyizolowany do przełyku.
- Ocena zaburzeń niezwiązanych z EoE, które powodują lub potencjalnie przyczyniają się do eozynofilii przełyku. [Dellon 2018]

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy kliniczne EoE są spowodowane zaburzoną czynnością przełyku wskutek ostrego i przewlekłego zapalenia prowadzącego do przebudowy jego ściany. [Rogowska 2012] Typowe objawy u dorosłych obejmują:

- dysfagię;
- utknięcie kęsa pokarmowego;
- ból w klatce piersiowej.

Utknięcie kęsa pokarmowego, wymagające interwencji endoskopowej zdarza się u około 30% dorosłych pacjentów z EoE. U młodych mężczyzn EoE jest najczęstszą przyczyną tego objawu [Rogowska 2012]. EoE powinno być również brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej dysfagii, zwłaszcza dotyczącej pokarmów stałych, suchych, spożywanych w pośpiechu. Częstość eozynofilowego zapalenia przełyku u pacjentów badanych endoskopowo z tego powodu może sięgać nawet 15%. Nie jest pewne, czy ból w klatce piersiowej jest wynikiem zaburzeń motoryki przełyku czy też opisywanej w EoE nadwrażliwości przełyku na kwas solny [Rogowska 2012]. Może się on pojawić spontanicznie lub po spożyciu alkoholu lub kwaśnych napojów. Rzadsze manifestacje EoE u dorosłych to: ból w nadbrzuszu, niespecyficzne dolegliwości ze strony gardła jak uczucie „gałki”, swędzenie, pieczenie, drapanie, uczucie duszenia i dławienie się oraz zgaga. [Rogowska 2012]

W trakcie choroby pacjenci często opracowują strategię unikania objawów, takie jak powolne jedzenie, ostrożne przeżuwanie, krojenie żywności na małe kawałki, upłynnianie potraw sosami, połykanie z częstym przyjmowaniem płynów i unikanie pokarmów, które mogą powodować objawy. Takie strategie radzenia sobie ze schorzeniem rozwijają się stopniowo przez lata i mogą ostatecznie prowadzić do zmniejszenia świadomości objawów, co u wielu pacjentów może opóźnić rozpoznanie EoE o lata. [EMA EPAR]

Eozynofilowe zapalenie przełyku prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia i - wraz z przebudową przełyku - do rozwoju zwężeń przełyku i konieczności przeprowadzenia dylatacyjnych. Rzadko obserwowano powikłania, takie jak perforacja przełyku i pęknięcie przełyku w wyniku silnych wymiotów (zespół Boerhave'a). Nie zaobserwowano, aby EoE było związane z rozwojem raka i nie skraca oczekiwanej długości życia. [EMA EPAR]

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 2.5.1 Epidemiologia

Badania o różnych metodologiach wykazały, że w ciągu ostatniej dekady lub od pierwszego opisanego eozynofilowego zapalenia przełyku występuje stały i stosunkowo szybki wzrost częstości występowania i rozpowszechnienia choroby. Według najnowszych publikacji z Europy, USA i Kanady zapadalność na tę chorobę waha się od 6 do 13 nowych przypadków rocznie na 100 000 mieszkańców. [EMA EPAR] Najnowsze dane dotyczące rozpowszechnienia z Europy i Stanów Zjednoczonych wskazują na 40-56 przypadków na 100 000 mieszkańców. [Lucendo 2017]

Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale wyraźny szczyt zachorowań odnotowuje się u dorosłych w wieku 30-50 lat. We wszystkich badaniach zaobserwowano wyraźną przewagę mężczyzn, a niedawna metaanaliza wykazała stosunek 2,01 (95% CI: 1,64-2,48). [Arias 2016] Choroba ma znaczny wpływ na jakość życia i niesie niebezpieczeństwo długotrwałych powikłań, takich jak zwłóknienie przełyku, niedrożność bolusa pokarmowego przełyku, konieczność wykonywania zabiegów rozszerzania przełyku itp. [EMA EPAR]

Nie zaobserwowano wpływu choroby na ogólną długość życia. Eozynofilowe zapalenie przełyku nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością.

Przy rozważaniach dotyczących epidemiologii EoE warto wspomnieć o kwestii odpowiedzi na inhibitory pompy protonowej wśród pacjentów dotkniętych schorzeniem. Przed 2011 rokiem, EoE uważano za przejaw choroby refluksowej przełyku (GERD). Dopiero przeprowadzone badania dotyczące odpowiedzi na inhibitory pompy protonowej jako kryterium diagnostycznego EoE pomogły zidentyfikować fenotyp choroby zwany eozynofilowe zapalenie przełyku odpowiadające na inhibitory pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia*, PPI-REE). Wcześniej uważano, że diagnozę EoE można postawić wyłącznie w przypadku pacjentów niewykazujących odpowiedzi na inhibitory pompy protonowej, gdyż uważano, że odpowiedź na leki z tej grupy jest specyficzna dla choroby refluksowej przełyku. [Lucendo 2017] Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi konsensusowymi, PPI-REE i EoE są nie do odróżnienia od siebie i należy je traktować jako należące do tego samego spektrum chorób, ponieważ wyraźnie różnią się od GERD, a termin PPI-REE ma być w przyszłości porzucony na rzecz EoE. [Lucendo 2017] Ten fakt może rzutować na oszacowanie populacji i w rzeczywistości uwzględnić więcej osób.

Nie zidentyfikowano danych dotyczących epidemiologii EoE specyficznych dla Polski. Poniżej przedstawiono dane opracowane na podstawie badań europejskich i północnoamerykańskich. Wykorzystano zsyntetyzowane dane przytoczone w opracowaniach wtórnych: zbiorze rekomendacji klinicznych UEG 2017 [Lucendo 2017] oraz opracowaniu Rogowska 2012 i przeglądzie systematycznym Shaheen 2018.

**Tab. 1. Podsumowanie literaturowych danych na temat zapadalności i rozpowszechnienia eozynofilowego zapalenia przetyku.**

Zmienna	Wartość	Źródło
Zapadalność	1-20/100 000/rok (średnia: 7)	Lucendo 2017, w oparciu o badania europejskie, amerykańskie i kanadyjskie
	7-9/100 000/rok	Rogowska 2012, w oparciu o badania szwajcarskie i amerykańskie
	1-11/100 000/rok (1-6 w Europie)	Shaheen 2018, przegląd systematyczny badań epidemiologicznych
Rozpowszechnienie	13-49/100 000	Lucendo 2017, w oparciu o badania europejskie, amerykańskie i kanadyjskie
	40-50/100 000	Rogowska 2012, w oparciu o badania szwajcarskie i amerykańskie
	1-57/100 000 (1-45 w Europie)	Shaheen 2018, przegląd systematyczny badań epidemiologicznych

Na poniższej grafice, zaczerpniętej z przeglądu systematycznego Shaheen 2018, zobrazowano rozkład zapadalności i rozpowszechnienia eozynofilowego zapalenia przetyku pomiędzy poszczególnymi krajami, w których prowadzono i opublikowano badania epidemiologiczne. Analizując wartości należy mieć na uwadze, iż badania stanowiące ich źródło cechowała heterogenność pod względem metodyki, co może rzutować na uzyskane wyniki i porównywalność ich między sobą. Należy mieć także na uwadze, iż przedstawione wyniki dotyczą nie tylko dorosłych, stanowiących podmiot niniejszego wniosku, ale także populacji pediatrycznej.

**Rys. 1. Zapadalność i rozpowszechnienie eozynofilowego zapalenia przetyku.**



(a) Zachorowalność na EoE i (b) rozpowszechnienie EoE. Reprezentatywne dane przedstawiono dla każdego kraju jako: zapadalność na 100 000/rok i częstość występowania (rozpowszechnienie) na 100 000. Dla każdego kraju, w którym dostępne są dane, wskaźniki przytoczono albo z jednego dostępnego badania (nawet jeśli dotyczy ono tylko regionu tego kraju) lub z badania o największej liczbie próby w przypadku, gdy było dostępnych więcej niż jedno badanie dla danego kraju.

<sup>†</sup> Dane dotyczą regionu tego kraju. <sup>‡</sup> Podano wartości skorygowane względem wieku i płci. <sup>§</sup> Populacja badana obejmowała tylko dzieci. <sup>¶</sup> Populacja badana obejmowała tylko osoby dorosłe. <sup>††</sup> W przypadku USA przedstawiono dane z badania Dellon i wsp. zamiast Mansoor & Cooper ze względu na zastosowanie bardziej standardowych kryteriów diagnostycznych.

