



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Jorveza (budezonid)
we wskazaniu:**

leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.2.2022

Data ukończenia: 17 marca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Dr. Falk Pharma GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Dr. Falk Pharma GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Dr. Falk Pharma GmbH.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U.

z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AGA	American Gastroenterological Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BOT/ODT	budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. budesonide orodispersable tablet)
BSC	najlepsza opieka podtrzymująca (ang. Best Supportive Care)
BUD	budezonid
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DB	faza zaślepienia badania
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości
ECP	białko kationowe eozynofiliów
EEsAI-PRO	wskaźnik aktywności eozynofilowego zapalenia przełyku oceniany przez pacjenta
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EOE	eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. eosinophilic esophagitis)
EREFs	endoskopowa punktacja referencyjna
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GERD	choroba refluksową przełyku
GKS	glikokortykosteroidy
HPF	pole widzenia o znacznym powiększeniu
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPP	inhibitory pompy protonowej
IS	istotne statystycznie
JGP	jednorodne grupy pacjentów

JTF	Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters
LOCF	ostatnia obserwacja przeniesiona dalej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/A	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy
NRS	skala numeryczna
OIL	faza otwarta
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PatGA	w ocenie pacjenta (ang. Patient's Global Assessment)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PLC	placebo
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLK	technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
UEG	United European Gastroenterology
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AGA	American Gastroenterological Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BOT/ODT	budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. budesonide orodispersable tablet)
BSC	najlepsza opieka podtrzymująca (ang. Best Supportive Care)
BUD	budezonid

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	42
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
6.4.	Komentarz Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
11.	Kluczowe informacje i wnioski	62
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	65
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	67
14.	Źródła	68
15.	Załączniki	70

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.01.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3594.2021.5.PTO
PLR.4500.3595.2021.5.PTO,

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Jorveza (budesonidum), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg, 90, tabl., kod GTIN: 04032717994439;
 - Jorveza (budesonidum), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,5 mg, 90, tabl., kod GTIN: 04032717994446,
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku
-



Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

-  - tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg, 90 tabl.,
 -  - tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,5 mg, 90 tabl.,
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79 108 Freiburg
Niemcy

Wnioskodawca

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79 108 Freiburg
Niemcy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 13.01.2022 r., znak: PLR.4500.3594.2021.5.PTO, PLR.4500.3595.2021.5.PTO (data wpływu do AOTMiT 18.01.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Jorveza (budesonidum), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg, 90, tabl., kod GTIN: 04032717994439;
- Jorveza (budesonidum), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,5 mg, 90, tabl., kod GTIN: 04032717994446,

we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków: w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.02.2022 r., znak OT.4230.2.2022.AS.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 2.03.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Jorveza (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Jorveza (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Jorveza (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Jorveza (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4230.2.2022.AS.4 z dnia 09.02.2022 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Jorveza (budesonidum), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg, 90, tabl., kod GTIN: 04032717994439; Jorveza (budesonidum), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,5 mg, 90, tabl., kod GTIN: 04032717994446
Kod ATC	A07EA06
Substancja czynna	budezonid
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku
Dawkowanie	<u>Indukowanie remisji:</u> 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. <u>Podtrzymywanie remisji:</u> 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.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	8 stycznia 2018, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Jorveza jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE).
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie

Źródło: ChPL Jorveza

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jorveza był dotychczas oceniany w AOTMiT jedynie pod kątem wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Rada Przejrzystości w opinii nr 119/2021 z dn. 23 sierpnia 2021 roku zarekomendowała rozważenie umieszczenia budezonidu w wykazie TLK, argumentując to korzystniejszym profilem bezpieczeństwa leku w porównaniu do innych glikokortykosteroidów.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] - tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg, 90 tabl., [redacted] - tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,5 mg, 90 tabl.
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Jorveza jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku, zatem wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Jorveza zakładają finansowanie go w ramach nowej grupy limitowej. Preparaty zawierające budezonid są obecnie refundowane w ramach grup limitowych 200.1, 200.2, 200.3, 200.4, które obejmują kortykosteroidy do stosowania wziewnego, a zatem o drodze podania innej niż lek Jorveza oraz w ramach grup 11.0 i 11.1, które obejmują kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy (wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna).