## 2.5.2 Obciążenie chorobą

Eozynofilowe zapalenie przetyku istotnie wpływa na zależną od zdrowia jakość życia pacjentów dotkniętych tą chorobą. Eozynofilowe zapalenie przetyku może negatywnie rzutować nie tylko na jakość życia i życie psychospołeczne, jednak nie wpływa na funkcjonowanie fizyczne i psychiczne. Obniżenie jakości życia utrzymuje się w czasie, nawet po 15 latach po pierwotnej diagnozie, natomiast poprawia się w okresie oceny i terapii. Większą poprawę jakości życia obserwowano wśród pacjentów z mniejszym natężeniem objawów chorobowych. [Lucendo 2017]

Niepokój najczęściej wynika z kwestii związanych z samą jednostką chorobową (takich jak niepewność co do długoterminowych konsekwencji choroby przewlekłej, strach przed progresją choroby, czy długoterminowe przyjmowanie farmakoterapii), bardzo restrykcyjnych modyfikacji diety oraz trudności z polykaniem i dławieniem, które utrudniają interakcje społeczne. [Lucendo 2017]

Zgodnie z danymi zawartymi w badaniu GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Jorveza stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Inne choroby układu pokarmowego I84-I84.9, K20-K20.9, K22-K22.6, K22.8-K23.8, K31-K31.9, K38-K38.9, K52.2-K52.3, K57-K62, K62.4-K62.6, K62.8-K63.4, K63.8-K67, K67.8-K68.1, K68.12-K68.9, K71.0-K71.2, K72.0-K72.01, K90-K90.9, K92-K92.9, K93.8, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii K20. [AOTMiT Jorveza; GBD 2019]

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku określono w oparciu o wskaźnik DALY, wskazujący na liczbę lat skorygowanych niepełnosprawnością, oraz YLL, czyli liczbę lat życia utraconych wskutek choroby. [AOTMiT Jorveza; GBD 2019]

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:

- ogółem: 38,6 (25,4-50,6);
- kobiety: 36,1 (47,4-21,0);
- mężczyźni: 41,3 (62,4-27,6). [AOTMiT Jorveza; GBD 2019]

Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), współczynnik na 100 tys.:

- ogółem: 31,9 (19,3-43,7);
- kobiety: 28,7 (39,0-14,5);
- mężczyźni: 35,4 (56,4-22,0). [AOTMiT Jorveza; GBD 2019]

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Obecne postępowanie w przypadku EoE opiera się na potrzebie poprawy zarówno objawów klinicznych, jak i zapalenia przetyku. [EMA EPAR]



Aktualne wytyczne kliniczne wyraźnie zalecają stosowanie PPI, a nawet długotrwałe leczenie PPI u tych pacjentów, którzy zareagowali na leczenie. W wytycznych zawarte jest także wyraźne zalecenie dotyczące stosowania miejscowych steroidów, bez określenia zalecanej linii leczenia. [EMA EPAR]

#### Niezarejestrowane stosowanie inhibitorów pompy protonowej

Przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący 33 badania z udziałem 619 pacjentów z podejrzeniem EoE wykazał, że PPI doprowadziły do remisji histologicznej (definiowanej przez  $<15$  eos/hpf) w 50,5% (95% CI: 42,2- 58,7%) i poprawy objawowej w 60,8% (95% CI: 48,38-72,2%) przypadków. Jednak analiza ta obejmowała również kilka badań niskiej jakości, a autorzy ostrzegali przed heterogenicznością wyników i potencjalnym błędem publikacji. W kilku randomizowanych, kontrolowanych badaniach, opublikowanych od 2011 r., wykazano (histologiczną) remisję od 33% do 36% wskutek zastosowania inhibitorów pompy protonowej. Na tej podstawie można sądzić, iż terapia inhibitorami pompy protonowej może być skuteczna tylko u części pacjentów. [EMA EPAR; Hirano 2020; Lucendo 2017]

Podczas gdy wszystkie IPP są zarejestrowane w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku i nieerozyjnej choroby refluksowej, wskazanie do stosowania w EoE lub PPI-REE nie jest zawarte w charakterystykach produktów leczniczych leków z tej grupy. [EMA EPAR; Hirano 2020; Lucendo 2017]

#### Doświadczalne i niezarejestrowane metody stosowane w EoE

Istnieją doniesienia o leczeniu immunomodulatorami, takimi jak azatiopryna, leki biologiczne (infliksymb [anty-TNF-alfa], omalizumab [anty-IgE], reslizumab, mepolizumab [anty-IL-5), antagoniści CRTH-2, przeciwciała anty-IL-13), metody przeciwleukotrienowe (montelukast) i stabilizatory komórek tucznych (kromolina sodu), z których większość nie przyniosła wymiernych efektów. Obecnie trwają prace nad lekami IL-4 AB i anty-TGF-beta 1. [EMA EPAR; Hirano 2020; Lucendo 2017]

#### Ogólnoustrojowe kortykosteroidy

Udokumentowano skuteczność ogólnoustrojowych kortykosteroidów, ale zwykle wiązały się one z dużym odsetkiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Najnowsze przeglądy/wytyczne, w tym najnowsze europejskie wytyczne UEG, [Lucendo 2017] wyraźnie nie zalecają stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, z wyjątkiem przypadków opornych. Należy ponadto mieć na uwadze, iż ogólnoustrojowe kortykosteroidy nie są zarejestrowane do stosowania w EoE.

#### Miejscowe kortykosteroidy

Większość dostępnych danych dotyczy eksperymentalnego stosowania miejscowo działających kortykosteroidów poza zarejestrowanymi wskazaniami, spośród których najlepiej zbadanymi lekami są budezonid i flutykazon. Obie substancje są zwykle używane w postaci preparatów do inhalacji, które są polykane lub które są otwierane i używane do przygotowania indywidualnie opracowywanych zawiesin. [EMA EPAR; Hirano 2020; Lucendo 2017]

Wytyczne konsensusu europejskiego wyraźnie zalecają stosowanie miejscowych steroidów w tej chorobie.

W tym miejscu należy wspomnieć o przedmiocie niniejszego wniosku, preparacie Jorveza. Substancją czynną w preparacie jest budezonid, a więc lek dobrze przebadany i zalecany do stosowania w eozynofilowym zapaleniu przetyku, jednak w przeciwieństwie do preparatów do inhalacji, jego forma jest konkretnie dostosowana do tej jednostki chorobowej, ma odpowiednią postać i lepkość, dzięki czemu odpowiednia dawka leku, przez właściwy czas utrzymuje się dokładnie w miejscu zajęтым chorobowo, co znacznie zwiększa skuteczność leczenia, a także poprawia zastosowanie się pacjentów do zaleceń, gdyż pozyskanie i aplikacja leku jest znacznie prostsza niż w przypadku innych preparatów zarejestrowanych w innych wskazaniach.

### Terapia dietetyczna

W piśmiennictwie udokumentowane leczenie dietetyczne to dieta elementarna (płynna formuła aminokwasowa), dieta eliminacyjna oparta na testach alergologicznych oraz tzw. dieta eliminacyjna sześciu pokarmów (ang. *six-foods elimination diet*, SFED). Większość dostępnych danych dotyczy leczenia dzieci, podczas gdy wnioskowane leczenie ma być stosowane u dorosłych. Leczenie dietetyczne jest zwykle związane z istotnym obciążeniem dla pacjentów, a długoterminowe przestrzeganie zaleceń pozostaje problemem i negatywnie rzutuje na zastosowanie się do zaleceń. [EMA EPAR; Hirano 2020; Lucendo 2017]

Twórcy europejskich wytycznych zalecają, aby w terapii EoE było ograniczone miejsce na dietę elementarną, która jest zalecana wyłącznie w przypadku niepowodzenia leczenia. Konsensus głosował przeciwko zaleceniom dotyczącym testów na alergię pokarmową i diet opartych na tych testach, ze względu na niewiarygodność wyników i stosunkowo niskie wskaźniki efektywności leczenia. Korzystniej oceniono natomiast empiryczną dietę eliminacyjną czterech pokarmów (ang. *four-foods elimination diet*, FFED). [Lucendo 2017]

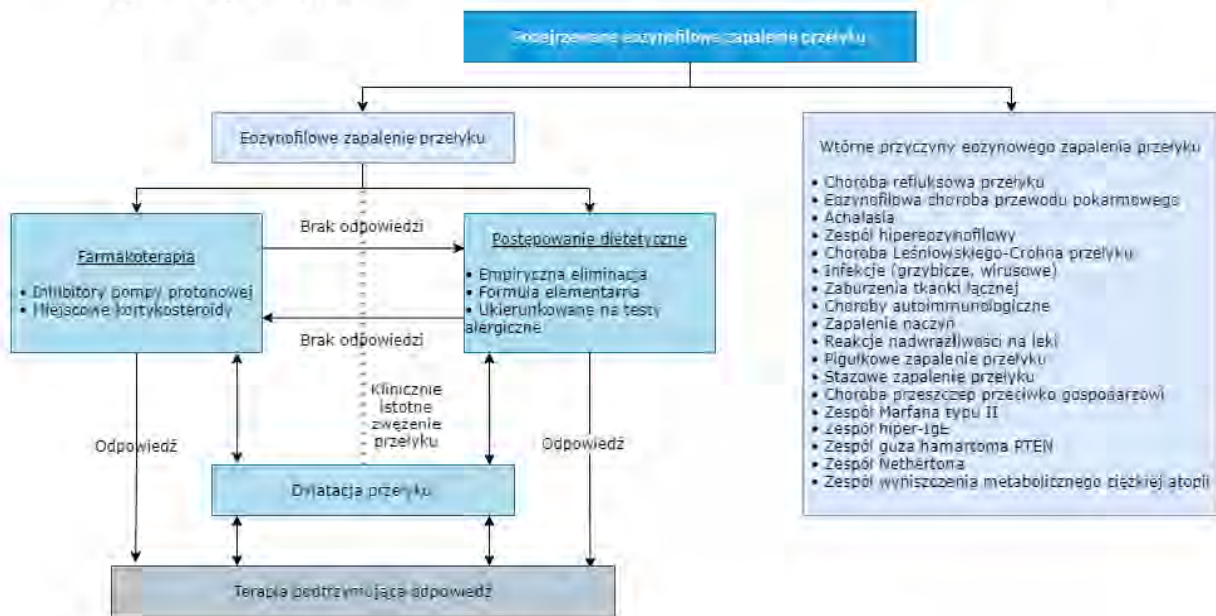
### Poszerzenie przetyku

Ta forma terapii jest stosowana tylko w leczeniu ostrych epizodów ciężkiej dysfagii lub zwężenia przetyku, lub współistniejącego utknięcia kęsa pokarmowego. Metoda ta jest jednak skuteczna w przypadku pacjentów z EoE i zwężeniem małej średnicy. U większości pacjentów rozszerzenie jest związane z bólem pozabiegowym, a jednocześnie nie ma wpływu na leżący u podstaw choroby proces zapalny w przetyku. Wytyczne i przeglądy systematyczne dotyczące tej metody leczenia zalecają ograniczenie rozszerzania przetyku w epizodach objawowego zwężenia małej średnicy i łączenie go z leczeniem farmakologicznym lub dietetycznym. [EMA EPAR; Hirano 2020; Lucendo 2017]

### Podsumowanie

Schemat postępowania w przypadku podejrzenia eozynofilowego zapalenia przetyku, a także możliwe terapie w przypadku potwierdzonej diagnozy schorzenia, w oparciu o aktualne europejskie wytyczne konsensusowe przedstawiono na poniższej grafice.

**Rys. 2. Schemat postępowania w przypadku podejrzenia eozynofilowego zapalenia przełyku.**



## 2.7 Niezaspokojona potrzeba medyczna

Uważa się, że objawy oraz charakter choroby są na ogół postępujące, z utrzymującymi się objawami i stanem zapalnym, co prowadzi do pogorszenia jakości życia, a w dłuższej perspektywie do przebudowy przełyku prowadzącej do powstania zwężenia i innych nieprawidłowości czynnościowych. [EMA EPAR]

Obecnie żaden produkt leczniczy nie jest zarejestrowany do leczenia tej choroby, a inne metody leczenia są albo obarczone albo ograniczoną skutecznością, albo problemami z zastosowaniem się pacjentów do zaleceń terapeutycznych, albo zarezerwowane dla leczenia powikłań. [EMA EPAR]

W publikacji Chang 2019, w której przedstawiono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród amerykańskich gastroenterologów stwierdzono, że:

- istnieje bardzo dużo różnych planów postępowania w przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku - brak jest standardów postępowania oraz badań bezpośrednio porównujących ze sobą poszczególne opcje terapeutyczne, przez co ścieżka terapeutyczna jest w dużej mierze w subiektywnej gestii lekarza prowadzącego;
- niemal połowa lekarzy (47%) spędza mniej niż 10 minut na omawianiu opcji terapeutycznych z pacjentami podczas pierwszych wizyt. [Chang 2019]

Jeśli chodzi o pacjentów, którym zalecono zastosowanie miejscowych kortykosteroidów, obecnie refundowane preparaty nie są dostosowane do stosowania w eozynofilowym zapaleniu przełyku, jako że żaden z tych preparatów nie posiada rejestracji w eozynofilowym zapaleniu przełyku, więc ich stosowanie w tym schorzeniu ma miejsce poza zarejestrowanym wskazaniem, tzw. *off-label*. Preparaty mają postać albo inhalatora z proszkiem przeznaczonym do stosowania wziewnego, albo płynu przeznaczony do nebulizacji. W przypadku pierwszej z prezentacji, pacjenci chorujący na eozynofilowe

zapalenie przetyku muszą nie wdychać preparat, jak jest to zgodne z zastosowaniem, ale połykać go, co może być problematyczne i rzutować na zastosowanie się do zaleceń. W przypadku zaś drugiej prezentacji leku, należy odpowiednio zmienić jego konsystencję zlecając w aptece wykonanie preparatu recepturowego, co również może stanowić przeszkodę dla części pacjentów, gdyż nie każda apteka zajmuje się realizacją recept recepturowych, a ponadto preparat taki nie jest dostępny od ręki.

W związku z powyższym pacjenci chorujący na eozynofilowe zapalenie przetyku mają w chwili niezaspokojoną potrzebę medyczną, co może przekładać się na efekty zdrowotne, a także na jakość życia.

Preparat Jorveza zawiera bezpieczny i skuteczny w analizowanym wskazaniu, zalecany przez wytyczne kliniczne steroid miejscowy budezonid. Spośród innych preparatów budezonidu wyróżnia go rejestracja w eozynofilowym zapaleniu przetyku oraz specyficzna forma preparatu, tj. tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, która jest optymalna dla dostarczenia odpowiedniej dawki leku w zmienione chorobowo miejsce, celem szybkiej i skutecznej eliminacji stanu zapalnego leżącego u podłoża eozynofilowego zapalenia przetyku.

Preparat Jorveza stosowany w leczeniu indukcyjnymi eozynofilowego zapalenia przetyku został umieszczony na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

## 2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20.09.2021. Celem odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe organizacji gastroenterologicznych oraz innych odpowiedzialnych za wydawanie wytycznych klinicznych, a także bazę PubMed. Poszukiwanie ograniczono do wytycznych wydanych w ciągu ostatnich 5 lat, tj. nie starszych niż wydanych w 2016 roku, aby dostarczyć jedynie aktualnych danych.

Zidentyfikowano wytyczne dwóch organizacji, amerykańskiej i europejskiej:

- American Gastroenterological Association (AGA) oraz the Joint Task Force on Allergy Immunology Practice Parameters (JTF) z 2020 roku [Hirano 2020];
- United European Gastroenterology z 2017 roku [Lucendo 2017];

W Tab. 2. zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych wraz z określeniem poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.

**Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Poziom dowodów	Siła rekomendacji
AGA/JTF 2020, Ameryka Północna	W przypadku pacjentów z objawowym eozynofilowym zapaleniem przetyku sugeruje się zastosowanie inhibitorów pompy protonowej raczej niż brak leczenia.	Bardzo niska jakość dowodów	Warunkowa rekomendacja

	Wśród pacjentów z EoE, rekomenduje się <b>miejscowe glikokortykosteroidy</b> raczej niż brak leczenia.	Umiarkowana jakość dowodów	Silna rekomendacja
	Wśród pacjentów z EoE, sugeruje się zastosowanie <b>miejscowych glikokortykosteroidów</b> raczej niż doustnych glikokortykosteroidów.	Umiarkowana jakość dowodów	Warunkowa rekomendacja
	Wśród pacjentów z EoE, sugeruje się zastosowanie diety elementarnej raczej niż braku leczenia. Komentarz: Pacjenci, którzy chcieliby uniknąć zastosowania się do restrykcyjnej diety elementarnej i wydłużonego procesu ponownego włączenia produktów spożywczych do diety mogą odmówić tej formy terapii.	Umiarkowana jakość dowodów	Warunkowa rekomendacja
	Wśród pacjentów z EoE sugeruje się zastosowania diety eliminującej empirycznie sześć pokarmów raczej niż brak leczenia. Komentarz: Pacjenci, którzy chcieliby uniknąć zastosowania się do restrykcyjnej diety eliminującej wiele najpopularniejszych pokarmów i wydłużonego procesu ponownego ich włączenia do diety mogą odmówić tej formy terapii.	Niska jakość dowodów	Warunkowa rekomendacja
	Wśród pacjentów z EoE sugeruje się dietę eliminacyjną opartą na wynikach testów alergicznych raczej niż brak leczenia. Komentarz: Z powodu potencjalnej ograniczonej dokładności obecnie dostępnych testów alergicznych, mających na celu identyfikację konkretnych alergenów spożywczych, pacjenci mogą preferować alternatywne terapie farmakologiczne lub dietetyczne zamiast diety eliminacyjnej opartej wyłącznie na testach.	Bardzo niska jakość dowodów	Warunkowa rekomendacja
	Wśród pacjentów z EoE w remisji po krótkotrwałym zastosowaniu <b>miejscowych glikokortykosteroidów</b> , sugeruje się kontynuację <b>miejscowych glikokortykosteroidów</b> raczej niż dyskontynuację leczenia. Komentarz: Pacjenci, którzy dążą do unikania długotrwałego stosowania miejscowych steroidów i potencjalnych związanych z nimi zdarzeń niepożądanych, lub przykładają niską wagę do prewencji potencjalnych długoterminowych zdarzeń niepożądanych (jak nawracająca dysfagia, zatrzymanie pokarmu i zwężenie przetyku), mogą preferować przerwanie leczenia po uzyskaniu wstępnej remisji.	Bardzo niska jakość dowodów	Warunkowa rekomendacja
	Wśród dorosłych pacjentów z dysfagią spowodowaną zwężeniem związanym z EoE	Bardzo niska jakość dowodów	Warunkowa rekomendacja

	sugeruje się dylatację endoskopową raczej niż brak dylatacji. Komentarz: Dylatacja przełyku nie ma wpływu na zapalenie przełyku związane z EoE.		
	Wśród pacjentów z EoE rekomenduje się zastosowanie terapii przeciw interleukinie-5 w ramach badania klinicznego.	Brak dowodów	Brak rekomendacji
	Wśród pacjentów z EoE, rekomenduje się zastosowanie terapii za pomocą receptora IL-13 lub IL-4 w warunkach badania klinicznego.	Brak dowodów	Brak rekomendacji
	Wśród pacjentów z EoE sugeruje się niestosowanie terapii przeciw IgE celem leczenia EoE.	Bardzo niska jakość dowodów	Warunkowa rekomendacja
	Wśród pacjentów z EoE rekomenduje się <b>miejscowe steroidy</b> raczej niż brak leczenia.	Umiarkowana jakość dowodów	Silna rekomendacja
UEG 2017, Europa	Terapia inhibitorami pompy protonowej powoduje kliniczną i histologiczną remisję u części pediatrycznych i dorosłych pacjentów z EoE.	Umiarkowana jakość dowodów	Silna rekomendacja za
	Wśród pacjentów odpowiadających na inhibitory pompy protonowej, długotrwała terapia inhibitorami pompy protonowej jest skuteczna w utrzymaniu remisji.	Niska jakość dowodów	Silna rekomendacja za
	Steroidy ogólnoustrojowe nie są zalecane w EoE.	Wysoka jakość dowodów	Silna rekomendacja za
	<b>Miejscowe kortykosteroidy</b> są skuteczne pod względem indukcji remisji histologicznej zarówno u pediatrycznych, jak i dorosłych pacjentów z EoE.	Wysoka jakość dowodów	Silna rekomendacja za
	Wśród pacjentów z odpowiedzią na steroidy, długotrwała terapia <b>miejscowymi kortykosteroidami</b> jest skuteczna w utrzymywaniu remisji u części pacjentów.	Niska jakość dowodów	Silna rekomendacja za
	<b>Polykane miejscowe kortykosteroidy</b> zdają się mieć korzystny profil bezpieczeństwa w leczeniu EoE, jako że nie zgłaszano poważnych działań niepożądanych. Kandydoza przełyku, głównie przypadkowa, może wystąpić u do 10% pacjentów.	Umiarkowana jakość dowodów	Brak rekomendacji
	Dieta elementarna ma ograniczone zastosowanie w EoE i powinna być rozważana wyłącznie w przypadku niepowodzenia odpowiednio przeprowadzonej farmakoterapii lub diety eliminacyjnej. Dieta elementarna indukuje histologiczną remisję u do 90% pediatrycznych i dorosłych pacjentów z EoE. Istnieją ograniczone informacje dotyczące objawów.	Niska jakość dowodów	Słaba rekomendacja przeciwko