Wg wnioskodawcy inne zastosowanie oraz inny sposób podania wskazują, że lek Jorveza powinien zostać zakwalifikowany do odrębnej grupy limitowej.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych założeń, które są zgodne z art. 15 Ustawy o refundacji.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt Jorveza w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu otwartego leków dostępnych w aptece na receptę [redacted]. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji. tj. wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10: K20 Eozynofilowe zapalenie przełyku

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest przewlekłą chorobą związaną z odpowiedzią immunologiczną przełyku, której towarzyszą zmiany histologiczne ściany przełyku z miejscowym naciekiem zapalnym, z dominacją eozynofilii oraz różnorodne, zależne od wieku i czasu trwania zapalenia, objawy kliniczne spowodowane dysfunkcją przełyku.

Wg zaleceń polskich ekspertów z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z 2018 roku dotyczących diagnostyki i leczenia EoE „z poprzedniej definicji wycofane zostało pojęcie „eozynofilii przełyku odpowiadającej na leczenie inhibitorami pompy protonowej (IPP)”, stosowane od 2011 roku jako kryterium diagnostyczne, gdyż jedynie pacjenci nieodpowiadający na terapię IPP albo alternatywnie z prawidłową pH-metrią przełyku mogli mieć rozpoznane EoE. Według tych założeń tylko choroba refluksowa przełyku (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD) i choroby zależne od kwasu solnego odpowiadają na leczenie IPP. Obecnie uważa się, że remisja kliniczna i histologiczna na terapii IPP jest raczej częścią przebiegu EoE niż oddzielną jednostką chorobową, a pacjenci odpowiadający i nieodpowiadający na terapię IPP mają nakładające się cechy fenotypowe i genetyczne.”

Epidemiologia

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest schorzeniem zaliczanym do chorób rzadkich. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale wyraźny szczyt ma u dorosłych w wieku 30-50 lat. W zależności od szerokości geograficznej zachorowalność na EoE wynosi od 3 do 13 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców/rok w Europie, USA i Kanadzie.

Natomiast chorobowość waha się pomiędzy 40-56 przypadków na 100 000 mieszkańców w Europie i USA. W ostatnich dekadach obserwuje się wzrost zachorowań na eozynofilowe zapalenie przełyku zarówno u dzieci jak i dorosłych. Eozynofilowe zapalenie przełyku częściej jest rozpoznawane u mężczyzn rasy białej i u pacjentów chorujących na choroby alergiczne.

Rokowanie i przebieg naturalny

Choroba obarczona jest znacznym wpływem na jakość życia i grozi odległymi powikłaniami, takimi jak zwłóknienie przełyku, załeganie pokarmu, konieczność wykonywania manewrów rozszerzania przełyku itp. Nie zaobserwowano jednak wpływu na ogólną długość życia. W patogenezie ważną rolę odgrywają czynniki genetyczne, środowiskowe oraz immunologiczne. Wykazano częstsze występowanie EoE u osób płci męskiej oraz występowanie rodzinne.

Obraz kliniczny eozynofilowego zapalenia przełyku zależy od wieku pacjenta i fenotypu choroby. U pacjentów starszych podobnie jak u dorosłych występują zaburzenia połykania pokarmów stałych z epizodami zaklinowania kęsa pokarmu w przełyku, zgaga i ból w klatce piersiowej.

U pacjentów z podejrzeniem EoE wskazane jest pobranie w czasie badania endoskopowego do oceny histologicznej co najmniej 6 wycinków błony śluzowej z różnych części przełyku zarówno z proksymalnej, jak i dystalnej, zwłaszcza w obrębie zmian endoskopowych. Zgodnie z przyjętym konsensusem do rozpoznania EoE niezbędną jest obecność co najmniej 15 eozynofilii w polu widzenia przy dużym powiększeniu.

Nieleczone eozynofilowe zapalenie przełyku najczęściej prowadzi do występowania przewlekłych objawów chorobowych związanych z dysfunkcją przełyku spowodowaną zapaleniem, które może powodować przebudowę ściany przełyku, jego zwłóknienie i zwężenie oraz zaburzenie połykania. Leczenie przeciwzapalne eozynofilowego zapalenia przełyku może ograniczyć progresję choroby. EoE ma wpływ na jakość życia pacjentów poprzez negatywne oddziaływania psychologiczne na aktywność fizyczną i społeczną. Brak jest dowodów, że EoE jest stanem chorobowym, który może prowadzić do rozwoju nowotworu przełyku.