Dieta eliminacyjna oparta na testach alergicznych wywołuje histologiczną remisję u mniej niż 1/3 dorosłych pacjentów. Odsetek może być większy u pacjentów pediatrycznych.	Umiarkowana jakość dowodów	Silna rekomendacja przeciwko
Użyteczność testów alergicznych w identyfikacji alergenów spożywczych EoE jest niska u dorosłych pacjentów i zmienna u dzieci.	Niska jakość dowodów	Silna rekomendacja przeciwko
Dieta polegająca na empirycznym eliminowaniu sześciu grup pokarmowych powoduje histologiczną remisję u ok. 3/4 pediatrycznych i dorosłych pacjentów.	Umiarkowana jakość dowodów	Słaba rekomendacja za
Wśród dorosłych pacjentów, dieta polegająca na empirycznym eliminowaniu czterech pokarmów pozwala uzyskać remisję u połowy pacjentów, podczas gdy dieta eliminująca dwa rodzaje pokarmu (mleko zwierzęce i zboża zawierające gluten) może być skuteczna u 40% pacjentów.	Umiarkowana jakość dowodów	Słaba rekomendacja za
Długotrwałe unikanie alergenów spożywczych może prowadzić do bezlekowej stałej klinicznej i histologicznej remisji EoE.	Niska jakość dowodów	Silna rekomendacja za
Dylatacja endoskopowa eliminuje dysfagię u do 3/4 dorosłych pacjentów z EoE ze zmniejszoną średnicą przetyku, jednak nie ma wpływu na leżące u podstaw dysfagii zapalenie przetyku.	Umiarkowana jakość dowodów	Silna rekomendacja za
Dylatacja endoskopowa w EoE jest bezpieczną procedurą, z ryzykiem perforacji przetyku mniejszym niż 1%.	Umiarkowana jakość dowodów	Brak rekomendacji
Inhibitory pompy protonowej, dieta lub miejscowe sterydy mogą być zaoferowane jako pierwsza linia terapii przeciwzapalnej. Wybór terapii powinien być indywidualnie omówiony z pacjentem i może zostać zmieniony z biegiem czasu. Efektywność jakiegokolwiek terapii powinna zostać zweryfikowana poprzez endoskopię w ramach wizyty kontrolnej po 6-12 tygodniach od włączenia leczenia. Dylatację endoskopową należy rozważyć u pacjentów z dysfagią/zatrzymaniem pokarmu, u których brak jest odpowiedzi na terapię przeciwzapalną.	Niska jakość dowodów	Silna rekomendacja za
Azatiopryna i 6-merkaptopuryna mogą odgrywać istotną rolę w indukowaniu i utrzymywaniu długoterminowej remisji w EoE w ograniczonych przypadkach. Kromoglikan sodu i leki przeciwhistaminowe nie mają wpływu na objawy ani na EoE.	Niska jakość dowodów	Silna rekomendacja przeciwko
Brak jest dostatecznych dowodów, aby zarekomendować montelukast, antagonistę receptora leukotrienów, u pacjentów z EoE.	Umiarkowana jakość dowodów	Silna rekomendacja przeciwko

	Cząsteczka homologiczna do receptora chemoatraktantów pierwszej generacji antagonistów na komórkach Th2 (CRTH2) wywołuje niewielką kliniczną i histologiczną poprawę EoE.	Wysoka jakość dowodów	Słaba rekomendacja przeciwko
	Przeciwciała anty IL5, mepolizumab i reslizumab nie mają wpływu na objawy i umiarkowanie redukują EoE.	Wysoka jakość dowodów	Silna rekomendacja przeciwko
	QAX576, przeciwciało anty IL13 nie ma wpływu na objawy, ale redukuje EoE i reguluje transkrypty EoE w trwały sposób.	Wysoka jakość dowodów	Słaba rekomendacja przeciwko
	Omalizumab, przeciwciało przeciw IgE, nie ma wpływu ani na objawy, ani na EoE.	Wysoka jakość dowodów	Silna rekomendacja przeciwko
	Infliksymbab, przeciwciało anty TNF alfa, nie ma wpływu ani na objawy, ani na EoE.	Niska jakość dowodów	Silna rekomendacja przeciwko

Podsumowując, zarówno w amerykańskich, jak i europejskich wytycznych rekomenduje się zastosowanie miejscowych steroidów jako skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej eozynofilowego zapalenia przetyku. Żadne z wytycznych nie wyróżniają poszczególnych substancji (w tym budezonidu), a jedynie odnoszą się *en bloc* do całej klasy leków. Miejscowe steroidy są preferowane ponad brakiem leczenia, a także ponad ogólnoustrojowymi steroidami. W przypadku uzyskania remisji wskutek zastosowania miejscowych steroidów, zaleca się dalsze stosowanie tych leków celem utrzymania remisji. Większość rekomendacji dotyczących zastosowania miejscowych steroidów było silnych, a pozostałe warunkowe. Wskazuje to na ugruntowaną i popartą wiarygodnymi rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi pozycję tej formy terapii.

## 2.9 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (tj. w wieku 18 lat i powyżej) z eozynofilowym zapaleniem przetyku. Tak zdefiniowana populacja jest w pełni zgodna z zakresem zarejestrowanego wskazania.



## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu preparatu Jorveza w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku do obrotu została wydana 08 stycznia 2018.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Jorveza. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 3 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Jorveza].

**Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Jorveza - tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej - 0,5 mg i 1 mg
<b>Kod ATC</b>	A07EA06
<b>Substancja czynna</b>	Budezonid
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. <i>eosinophilic esophagitis</i> , EoE) u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat).
<b>Dawkowanie</b>	<b>Indukcja (od 6 do 12 tygodni):</b> Zalecana dawka dobową to 2 mg budezonidu w postaci jednej 1 mg tabletki rano i jednej 1 mg tabletki wieczorem. <b>Podtrzymywanie:</b> Zalecana dawka dobową to 1 mg budezonidu w postaci jednej 0,5 mg tabletki rano i jednej 0,5 mg tabletki wieczorem lub 2 mg w postaci jednej 1 mg tabletki rano i 1 mg tabletki wieczorem w zależności od indywidualnych wymogów klinicznych pacjenta. Dawka podtrzymująca 1 mg budezonidu dwa razy na dobę jest zalecana u pacjentów z długotrwałą historią choroby i (lub) z rozległym stanem zapalnym przełyku w przebiegu zaostrzenia choroby.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Budezonid jest niehalogenowym glikokortykosteroidem, który wywiera swoje działanie przeciwzapalne głównie za pośrednictwem wiązania do receptora glikokortykosteroidowego. Podczas leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku produktem leczniczym Jorveza, budezonid hamuje pobudzone przez antygen wydzielanie wielu cząsteczek sygnałowych odpowiedzialnych za stan zapalny w nabłonku przełyku, takich jak limfopoetyna zrębu grasicy, interleukina-13 i eotaksyna-3, co prowadzi do znacznego zmniejszenia eozynofilowego nacieku zapalnego przełyku.

Źródło: ChPL Jorveza

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 4. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	European Medicines Agency: 08 stycznia 2018.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. <i>eosinophilic esophagitis</i> , EoE) u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat).
<b>Status leku sierocego</b>	Tak. Eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. <i>eosinophilic esophagitis</i> , EoE) u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat). EU/3/13/1181 (EMA/OD/078/13).
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Standardowe.

### **3.1.2 Zarejestrowane wskazania**

Produkt leczniczy Jorveza jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. *eosinophilic esophagitis*, EoE).

### **3.1.3 Dawkowanie i sposób podania**

#### **3.1.3.1 Dawkowanie**

##### **Indukowanie remisji:**

Zalecana dawka dobową to 2 mg budezonidu w postaci jednej 1 mg tabletki rano i jednej 1 mg tabletki wieczorem.

Okres leczenia indukcyjnego wynosi zazwyczaj 6 tygodni. U pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedniej reakcji na leczenie w ciągu 6 tygodni, leczenie można wydłużyć do 12 tygodni.

##### **Podtrzymywanie remisji:**

Zalecana dawka dobową to 1 mg budezonidu w postaci jednej 0,5 mg tabletki rano i jednej 0,5 mg tabletki wieczorem lub 2 mg w postaci jednej 1 mg tabletki rano i 1 mg tabletki wieczorem w zależności od indywidualnych wymogów klinicznych pacjenta.

Dawka podtrzymująca 1 mg budezonidu dwa razy na dobę jest zalecana u pacjentów z długotrwałą historią choroby i (lub) z rozległym stanem zapalnym przełyku w przebiegu zaostrzenia choroby.

Czas trwania leczenia podtrzymującego ustala lekarz prowadzący.

#### **3.1.3.2 Sposób podawania**

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy przyjmować po posiłku.

Należy ją umieścić na koniuszku języka i delikatnie oprzeć ją o podniebienie, gdzie się rozpuści. Zazwyczaj zajmuje to co najmniej dwie minuty, ale może zająć do 20 minut. Proces musowania tabletki rozpoczyna się w momencie styczności produktu leczniczego Jorveza ze śliną, co stymuluje dalszą produkcję śliny. Rozpuszczony materiał tabletki należy powoli połykać razem ze śliną, podczas gdy tabletkę ulega rozpadowi w jamie ustnej. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej nie należy przyjmować z płynami ani jedzeniem.

Tabletkę należy przyjąć z odstępem czasowym co najmniej 30 minut przed jedzeniem, pić lub zabiegami higieny jamy ustnej. Wszelkie roztwory doustne, aerozole lub tabletki do rozgryzania i żucia należy przyjąć co najmniej 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Jorveza lub po jego podaniu.

Tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej nie należy rozgryzać ani potykać bez rozpuszczania. Takie postępowanie zapewnia optymalną ekspozycję błony śluzowej przetyku na substancję czynną.

### **3.1.4 Mechanizm działania**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Środki przeciwbiegunkowe, jelitowe środki przeciwzapalne/przeciwzakaźne, kortykosteroidy działające miejscowo

**Kod ATC:** A07EA06

Budezonid jest niehalogenowym glikokortykosteroidem, który wywiera swoje działanie przeciwzapalne głównie za pośrednictwem wiązania do receptora glikokortykosteroidowego. Podczas leczenia eozynofilowego zapalenia przetyku produktem leczniczym Jorveza, budezonid hamuje pobudzone przez antygen wydzielanie wielu cząsteczek sygnałowych odpowiedzialnych za stan zapalny w nabłonku przetyku, takich jak limfopoetyna zrębu grasicy, interleukina-13 i eotaksyna-3, co prowadzi do znacznego zmniejszenia eozynofilowego nacieku zapalnego przetyku.

### **3.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **3.1.6 Przedawkowanie**

Przedawkowanie krótkoterminowe nie wymaga żadnego leczenia doraźnego. Nie istnieje żadna określona odtrutka. Następnie należy stosować leczenie objawowe i wspomagające.

### **3.1.7 Działania niepożądane**

#### **3.1.7.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Zakażenia grzybicze w jamie ustnej, gardle i przetyku były najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych produktu leczniczego Jorveza. W badaniach klinicznych BUL-1/EEA i BUL-2/EER łącznie u 44 z 268 pacjentów (16,4%) przyjmujących produkt leczniczy Jorveza wystąpiło podejrzenie zakażenia grzybiczego z towarzyszącymi objawami klinicznymi o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Łączna liczba zakażeń (w tym zakażenia bezobjawowe zdiagnozowane na podstawie badań endoskopowych lub histologicznych) wynosiła 92. Zakażenia obserwowano u 72 z 268 pacjentów (26,9%).

#### **3.1.7.2 Tabelaryczna lista działań niepożądanych**

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Jorveza. Działania wymieniono w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1$

000 do <1/100), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) lub nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 5. Działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych dla preparatu Jorveza.**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza przetyku	Kandydoza jamy ustnej i (lub) ustno-gardłowej	-
Zaburzenia psychiczne	-	-	Zaburzenia snu, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy	Zawroty głowy, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	-	-	Suche oko
Zaburzenia naczyniowe	-	-	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	Kaszel, suchość w gardle, ból jamy ustno-gardłowej
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Choroba refluksowa przetyku, nudności, parestezje w obrębie jamy ustnej, niestrawność	Ból brzucha, ból w górnej części brzucha, suchość w jamie ustnej, dysfagia, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka, zespół pieczenia jamy ustnej, obrzęk warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	Wysypka, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zmęczenie	Uczucie obecności ciała obcego
Badania diagnostyczne	-	Zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi	-

Podczas stosowania produktu leczniczego Jorveza mogą również wystąpić poniższe działania niepożądane (częstość = nieznaną) potwierdzone dla tej klasy terapeutycznej (kortykosteroidy, budezonid).

**Tab. 6. Działania niepożądane dla klasy terapeutycznej.**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Zwiększone ryzyko zakażeń
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Depresja, drażliwość, euforia, nadpobudliwość psychomotoryczna, agresja
Zaburzenia układu nerwowego	Guz rzekomy mózgu (w tym tarcza zastoinowa) u młodzieży
Zaburzenia oka	Jaskra, zaćma (w tym zaćma podtorebkowa), niewyraźne widzenie, centralna retinopatia surowicza
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększone ryzyko zakrzepicy, zapalenie naczyń (objaw odstawienia po leczeniu długotrwałym)
Zaburzenia żołądka i jelit	Owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie trzustki, zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka alergiczna, wybroczyny, wydłużone gojenie ran, kontaktowe zapalenie skóry, podbiegnięcia krwawe

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni i stawów, osłabienie i drżenie mięśni, osteoporoza, martwica kości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie

### 3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie tym produktem leczniczym powinien rozpocząć lekarz posiadający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. preparat Jorveza nie jest obecnie refundowany. W poniższej tabeli zestawiono wszystkie inne preparaty budezonidu w monoterapii (tj. nie uwzględniono preparatów skojarzonych budezonidu i formoterolu) objęte obecnie refundacją.

Tab. 7. Sposób i poziom finansowania budesonidu ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	BDS N, zawieszina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306137	2020-11-01	3 lata	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,73	54,32	64,31	64,31	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawieszina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306137	2020-11-01	3 lata	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,73	54,32	64,31	64,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawieszina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306144	2020-11-01	3 lata	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,59	56,59	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306144	2020-11-01	3 lata	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,59	56,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306151	2020-11-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,56	68,84	80,21	80,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,32
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306151	2020-11-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,56	68,84	80,21	80,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,15
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283629	<1>2019-11-01 / <2>2021-07-01	3 lata	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,27	54,88	64,86	64,86	<1>Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Benodil, zawieszina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283 629	<1>2019-11-01 / <2>2021-07-01	3 lata	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,27	54,88	64,86	64,86	<2>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Benodil, zawieszina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283 650	<1>2019-11-01 / <2>2021-07-01	3 lata	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,90	48,20	57,28	57,28	<1>Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Benodil, zawieszina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283 650	<1>2019-11-01 / <2>2021-07-01	3 lata	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,90	48,20	57,28	57,28	<2>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Benodil, zawieszina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283 698	<1>2019-11-01 / <2>2021-07-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,45	68,72	80,09	80,09	<1>Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20



Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Benodil, zawieszina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283698	<1>2019-11-01 / <2>2021-07-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,45	68,72	80,09	80,09	<2>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,03
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	05909991033248	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	53,46	56,13	66,02	60,10	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	11,25
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	05909991033248	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	53,46	56,13	66,02	60,10	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	23,95
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	05909991033224	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	59,94	62,94	72,83	60,10	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	18,06
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	05909991033224	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	59,94	62,94	72,83	60,10	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	30,76

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337354	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	42,12	44,23	50,77	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	23,92
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337354	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	42,12	44,23	50,77	30,05	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	29,74
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337323	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,72	66,91	76,80	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	22,03
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337323	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,72	66,91	76,80	60,10	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	34,73
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337286	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonid um	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337286	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	22,25
Budesonid um	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223793	2021-07-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,10	32,66	40,01	36,06	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	7,15
Budesonid um	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223793	2021-07-01 - dla kolumny M, 2021-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,10	32,66	40,01	36,06	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	14,77
Budesonid um	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	05909991204082	2021-09-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	15,55	16,33	21,06	18,03	Astma, przewłokła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,23

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budezoni d LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	05909991204082	2021-09-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	15,55	16,33	21,06	18,03	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	8,44
Budesonidum	Budezoni d LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223809	2021-07-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,21	65,32	76,28	72,12	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	10,56
Budesonidum	Budezoni d LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223809	2021-07-01 - dla kolumny M, 2021-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,21	65,32	76,28	72,12	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	25,80
Budesonidum	Budezoni d LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	05909991203986	2021-09-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,10	32,66	40,01	36,06	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	7,15

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budezoni d LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	05909991203986	2021-09-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,10	32,66	40,01	36,06	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	14,77
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	05909990335169	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	05909990335169	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	22,25
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	05909990335176	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	05909990335176	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	22,25

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002515	2017-07-01	5 lat	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,84	54,43	64,42	64,42	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002515	2017-07-01	5 lat	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,84	54,43	64,42	64,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002522	2017-07-01	5 lat	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,36	47,63	56,71	56,71	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002522	2017-07-01	5 lat	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,36	47,63	56,71	56,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002539	2017-07-01	5 lat	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,88	69,17	80,54	80,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,65
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002539	2017-07-01	5 lat	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,88	69,17	80,54	80,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,48

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansownia	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	CortimentMX, tabl. o przedt. uwalnianiu, 9 mg	30 szt.	05909991205966	<1>2020-01-01 / <2>2021-09-01 - dla kolumny M, <1>2019-03-01 / <2>2021-09-01 - dla kolumny N	<1>3 lata / <2>2021-09-01 - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid - we wrzodziejącym i mikroskopowym zapaleniu jelita grubego	364,46	382,68	404,75	404,75	<1>Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające	<1>postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; <2>indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające; indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające	ryczałt	3,20



Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	CortimentMX, tabl. o przedt. uwalnianiu, 9 mg	30 szt.	05909991205966	<1>2020-01-01 / <2>2021-09-01	<1>3 lata / <2>2 lata	11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonidowe wrzodziejące i mikroskopowym zapaleniu jelita grubego	364,46	382,68	404,75	404,75	<2>Indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego		30%	121,43
Budesonidum	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	100 szt.	05909990430314	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid	332,42	349,04	370,28	370,28	Choroba Leśniowskiego-Crohna	postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi	ryczałt	3,56
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twarde, 200 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990926213	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	18,85	19,79	24,52	18,03	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,69
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twarde, 200 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990926213	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	18,85	19,79	24,52	18,03	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	11,90

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990926312	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,29	33,90	41,25	36,06	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	8,39
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990926312	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,29	33,90	41,25	36,06	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	16,01
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml	20 szt.	05909991107925	2019-11-01	3 lata	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,27	54,88	64,86	64,86	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml	20 szt.	05909991107925	2019-11-01	3 lata	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,27	54,88	64,86	64,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005696	2021-09-01	3 lata	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,59	56,59	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005696	2021-09-01	3 lata	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,59	56,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005733	2021-03-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,45	68,72	80,09	80,09	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005733	2021-03-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,45	68,72	80,09	80,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,03

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445615	2019-01-01	3 lata	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	63,68	66,86	76,85	64,86	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,19
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445615	2019-01-01	3 lata	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	63,68	66,86	76,85	64,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	15,19
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445714	2019-01-01	3 lata	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	56,55	59,38	68,46	57,66	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	14,00
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445714	2019-01-01	3 lata	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	56,55	59,38	68,46	57,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	14,00

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991233099	2019-01-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,80	68,04	79,41	79,41	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991233099	2019-01-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,80	68,04	79,41	79,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	23,82
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991269784	2019-07-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,80	68,04	79,41	79,41	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991269784	2019-07-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,80	68,04	79,41	79,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	23,82

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445 813	2019-01-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	76,85	80,69	92,06	80,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,17
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445 813	2019-01-01	3 lata	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	76,85	80,69	92,06	80,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	36,00
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	05909990677 313	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	37,40	43,94	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	17,09
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	05909990677 313	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	37,40	43,94	30,05	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	22,91

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	05909990677412	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	33,45	39,99	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,14
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	05909990677412	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	33,45	39,99	30,05	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	18,96
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	05909990335183	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	05909990335183	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	22,25
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	05909990335190	2019-01-01	3 lata	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansownia	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	05909990335190	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%	22,25



### 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Jorveza

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności zgodnie z zapisami art. 14. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki wydawane bezpłatnie lub w ramach odpłatności ryczałtowej, 30% lub 50%-owej).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2022 roku ustalono na 3010 zł.

Koszt miesięcznej terapii budezonidem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (150,50 PLN) i wynosi ██████ PLN.

W związku z powyższym, preparat budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, urzędowa cena nie musi być skalkulowana zgodnie z art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Jorveza, Ustawa refundacyjna 2011] .

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu preparatu Jorveza przyjęto na poziomie ██████ PLN. Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie ██████ PLN. Zestawienie cen przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Ceny Jorveza®.

Kategoria	Jorveza® 0,5 mg x 90 tabl., 1 mg x 90 tabl.
Cena zbytu netto (PLN)	██████
Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████
Cena hurtowa brutto (PLN)	██████
Cena detaliczna (PLN)	██████
Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████
Odpłatność (%)	██████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	██████

Kategoria	Jorveza® 0,5 mg x 90 tabl., 1 mg x 90 tabl.
Koszt NFZ (PLN)	██████████

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 9. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

**Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.**

Proponowana cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna (lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym - katalog A1).
Poziom odpłatności	Ryczałt.
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██████████

### 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Jorveza

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej ze środków publicznych w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa Refundacyjna 2011], do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.
3. Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:
  - 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;

2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;

3) odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Zidentyfikowano grupy limitowe, w której znajduje się lek o tej samej nazwie międzynarodowej (tj. budezonid), w związku z czym spełnione są kryteria wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Zidentyfikowane grupy limitowe:

- 200.1, 200.2, 200.3, 200.4 - obejmują kortykosteroidy do stosowania wziewnego, co nie odpowiada drodze podania preparatu Jorveza;
- 11.0 i 11.1 - obejmują kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy.

Grupy limitowe 11.0 i 11.1 dotyczą zastosowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna, natomiast preparat Jorveza miałby zastosowanie w eozynofilowym zapaleniu przetyku, ponadto, nie ma postaci tabletek dojelitowych, a tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, co w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny we wnioskowanej jednostce chorobowej. Z tego względu sądzi się, iż preparat Jorveza powinien zostać zakwalifikowany do odrębnej grupy limitowej, najprawdopodobniej 11.2.

Preparat Jorveza jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W Analizie klinicznej [AEK Jorveza] wykazano, że stosowanie budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas stosowanego postępowania dietetycznego (brak refundowanych, jak również zarejestrowanych preparatów farmakologicznych stosowanym w podmiotowym wskazaniu) - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

## 3.5 Rekomendacje refundacyjne

### 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania preparatu Jorveza, ani jakiegokolwiek innej formy budezonidu w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku. Nie zidentyfikowano także rekomendacji dotyczących żadnej innej substancji w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku, co stanowi potwierdzenie faktu niezaspokojonych potrzeb farmakoterapeutycznych w tej grupie pacjentów. W Tab. 10. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące budezonidu, bez względu na formę farmaceutyczną oraz bez względu na wskazanie.

**Tab. 10. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące terapii budezonidem.**

Nr zlecenia	Preparat	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
086/2015	Cortiment MMX, budezonid, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909991205966	Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2015 z 4.09.2015:</b> Zasadne objęcie refundacją, przy czym Rada Przejrzystości nie akceptuje instrumentu dzielenia ryzyka. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Wyniki badań klinicznych przedstawione przy rejestracji wykazały znaczną skuteczność przy braku objawów niepożądanych charakterystycznych dla kortykosteroidów działających układowo.	<b>Rekomendacja nr 71/2015 z 8.09.2015:</b> Pozytywna, pod warunkiem obniżenia ceny. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Leczenie budezonidem o przedłużonym uwalnianiu jest terapią o udowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu.
10/03/2008	budezonid (Entocort)	W leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.	Niedziałający odnośnik do stanowiska.	Niedziałający odnośnik do rekomendacji.
09/03/2008	budezonid (Budenofalk)	W leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.	Niedziałający odnośnik do stanowiska.	Niedziałający odnośnik do rekomendacji.

06/02/2008	budezonid z formoterolem (Symbicort Turbuhaler)	W leczeniu astmy oskrzelowej.	Niedziałający odnośnik do stanowiska.	Niedziałający odnośnik do rekomendacji.
------------	---	-------------------------------	---------------------------------------	---

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Jorveza. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 20.09.2021):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.io.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11. Kolorem zielonym oznaczono rekomendacje pozytywne (w tym również warunkowe), natomiast kolorem szarym oznaczano sytuację, gdy jest brak stanowiska.

**Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla budezonidu w terapii eozynofilowego zapalenia przetyku.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	Aktywne eozynofilowe zapalenie przetyku	Pozytywna rekomendacja. Chociaż budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zarówno w zakresie indukcji, jak i podtrzymania remisji w eozynofilowym zapaleniu przetyku, w momencie rozpoczęcia tej oceny była zarejestrowana była tylko indukcja. Tak więc dowody przedstawione przez wnioskodawcę dotyczą jedynie indukcji remisji (z leczeniem do 12 tygodni) i komisja nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących leczenia podtrzymującego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Obecnie nie ma standardowej opieki w zakresie indukcji remisji w eozynofilowym zapaleniu przełyku. Flutykazon jest jedną z opcji leczenia, ale jest on dedykowany do leczenia astmy i z tego względu nie jest łatwy do zastosowania w przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku. Możliwe jest również postępowanie dietetyczne, jednak wiążą się z trudnościami w implementacji i przestrzeganiu zaleceń. Tym samym, leczenie pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku stanowi niezaspokojoną potrzebę.</p> <p>Dowody z badań klinicznych pokazują, że budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe eozynofilowego zapalenia przełyku w porównaniu z placebo. Nie ma bezpośrednich dowodów porównujących budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu z flutykazonem lub dietą eliminacyjną 6-pokarmową i wyniki porównania pośredniego z tymi terapiami są bardzo niepewne.</p> <p>Szacunki efektywności kosztowej są różne i również bardzo niepewne. Jednak najbardziej prawdopodobne szacunki mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS. Z tego względu budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest zalecany do wywoływania remisji w eozynofilowym zapaleniu przełyku u dorosłych.</p>
NIHR 2017	Pierwsza linia leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku	<p>Brak jasnego stanowiska.</p> <p>Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej to nowa postać budezonidu stosowana w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych. Eozynofilowe zapalenie przełyku to stan zapalny, który powoduje problemy z jedzeniem i połykaniem. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej budezonidu rozpuszcza się w ustach i powoli połyka. Niektóre badania sugerują, że budezonid może zmniejszać reakcję zapalną, która powoduje objawy eozynofilowego zapalenia przełyku.</p>
SMC 2020	Eozynofilowe zapalenie przełyku u dorosłych	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy wykazało wyższość budezonidu nad placebo w wywoływaniu remisji kliniczno-histologicznej u dorosłych pacjentów z EoE, opornych na leczenie inhibitorem pompy protonowej. Przypadek przedstawiony SMC dotyczył indukcji remisji. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla budezonidu (Jorveza®) zostało następnie rozszerzone o podtrzymanie remisji. SMC nie planuje oceny tego rozszerzenia licencji.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		SMC zastrzega pozytywną rekomendację dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu inhibitorami pompy protonowej.
HAS 2020	Eozynofilowe zapalenie przełyku u dorosłych	Rekomendacja pozytywna w przypadku pacjentów po nieskutecznej terapii inhibitorami pompy protonowej. Rekomendacja negatywna w przypadku pacjentów odpowiadających na inhibitory pompy protonowej. Rola preparatu Jorveza (budezonid) w porównaniu z produktami leczniczymi obecnie przepisywanymi poza wskazaniami - PPI i połączonymi aerozolami kortykosteroidowymi - nie może być określona bez bezpośrednich danych porównawczych. W porównaniu z innymi kortykosteroidami stosowanymi poza wskazaniami, Jorveza (budezonid) ma tę zaletę, że ma bardziej odpowiednią formę podawania.
ZN 2018	Eozynofilowe zapalenie przełyku u dorosłych	Rekomendacja pozytywna. U dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku, u których leczenie inhibitorami pompy protonowej okazało się nieskuteczne, niewystarczająco skuteczne lub niedostatecznie tolerowane, tabletka budezonidu ulegająca rozpadowi w jamie ustnej ma terapeutycznie równoważną wartość jak lepki roztwór budezonidu i inhalacja flutykazonu. Te miejscowe kortykosteroidy są równie skuteczne w wywoływaniu remisji histologicznej, a działania niepożądane tych leków nie różnią się zasadniczo od siebie.
CADTH 2021	Indukcja i podtrzymanie kliniczno-histologicznej remisji u dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku	Pozytywna warunkowa. Warunki: 1. Dorośli pacjenci z potwierdzoną kliniczno-patologiczną diagnozą EoE zgodnie z ustalonymi kryteriami diagnostycznymi: 1.1. Wywiad w kierunku objawów dysfunkcji przełyku (co najmniej 1 z następujących: przemijające lub samoczynnie ustępujące utknięcie kęsa pokarmowego, dysfagia, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w nadbrzuszu, wymioty/regurgitacja). 1.2. Wywiad w kierunku szczytowej wartości eos $\geq 15$ w co najmniej 1 HPF (powiększenie 400x) uznanej za patologiczną w drodze endoskopii. 2. Pacjenci musieli doświadczyć ustąpienia objawów (dysfagia i ból w czasie przełykania) po otrzymaniu terapii indukcyjnej za pomocą budezonidu. 3. Niepowodzenie terapii PPI przed włączeniem terapii indukcyjnej za pomocą budezonidu. 3.1. Niepowodzenie terapii PPI definiuje się jako objawy oporności po co najmniej 4 tygodniach terapii PPI w standardowej dawce. 4. Redukcja ceny.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	Indukcja kliniczno-histologicznej remisji u dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku	<p>Rekomendacja pozytywna pod pewnymi warunkami.</p> <p>Warunki:</p> <p>Kryteria inicjacji terapii</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci, którzy mają wszystkie z poniższych cech: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Potwierdzona kliniczno-patologiczna diagnoza EoE według ustalonych kryteriów diagnostycznych. <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1.1. Wywiad w kierunku objawów dysfunkcji przełyku (co najmniej jedno z następujących: przemijające lub samoistne utknięcie kęsa pokarmu, dysfagia, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w nadbrzuszu, wymioty/niedomykalność).</li> <li>1.1.2. Szczytowa wartość eozynofili <math>\geq 15</math> w co najmniej jednym polu dużej mocy (HPF); (powiększenie: 400x) stwierdzone patologicznie w drodze endoskopii.</li> </ol> </li> <li>1.2. Brak dowodów na jakiegokolwiek klinicznie oczywiste przyczyny objawów pacjenta inne niż EoE.</li> <li>1.3. Niepowodzenie próby leczenia inhibitorem pompy protonowej (PPI). Niepowodzenie PPI definiuje się jako objawy oporności po czterech tygodniach leczenia PPI w standardowej dawce (omeprazol 20 mg/dobę, pantoprazol 40 mg/dobę, ezomeprazol 40 mg/dobę, lanzoprazol 30 mg/dobę lub rabeprazol 20 mg/dobę).</li> </ol> </li> <li>2. Budezonidu nie należy stosować w połączeniu z innymi kortykosteroidami stosowanymi w leczeniu EoE.</li> <li>3. Maksymalny okres dopuszczenia budezonidu do obrotu wynosi sześć tygodni.</li> </ol> <p>Warunki przepisywania</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjent musi znajdować się pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu EoE.</li> </ol> <p>Warunki cenowe</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redukcja ceny.</li> </ol>
PBAC 2021	Eozynofilowe zapalenie przełyku u dorosłych	<p>PBAC nie rekomenduje stosowania budezonidu w tabletkach ulegających rozpadowi w jamie ustnej (BOT) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE). PBAC uznał, że twierdzenie kliniczne o wyższości BOT w porównaniu z placebo zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym jest dobrze poparte dowodami. Jednak PBAC uznał, że wykaz PBS do stosowania w leczeniu podtrzymującym wykracza poza maksymalny czas trwania leczenia odzwierciedlony w aktualnie zatwierdzonych informacjach o produkcie (PI). PBAC uznał, że opłacalność samej terapii indukcyjnej jest niepewna, a inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) zarówno dla terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej jest wysoki i niepewny w przypadku proponowanej ceny.</p>

Podsumowując, zidentyfikowano 6 pozytywnych rekomendacji dla budezonidu stosowanego w eozynofilowym zapaleniu przełyku: 4 wydane przez agencje europejskie, oraz 2 wydane



przez organizację kanadyjską. Wszystkie rekomendacje zastrzegają zastosowanie budezonidu dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu inhibitorami pompy protonowej. Wynika to z dostępności danych - rekomendacje oparto na badaniach klinicznych, w których budezonid stosowano u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami pompy protonowej. W uzasadnieniu rekomendacji zwracano uwagę na korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa preparatu, porównywalny do skuteczności innych miejscowych preparatów steroidów, jednocześnie jednak wskazywano na dużo wygodniejszą formę podania. Jedynie australijska agencja PBAC wydała w lipcu 2021 negatywną rekomendację, jednak w uzasadnieniu nie podważa skuteczności klinicznej, a jedynie odnosi się do czasu trwania leczenia i efektywności kosztowej przy zaproponowanej cenie.

## 4 Technologie opcjonalne

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

W chwili obecnej w Polsce brak jest refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w eozynofilowym zapaleniu przetyku. Brak jest też nierefundowanych opcji terapeutycznych zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu.

Jedyną farmakoterapią stosowaną w przypadku eozynofilowego zapalenia przetyku to leki stosowane poza zarejestrowanym wskazaniem (ang. *off-label*), takie jak inhibitory pompy protonowej, czy kortykosteroidy w postaci płynnej lub wziewnej. Należy przy tym mieć na uwadze, że kortykosteroidy płynne i wziewne nie są przeznaczone do stosowania w przypadku analizowanego schorzenia i z tego powodu ich postać nie jest optymalna do podawania miejscowo w rejonie przetyku. Nieoptymalny sposób podawania leków może negatywnie rzutować zarówno na skuteczność (istnieje możliwość dostarczenia zbyt małej dawki leku lub czas jego przebywania na zajęтым chorobowo obszarze może być zbyt krótki w celu uzyskania efektu terapeutycznego), jak i na zastosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (stosowanie kortykosteroidu wziewnego wymaga opanowania specjalnej techniki przyjmowania leku, innej niż w przypadku np. astmy oskrzelowej i może stanowić przeszkodę dla części pacjentów, natomiast postać płynną należy odpowiednio spreparować, aby zapewnić jej odpowiednią konsystencję i lepkość - taką mieszanek są w stanie przygotować farmaceuci na podstawie recepty na lek recepturowy, jednak nie wszystkie apteki zajmują się przygotowaniem leków recepturowych, a sam preparat nie jest dostępny od ręki, co dla wielu pacjentów może być uciążliwe). Aktualne wytyczne kliniczne wyraźnie zalecają stosowanie inhibitorów pompy protonowej, a nawet długotrwałe leczenie PPI u tych pacjentów, którzy zareagowali na leczenie.

Ze względu na brak zarejestrowanych i refundowanych opcji terapeutycznych, w niniejszym opracowaniu jako technologię opcjonalną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające, które w praktyce najczęściej sprowadza się do odpowiedniego postępowania dietetycznego oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej (stosowanie *off-label*), natomiast w warunkach badania klinicznego - do podawania placebo.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów.**

Komparator	Definicja	Uzasadnienie wnioskodawcy
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i> )	W skład najlepszego leczenia wspomagającego wchodzi postępowanie dietetyczne oraz stosowanie inhibitorów pompy protonowej [stosowanie poza zarejestrowanym wskazaniem (ang. <i>off-label</i> )].	Ze względu na brak obecnie refundowanych preparatów stosowanych w eozynofilowym zapaleniu przełyku, a także jakichkolwiek preparatów zarejestrowanych w tym wskazaniu i o formule zoptymalizowanej do leczenia jednostki chorobowej stanowiącej przedmiot wniosku, zdecydowano się na porównanie z leczeniem wspomagającym, które obecnie w Polsce sprowadza się do postępowania dietetycznego, dopasowanego do konkretnego pacjenta oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej [stosowanie poza zarejestrowanym wskazaniem (ang. <i>off-label</i> )].

## 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

W chwili obecnej, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r., w Polsce brak jest refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w eozynofilowym zapaleniu przełyku.

## 4.3 Charakterystyka technologii opcjonalnych

Technologią opcjonalną dla preparatu Jorveza jest najlepsze leczenie wspomagające, w praktyce sprowadzające się do postępowania dietetycznego oraz do stosowania *off-label* PPI.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (por. rozdział 2.8), terapie dietetyczne obejmują:

- dietę elementarną (formuła bez alergenów na bazie aminokwasów);
- dietę eliminacyjną ukierunkowaną w oparciu o testowanie na poszczególne alergeny (eliminacja grup pokarmowych na podstawie testów alergologicznych);
- dietę eliminującą sześć pokarmów, SFED (unikanie 6 rodzajów żywności najczęściej kojarzonych z alergią) - w niektórych przypadkach można zastosować dietę eliminującą 4 pokarmy lub 2 pokarmy. SFED jest najczęściej stosowaną formą diety i może być skuteczna, jeśli jest ściśle przestrzegana.