Źródło: Iwańczak 2018, Raport TLK Jorveza 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ze względu na brak refundowanych terapii we wnioskowanym wskazaniu analitycy Agencji nie występowali o dane Narodowego Funduszu Zdrowia. Natomiast zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie własnych oszacowań w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Otrzymało opinię od prof. Piotra Edera z poznańskiej Kliniki Gastroenterologii Dietetyki i Chorób Wewnętrznych oraz prof. Elżbiety Poniewierki, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii. Wg ekspertów obecnie w Polsce nie ma dostępnych danych na temat liczby chorych oraz liczby nowych zachorowań na eozynofilowe zapalenie przełyku. Prof. Eder przytoczył dane epidemiologiczne, wg których w Polsce może być od 20 do 40 tys. osób z EoE, jednak zaznaczył, że dane te mogą być niedoszacowane. Wg prof. Edera wnioskowany lek może stosować od 20% do 40% z tych osób, a wg prof. Poniewierki lek Jorveza może stosować nawet 100% pacjentów z EoE.

Szczegóły dotyczące oszacowań populacji docelowej w opinii ekspertów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Populacja	Prof. dr hab. n. med. Piotr Eder Klinika Gastroenterologii Dietetyki i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Nieznana. Patrząc na dane z innych regionów świata - można szacować, że choroba występuje (chorobowość, prevalencja) z częstością ok. 0,5-1 osoby / 1000, czyli prawdopodobnie w Polsce jest 20-40 tys. chorych z EoE. Dane te wydają się niedoszacowane z uwagi na słabą wiedzę lekarzy na temat EoE oraz trudności diagnostyczne EoE.</i>	<i>Brak danych</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Nieznana. Patrząc na dane z innych regionów świata - nowe zachorowania oscylują w zakresie 5-10 / 100 000 osób / rok. Częstość występowania istotnie rośnie, ale dane w tym zakresie są zróżnicowane (wzrost zachorowalności od 5 do 100 razy w ciągu kilku lat), po części wiąże się to także ze zwiększoną wykrywalnością, a nie tylko z występowaniem.</i>	<i>Brak danych</i>
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	<i>Patrząc na dane z dotychczas przeprowadzonych analiz, około 20% chorych stosuje steroidy miejscowo w monoterapii. Jeśli wziąć pod uwagę pacjentów, którzy stosują więcej niż jedną linię terapii (w tym miejscowo działające steroidy), odsetek ten może wzrosnąć dodatkowo o ok. 15-20%.</i>	<i>Wszyscy z rozpoznaniem eozynofilowego zapalenia przełyku</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/Wytyczne-PTG-E,113.html>;
- American Gastroenterological Association (AGA), <https://gas.tro.org/>;
- United European Gastroenterology (UEG), <https://ueg.eu/>;
- American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) <https://www.aaaai.org/>;
- World Gastroenterology Organisation (WGO), <https://www.worldgastroenterology.org/>;
- The British Society of Gastroenterology, (BSG), <https://www.bsg.org.uk/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14 lutego 2022 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: Eosinophilic esophagitis. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2017-2021.

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne postępowania w przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE): polskie Iwańczak 2018, amerykańskie AGA/JTF 2020 oraz europejskie UEG 2017. Dodatkowo przedstawiono polskie

wytyczne odnośnie leczenia choroby refluksowej przełyku PTG-E 2019, w których zawarto również zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów pompy protonowej w EoE.

Wszystkie wytyczne dotyczące EoE w indukcji remisji choroby zalecają stosowanie kortykosteroidów (podawanych miejscowo do przełyku) wobec braku leczenia, natomiast nie zalecają steroidów stosowanych systemowo. Rekomendację AGA/JTF 2020 oparto na wynikach badań steroidów miejscowych opracowanych specjalnie do podawania do przełyku, jak i przeznaczonych do leczenia astmy. Jako konkretne substancje wymieniany jest flutykazon lub budezonid, stosowane w postaci lepkiej zawiesiny, tabletek musujących lub substancji połykanych z inhalatorów (Iwańczak 2018, UEG 2017). Autorzy wytycznych wskazali, że lepsze efekty osiągane są w przypadku podawania leków w postaci lepkiej zawiesiny niż w postaci nebulizatora. Wytyczne wskazują również, że u części pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie miejscowymi steroidami, terapia ta jest również skuteczna w podtrzymaniu remisji.

Według zaleceń zawartych w odnalezionych wytycznych w leczeniu EoE stosowane są ponadto inhibitory pompy protonowej (IPP) oraz dieta eliminacyjna (eliminująca 6 lub 4 alergeny pokarmowe). Inhibitory pompy protonowej stosowane są w indukcji remisji, ale długotrwała terapia tymi lekami jest skuteczna jedynie u pacjentów odpowiadających na leczenie IPP.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie	
<p>PTG-E 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów</u>: brak informacji <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia choroby refluksowej przełyku. Krótkotrwałe stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) wskazane jest w przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE), natomiast przewlekłe stosowanie IPP zalecane jest jedynie u pacjentów z EoE, u których wykazano odpowiedź na leczenie tymi lekami. W wytycznych nie odniesiono się do stosowania miejscowych steroidów w EoE. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>Iwańczak 2018 (Polska) <u>Konflikt interesów</u>: brak informacji <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku u dzieci i dorosłych. W leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku zarówno, u dzieci jak i u dorosłych zalecane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie dietetyczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dieta eliminująca 6 alergenów pokarmowych (mleko, gluten, jajka, soja, orzechy, ryby), ○ Dieta eliminująca 4 alergeny pokarmowych (mleko, jajka, gluten, soja). • Leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kortykosteroidy stosowane miejscowo do przełyku: <ul style="list-style-type: none"> ▪ flutykazon w dawce 1760 µg/dobę u dorosłych (w leczeniu podtrzymującym 880-1760 µg/dobę), ▪ budezonid w dawce 2-4 mg/dobę u dorosłych (w leczeniu podtrzymującym 2 mg/dobę), ○ Inhibitory pompy protonowej (IPP) stosowane w indukcji remisji. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie IPP długotrwała terapia podtrzymująca IPP była skuteczna w podtrzymaniu remisji. Jednak u większości pacjentów po przerwaniu leczenia obserwowano nawrót objawów klinicznych i/ lub histopatologicznych. • endoskopowe rozszerzenie przełyku (w przypadku zwężenia przełyku). <p>Kortykosteroidy stosowane miejscowo są bardziej bezpieczne i mają mniej działań niepożądanych w porównaniu ze używanymi w szczególnie ciężkich przypadkach glikokortykosteroidami stosowanymi systemowo. Terapia jest najbardziej skuteczna, gdy lek jest stosowany w postaci połykanego lepkiego syropu, wówczas kontakt leku z dystalną częścią przełyku jest dłuższy. Glikokortykosteroidy stosowane ogólnie nie są rekomendowane w EoE. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
Zagraniczne	
<p>AGA/JTF 2020 (USA) <u>Konflikt interesów</u>: niektórzy autorzy</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku. U pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku zalecane są inhibitory pompy protonowej oraz miejscowe kortykosteroidy (ang. topical corticosteroids). Poszczególne rekomendacje:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> American Gastroenterological Association</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ miejskowe glikokortykosteroidy (flutykazon, budezonid) zalecane są silniej niż brak leczenia (silne zalecenie, dane naukowe umiarkowanej jakości); ▪ u pacjentów z EoE sugeruje się stosowanie glikokortykosteroidów o działaniu miejscowym (ang. topical) nad stosowaniem doustnych glikokortykosteroidów (zalecenie warunkowe, dowody umiarkowanej jakości); ▪ u pacjentów z remisją EoE po krótkotrwałym stosowaniu miejscowych (ang. topical) glikokortykosteroidów sugeruje się kontynuację miejscowych glikokortykosteroidów zamiast zaprzestania leczenia (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów); ▪ u pacjentów z objawowym EoE sugeruje się stosowanie IPP, niż brak leczenia (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów); ▪ u pacjentów z EoE sugeruje się zastosowanie diety elementarnej, niż brak leczenia (zalecenie warunkowe, dowody umiarkowanej jakości); ▪ u dorosłych pacjentów z dysfagią spowodowaną zwężeniem przełyku związanym z EoE sugeruje się dylatację endoskopową raczej niż brak dylatacji (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów). <p>Autorzy wytycznych podkreślają, że do większości badań dotyczących miejscowych glikokortykosteroidów włączano pacjentów po niepowodzeniu leczenia IPP i/lub wykluczano pacjentów z rozpoznaną chorobą refluksową przełyku, co może nie odzwierciedlać rutynowej praktyki klinicznej.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>dowody umiarkowanej jakości - badania RCT z ograniczeniami</i></p> <p><i>bardzo niska jakość dowodów - badania obserwacyjne z dużymi ograniczeniami lub dużym ryzykiem błędu</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>silne zalecenie - efekty stosowania się do zalecenia przeważają nad efektami niepożądanymi. Może to być zarówno za interwencją, jak i przeciwko niej;</i></p> <p><i>warunkowe zalecenie - pożądane skutki stosowania się do zalecenia prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi skutkami, ale nie jest to pewne.</i></p>
<p>UEG 2017 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</u></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> United European Gastroenterology</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku.</p> <p>Zalecenia zawarte w wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ miejskowe glikokortykosteroidy (flutykazon, budezonid, połykane z inhalatorów, w postaci lepkiej zawiesiny lub tabletek musujących) są skuteczne w indukcji remisji histologicznej zarówno u dzieci, jak i u dorosłych (silna rekomendacja, poziom dowodów: wysoki); ▪ u części pacjentów reagujących na steroidy długotrwała terapia miejscowymi kortykosteroidami jest skuteczna w utrzymaniu remisji (silna rekomendacja, poziom dowodów: niski); ▪ doustne miejscowe kortykosteroidy mają korzystny profil bezpieczeństwa w leczeniu EoE, bez zgłaszanych poważnych działań niepożądanych (silna rekomendacja, poziom dowodów: średni); ▪ systemowe steroidy nie są rekomendowane w leczeniu EoE (silna rekomendacja, poziom dowodów: średni); ▪ terapia IPP wywołuje remisję kliniczną i histologiczną u części dzieci i dorosłych z EoE (silna rekomendacja, poziom dowodów: średni); ▪ u pacjentów odpowiadających na leczenie IPP, długotrwała terapia IPP jest skuteczna w podtrzymaniu remisji choroby (silna rekomendacja, poziom dowodów: niski); ▪ dietę elementarną należy brać pod uwagę dopiero po niepowodzeniu prawidłowo przeprowadzonego leczenia i/lub diety eliminacyjnej (słaba rekomendacja, poziom dowodów: niski); <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>wysoki - badania RCT</i></p> <p><i>średni - badania obserwacyjne</i></p> <p><i>niski - badania obserwacyjne z dużymi ograniczeniami lub dużym ryzykiem błędu</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Siła rekomendacji zależy od równowagi między względными korzyściami i szkodami interwencji, biorąc pod uwagę ogólną jakość danych naukowych i wielkość niepożądanych skutków w stosunku do potencjalnej korzyści.</i></p>