W aktualnych wytycznych europejskich [Lucendo 2017] wskazano jednak, że niewielu pacjentów rozpoczyna leczenie dietetyczne i że jeszcze mniejsze odsetki są skłonne wytrwać

przy nim ze względu na ograniczenia, jakie dieta nakłada na nawyki żywieniowe, a także wymóg do siedmiu endoskopii potrzebnych jako część leczenia.

PPI nie są zarejestrowane do stosowania w populacji pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przetyku. W populacji pacjentów z EoE stosowane są off label. Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych off-label (Wykaz obowiązujących opinii konsultantów krajowych, o których mowa w art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wraz z terminem ich obowiązywania z dnia 01.09.2021 roku), PPI nie są refundowane w eozynofilowym zapaleniu przetyku.

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- remisja kliniczna i remisja zmian patologicznych (definiowana jako brak objawów lub jedynie minimalne objawy niestrawności lub bólu podczas przetykania oraz maksymalna liczba  $<16$  eozynofili/mm<sup>2</sup> w polu widzenia w biopsjach przetyku);
- wynik endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego;
- ustąpienie objawów mierzone na numerycznej skali objawów;
- liczba eozynofili w tkankach (mierzona jako liczba eozynofili w polu mikroskopowym o dużej mocy) w biopsji przetyku po leczeniu;
- niewystąpienie niepowodzenia leczenia;
- ocena jakości życia pacjenta.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- niewydolność kory nadnerczy mierzona za pomocą standardowego testu stymulacji kortyzolu (z zastosowaniem 0,25 mg kosyntropiny IV i wartości wyjściowej oraz pomiarów kortyzolu w surowicy po 60 minutach po wstrzyknięciu) po leczeniu;
- niepowodzenie leczenia;
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane;
- jakiegokolwiek działania niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. [GRADE]

**Tab. 13. Wagi punktów końcowych wg GRADE.**

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Remisja kliniczna i remisja zmian patologicznych	Krytyczna	9
Wynik endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego	Krytyczna	8
Ustąpienie objawów mierzone na numerycznej skali objawów	Krytyczna	8
Liczba eozynofili w tkankach	Wysoka	6
Niewystąpienie niepowodzenia leczenia	Wysoka	6
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	Wysoka	6
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Wysoka	6

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące budesonid w analizowanej postaci (tj. tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) z najlepszym leczeniem wspomagającym polegającym na postępowaniu dietetycznym i stosowaniu PPI lub z placebo, lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne, opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie budesonidu w tabletkach ulegających rozpadowi w jamie ustnej w analizowanej populacji pacjentów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania budezonidu w formie tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Jorveza) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego, a także ocena aspektów ekonomicznych ( w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 14.

**Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z eozynofilowym zapaleniem przełyku (ang. <i>eosinophilic esophagitis, EoE</i> ).
Interwencja (I)	Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (preparat Jorveza).
Komparator (C)	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care, BSC</i> ), składające się z postępowania dietetycznego dopasowanego do konkretnego pacjenta oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej <i>off-label</i> .
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna i remisja zmian patologicznych (definiowana jako brak objawów lub jedynie minimalne objawy niestrawności lub bólu podczas przełykania oraz maksymalna liczba &lt;16 eozynofili/mm<sup>2</sup> w polu widzenia w biopsjach przełyku);</li> <li>• wynik endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego;</li> <li>• ustąpienie objawów mierzone na numerycznej skali objawów;</li> <li>• liczba eozynofili w tkankach (mierzona jako liczba eozynofili w polu mikroskopowym o dużej mocy) w biopsji przełyku po leczeniu;</li> <li>• niewystąpienie niepowodzenia leczenia;</li> <li>• ocena jakości życia pacjenta.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niewydolność kory nadnerczy mierzona za pomocą standardowego testu stymulacji kortyzolu;</li> <li>• niepowodzenie leczenia;</li> <li>• jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane;</li> <li>• jakiegokolwiek działania niepożądane;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• poważne działania niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul>
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.</li> </ul>



	<p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li></ul> <p>Badania efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>
--	--

## Spis rysunków

Rys. 1. Zapadalność i rozpowszechnienie eozynofilowego zapalenia przetyku. ....	14
Rys. 2. Schemat postępowania w przypadku podejrzenia eozynofilowego zapalenia przetyku. ....	18

## Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie literaturowych danych na temat zapadalności i rozpowszechnienia eozynofilowego zapalenia przetyku. ....	13
Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	19
Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	24
Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	25
Tab. 5. Działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych dla preparatu Jorveza. ....	27
Tab. 6. Działania niepożądane dla klasy terapeutycznej. ....	27
Tab. 7. Sposób i poziom finansowania budezonidu ze środków publicznych (NFZ). ....	29
Tab. 8. Ceny Jorveza®. ....	48
Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. ....	49
Tab. 10. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące terapii budezonidem. ....	51
Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla budezonidu w terapii eozynofilowego zapalenia przetyku. ....	52
Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów. ....	58
Tab. 13. Wagi punktów końcowych wg GRADE. ....	61
Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	63

# Bibliografia

- AEK Jorveza** Budezonid (Jorveza) w terapii eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2021.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Dostęp online: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) [2021.09.20].
- AOTMiT Jorveza** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jorveza (Budezonid) we wskazaniu: U dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE). Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Data ukończenia: 26.08.2021. Dostęp online: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/RAPORTY/Raport\\_TLK\\_0382.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0382.pdf) [2021.09.20].
- CADTH 2020** CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Budesonide. Dostęp online: <https://www.cadth.ca/budesonide-0> [2021.09.20].
- CADTH 2021** CADTH budesonide. Dostęp online: <https://www.cadth.ca/budesonide-1> [2021.09.20].
- Chang 2019** Joy W Chang, Sameer D Saini, Jessica L Mellinger, Joan W Chen, Brian J Zikmund-Fisher, Joel H Rubenstein, Management of eosinophilic esophagitis is often discordant with guidelines and not patient-centered: results of a survey of gastroenterologists, *Diseases of the Esophagus*, Volume 32, Issue 6, June 2019, doy133, <https://doi.org/10.1093/dote/doy133>.
- ChPL Jorveza** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jorveza. Dostęp online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jorveza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jorveza-epar-product-information_pl.pdf) [2021.09.20].
- Dellon 2018** Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Miehle S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y, Orel R, Papadopoulou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott MM, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandenplas Y, Vieira MC, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1022-1033.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30009819; PMCID: PMC6174113.
- EMA EPAR** European Medicines Agency. Assessment Report EMA/774645/2017 Jorveza. Dostęp online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jorveza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jorveza-epar-public-assessment-report_en.pdf) [2021.09.20].
- GBD 2019** Global Burden of Disease 2019. Dostęp online: <https://publichealthupdate.com/the-global-burden-of-disease-study-2019-gbd2019/#:~:text=The%20Global%20Burden%20of%20Disease%20Study%202019%20is,by%20the%20Institute%20for%20Health%20Metrics%20and%20Evaluation> [2021.09.20].
- GRADE** The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Dostęp online: <https://www.gradeworkinggroup.org/> [2021.09.20].
- HAS 2020** Jorveza (budesonide). Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3201256/fr/jorveza-budesonide](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201256/fr/jorveza-budesonide) [2021.09.20].

- Hirano 2020** Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, Wang K, Greenhawt M, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1776-1786. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.038. PMID: 32359562.
- Lucendo 2017** Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335-358. doi: 10.1177/2050640616689525. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28507746; PMCID: PMC5415218.
- NICE 2021** Budesonide for treating active eosinophilic oesophagitis [ID1202] In development [GID-TA10372]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10372> [2021.09.20].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> [2021.10.25].
- Rogowska 2012** Rogowska A. Eozynofilowe choroby przewodu pokarmowego. *Gastroenterologia Kliniczna* 2012, tom 4, nr 3, 105-116.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp online: <http://eli.sejm.gov.pl/eli/DU/2021/74/ogl> [2021.09.20].
- Shaheen 2018** Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus*. 2018 Aug 1;31(8):doy015. doi: 10.1093/dote/doy015. PMID: 29617744; PMCID: PMC6102800.
- SMC 2020** Budesonide (Jorveza). Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/budesonide-jorveza-full-smc2158/> [2021.09.20].
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696). Dostęp online: <http://eli.sejm.gov.pl/eli/DU/2011/696/ogl/pol> [2021.09.20].
- Zlecenie AOTMiT 06/02/2008** Budezonid z formoterolem (Symbicort Turbuhaler) w leczeniu astmy oskrzelowej. Dostęp online: <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=112> [2021.09.20].
- Zlecenie AOTMiT 086/2015** Zlecenie dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Cortiment MMX, budezonid, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909991205966. Dostęp online: <http://bip.aotm.gov.pl/zlecenie-0862015/> [2021.09.20].
- Zlecenie AOTMiT 09/03/2008** Budezonid (Budenofalk) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Dostęp online: <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=112> [2021.09.20].

**Zlecenie** Budezonid (Entocort) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Dostęp online:  
**AOTMiT** <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=112> [2021.09.20].  
**10/3/200**  
**8**

**ZN 2018** GVS-advies budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) bij de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) bij volwassenen. Dostęp online:  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/12/12/gvs-advies-budesonide-orodispergeerbare-tablet-jorveza-bij-de-behandeling-van-eosinofiele-oesofagitis-oe-bij-volwassenen> [2021.09.20].