Skróty: IPP - inhibitory pompy protonowej, EoE - eozynofilowe zapalenie przełyku, PTG-E - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne, AGA - American Gastroenterological Association, JTF - Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters, UEG - United European Gastroenterology, RCT - randomizowane badania kliniczne

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię od dwóch ekspertów klinicznych. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Odpowiedzi ekspertów klinicznych dot. technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Piotr Eder Klinika Gastroenterologii Dietetyki i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Słaba skuteczność (IPP), trudność w zastosowaniu lub brak możliwości zastosowania w praktyce (dieta), cena i nieprzewidywalna efektywność (dostępne dotychczas w Polsce jedynie steroidy dedykowane wskazaniom pulmonologicznym).</i>	<i>Efekty uboczne steroidoterapii systemowej.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Poprawa świadomości lekarzy dotyczącej istnienia tej jednostki chorobowej oraz poprawa wiedzy na temat właściwych zasad diagnozowania EoE. Poprawa dostępności leków o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie (głównie dedykowanych temu wskazaniu farmaceutycznych form steroidów o miejscowym działaniu, które obecnie są całkowicie niedostępne).</i>	<i>Uważam, że dobrym wyjściem jest zastosowanie leku działającego miejscowo na błonę śluzową przełyku.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie został określony jak dotąd czas stosowania leku - wytyczne sugerują terapię przewlekłą, ale jej skuteczność i bezpieczeństwo w perspektywie lat nie są znane.</i>	<i>Nie mam zdania. O ile są wskazania i jest przestrzegane zastosowanie to problemy powinny być marginalne.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>W związku z trudnościami jakie napotykamy w trakcie procesu diagnostycznego EoE, spodziewam się raczej niestosowania omawianej technologii tam, gdzie byłoby to wskazane. Ostateczna diagnoza obejmuje bowiem głównie badanie endoskopowe z pobraniem licznych biopsji z przełyku. Objawy EoE są bardzo kłopotliwe, chorzy często zanim trafią do pracowni endoskopowej, rozpoczynają terapię IPP i nie chcą tej terapii przerywać (szacuje się, że stosowanie IPP należy przerwać około 3 miesiące przed endoskopią, co dla większości chorych jest niemożliwe). W takiej sytuacji często nie udaje się wykryć zmian histologicznych typowych dla EoE, tak więc choroba pozostaje nierozpoznana. W przypadku niepełnego efektu stosowania IPP, taki pacjent może nie otrzymać steroidu o miejscowym działaniu z uwagi na brak pewnej diagnozy EoE, której potwierdzenie może być niemożliwe. Możliwości nadużyć, polegających na „nadmiernym”, nieuzasadnionym stosowaniu leku, nie dostrzegam.</i>	<i>Można to przełożyć na zastosowanie budezonidu w NZJ Objawy uboczne są znikome.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Osoby nietolerujące IPP, mające przeciwwskazania do terapii IPP, u których terapia IPP jest nieskuteczna lub nie w pełni skuteczna.</i>	<i>Nie wiem.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Z istotnymi powikłaniami po steroidoterapii (zakażenia, niewydolność kory nadnerczy - bardzo rzadkie zdarzenia) lub z przeciwwskazaniami do steroidoterapii (ciężkie stany immunosupresji).</i>	<i>Nie wiem.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min.

Zdrowia z 2022 r. poz. 18), w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku nie są refundowane żadne produkty lecznicze.

Produkty lecznicze zawierające budezonid refundowane są w leczeniu m.in. astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, eozynofilowego zapalenia oskrzeli, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w ramach grup limitowych:

- 11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budezonid;
- 11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budezonid - we wrzodziejącym i mikroskopowym zapaleniu jelita grubego;
- 200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole;
- 200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach;
- 200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach;
- 200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	<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. off-label)].</i>	W opinii analityków, wnioskodawca jako potencjalne komparatory powinien uwzględnić również miejscowe kortykosteroidy (budezonid i flutykazon) w postaci płynnej lub wziewnej.

Nieuwzględnienie jako komparatorów miejscowych kortykosteroidów w postaci płynnej lub wziewnej wnioskodawca uzasadnił faktem, iż stosowanie kortykosteroidów we wskazaniach pozarejestacyjnych ma uzasadnienie jedynie jeśli w danym wskazaniu nie ma leku o udowodnionym bezpieczeństwie i/lub skuteczności oraz brak jest dostępnego w Polsce zarejestrowanego leku w tym wskazaniu. Wg wnioskodawcy warunki te nie są spełnione, gdyż w Polsce obecnie jest zarejestrowany i dostępny preparat Jorveza.

Wnioskodawca zwrócił również uwagę, że miejscowe kortykosteroidy w postaci płynnej lub wziewnej nie są zalecane przez odnalezione wytyczne kliniczne, a w związku z czym, jako niezarejestrowane w ocenianym wskazaniu (stosowane off-label), nie mogą stanowić technologii alternatywnej dla leku Jorveza.

Wg wnioskodawcy „*stosowanie leków off-label, które nie stanowią praktyki klinicznej usankcjonowanej wytycznymi klinicznymi stanowi w myśl prawa eksperyment leczniczy (Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997 Nr 28 poz. 152 z późn. zmianami))*”. Zdaniem wnioskodawcy nie można w związku z tym uznać preparatów budezonidu i flutykazonu w postaci płynnej lub wziewnej jako potencjalnych komparatorów ponieważ dostęp do tych terapii jest ograniczony do eksperymentu leczniczego.

Jednak odnalezione przez analityków Agencji wytyczne kliniczne (amerykańskie AGA/JTF 2020 oraz europejskie UEG 2017) rekomendują stosowanie miejscowych kortykosteroidów (budezonidu i flutykazonu) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku silniej niż brak leczenia. Rekomendacje te oparto o badania, w których stosowano nie tylko preparaty steroidów opracowane specjalnie do podawania do przełyku, ale również steroidy przeznaczone do leczenia astmy.

Wg eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, prof. Piotra Edera, miejscowe steroidy stosowane ze wskazań pulmonologicznych są obecnie stosowane u ok. 5% pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku. Wg eksperta u 80% pacjentów stosowane są inhibitory pompy protonowej, a u 15% - dieta eliminacyjna.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania budezonidu (Jorveza) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku.

Kwalifikacji badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z eozynofilowym zapaleniem przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania przeprowadzone w populacji pediatrycznej.	-
Interwencja	Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (preparat Jorveza) w dawkowaniu zgodnym z ChPL: <ul style="list-style-type: none"> indukcja: 2x1 mg/dobę; podtrzymanie remisji: 2x0,5 mg/dobę lub 2x1 mg/dobę w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. 	Budezonid w innej postaci niż tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Budezonid podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	-
Komparatory*	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC), składające się z postępowania dietetycznego dopasowanego do konkretnego pacjenta oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) off-label. Placebo.	Aktywne leczenie przy zastosowaniu farmakoterapii (inne rodzaje farmakoterapii niż IPP stosowane off-label).	W ramach AKL przedstawiono jedynie porównanie z placebo. Wśród komparatorów nie uwzględniono miejscowych glikokortykosteroidów, które zgodnie z wytycznymi klinicznymi są rekomendowane u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu off-label. Dostępne w Polsce aktualnie są nierefundowane GKS w postaci wziewnej lub płynnej tj. budezonid i flutykazon.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> 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. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> niewydolność kory nadnerczy mierzona za pomocą 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>standardowego testu stymulacji kortyzolu;</p> <ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie leczenia; jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; jakiegokolwiek działania niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane; poważne działania niepożądane; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 		
<p>Typ badań</p>	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączano badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupą kontrolną; randomizowane z grupą kontrolną; jednoramienne (tyko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa); analizy post hoc badań włączonych do przeglądu. <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. takich jak: badania prospektywne; retrospektywne; obserwacyjne; bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</p> <p>Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase oraz w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe, retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. <p>W zakresie oceny efektywności praktycznej wykluczano badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo), opisy przypadków, prace poglądowe, odpowiedzi na badania.</p> <p>W zakresie przeglądu badań wtórnych wykluczano opracowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne); o niejasnej lub nieopisanej metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii); w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase; w których przeglądu dokonało mniej niż 2 badaczy; odpowiedzi na badania; abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. 	<p>W ramach badań dot. efektywności praktycznej włączono abstrakt konferencyjny Lee 2020, co jest niezgodne z kryteriami włączenia/wykluczenia założonymi przez wnioskodawcę.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	-	-	-

* w celu oceny efektywności praktycznej w ramach wyszukiwania badań nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania m.in: Medline (przez PubMed), Embase i The Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 17 września 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 18.02.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jedynie abstrakt konferencyjny Dingo 2021 dotyczący skuteczności praktycznej wnioskowanego budezonidu, u pacjentów z EoE. Do jego wyników odniesiono się w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

1. dwa badania RCT bezpośrednio porównujące stosowanie BUD w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej z placebo:
 - a. badanie EOS-1 (publikacja i abst. konferencyjny Lucendo 2019 oraz abst. konferencyjny Miehle 2019) - dotyczące indukcji remisji.
Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki z fazy otwartej przedłużonej badania EOS-1, do której włączono pacjentów z brakiem kliniczno-histologicznej remisji pod koniec 6-tyg. zaślepionej fazy badania EOS-1 lub którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku efektywności po co najmniej 4 tyg. zaślepionej fazy z powodu braku efektywności;
 - b. badanie EOS-2 (publikacja Straumann 2020) – dotyczące podtrzymania remisji.

Ponadto wnioskodawca włączył krótkoterminowe (2 tyg.) badanie RCT II fazy (publikacja Miehle 2015) dotyczące dostosowania dawki budezonidu w ocenianym wskazaniu. Ze względu na dostępność wyników z dłuższych okresów obserwacji fazy III odstępiono od prezentacji w AWA wyników badania Miehle 2015, jego wyniki znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy rozdz. 4.1.

Do analizy włączono również jeden abstrakt konferencyjny (Lee 2020) dotyczący skuteczności praktycznej wnioskowanego budezonidu i 4 opracowania wtórne (de Heer 2021, Hao 2021, Rawla 2018 i Rokkas 2021).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej. Szczegółowy opis badań, znajduje się w aneksie 5-9 AKL wnioskodawcy.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EOS-1 (Lucendo 2019, abst. Miehke 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Dr Falk Pharma GmbH</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy III.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 tyg. indukcja remisji, faza zaślepienia oraz 6 tyg. faza otwarta.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa BOT: budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 1 mg x 2 na dobę. Grupa PLC. <p>W każdej z grup dozwolone było dodatkowe stosowanie IPP. Łącznie 11,4% pacjentów stosowało równocześnie IPP (w grupie BOT 12% pacjentów, natomiast w grupie PLC 10%).</p> <p>Pacjenci z grup BOT oraz PLC bez kliniczno-histologicznej remisji pod koniec 6-tyg. fazy zaślepienia lub którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku efektywności po co najmniej 4 tyg. fazy zaślepienia, przeszli do 6 tyg. fazy otwartej badania (OLT, <i>ang. open label induction</i>)</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 75 lat; potwierdzona aktywna objawowo* i histologicznie** postać EoE; oporność na leczenie IPP w co najmniej standardowych dawkach przez okres 4 tyg. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EoE reagujące na IPP; kliniczne i endoskopowe objawy choroby refluksowej przełyku (co najmniej ocena A wg Los Angeles Classification of Esophagitis); achalazja, twardzina przełyku lub twardzina układowa; jakakolwiek współistniejąca choroba przełyku i choroba żołądkowo-jelitowa; marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne; stosowanie ogólnoustrojowych GKS, leków immunosupresyjnych, leków biologicznych lub rozpoczęcie ograniczeń dietetycznych w ciągu 4 tyg. przed badaniem przesiewowym lub miejscowych GKS w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; przeprowadzona operacja przełyku w dowolnym momencie lub zabiegów rozszerzania przełyku w ciągu ostatnich 8 tyg. przed wizytą przesiewową. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=88, w tym: Grupa BOT: 59 Grupa PLC: 29</p> <p><u>Faza otwarta:</u> BOT 1 mg x 2 na dobę: N=51, w tym n=23 pacjentów z grupy BOT oraz n=28 z grupy PLC.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną w 6. tyg. (LOCF)[^] <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Kontrola histologiczna, endoskopowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z remisją histologiczną w 6. tyg. (LOCF); zmiana szczytowej liczby eos/mm² hpf w 6 tyg. względem wartości początkowej; głęboka remisja histologiczna w 6 tyg. (analiza post-hoc); odsetek pacjentów z ogólną oceną endoskopową aktywności EoE wskazującą na brak objawów EoE w 6 tyg. (LOCF); <p>Kontrola objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z remisją kliniczną zdefiniowaną jako całkowity tygodniowy wynik EEAI-PRO ≤20 w 6. tyg. (LOCF); odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów ocenionym przez pacjenta (≤2 punktów w skali NRS (0-10) w 6. tyg. (LOCF)); <p>Ocena jakości życia w skali: SHA i EoE-QoL-A; Bezpieczeństwo.</p>
<p>EOS-2 (Straumann 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Dr Falk Pharma GmbH</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 tyg.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa BOT1: budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 0,5 mg x 2 na dobę; Grupa BOT2: budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 1 mg x 2 na dobę; 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 75 lat; potwierdzona diagnoza EoE opornego na leczenie IPP; potwierdzona remisja kliniczno-histologiczna osiągnięta w badaniu EOS-1 po ukończeniu fazy zaślepienia (6 tyg.) gdzie pacjenci otrzymywali BOT w dawce 1 mg x 2 na dobę lub po ukończeniu fazy otwartej (dodatkowe 6 tyg.). <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EoE reagujące na IPP; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów utrzymujących remisję kliniczno-histologiczną, u których nie wystąpiło niepowodzenie leczenia po 48 tyg. (zdefiniowane jako nawrót kliniczny lub histologiczny)[^] <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Kontrola histologiczna, endoskopowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z nawrotem histologicznym; zmiana szczytowej liczby eos/mm² hpf w 48 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> Grupa PLC. <p>W każdej z grup dozwolone było równoczesne stosowanie IPP. Łącznie 18% (37/204) pacjentów stosowało równocześnie IPP (w grupie BOT1 23,5%, w grupie BOT2 17,6% natomiast w grupie PLC 13,2%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> kliniczne i endoskopowe objawy choroby refluksowej przełyku; achalazja, twardzina przełyku lub twardzina układu; jakakolwiek współistniejąca choroba przełyku i choroba żołądkowo-jelitowa; marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne; przeprowadzona operacja przełyku w dowolnym momencie lub zabiegów rozszerzania przełyku w ciągu ostatnich 8 tyg. przed wizytą przesiewową. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=204, w tym: Grupa BOT1: 68 Grupa BOT2: 68 Grupa PLC: 68</p>	<p>względem wartości początkowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z remisją histologiczną w 48. tyg.; głęboka remisja histologiczna w 48 tyg.; głęboka remisja endoskopowa (całkowity wynik EREFS 0 punktów). <p>Kontrola objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym[^]; odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów ocenionym przez pacjenta (PGA) (≤2 punktów w skali NRS (0-10) w 48 tyg.); odsetek pacjentów z remisją (całkowity tygodniowy wynik EEsAI-PRO ≤20) w 48 tyg.; <p>Ocena jakości życia w skali EoE-QoL-A; Bezpieczeństwo.</p>

Skróty: EoE – eozynofilowe zapalenie przełyku; HPF – pole widzenia o znacznym powiększeniu; IPP – inhibitory pompy protonowej; GKS – glikokortykosteroidy; LOCF - ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (*ang. last observation carried forward*), brakująca wartość wizyty kontrolnej jest zastępowana (przypisywana jako) poprzednio zaobserwowana wartość dla tego pacjenta; EEsAI-PRO – wskaźnik aktywności eozynofilowego zapalenia przełyku oceniany przez pacjenta w skali 0-100 punktów (0 = brak aktywności EoE, 100 = najcięższa aktywność EoE) (*ang. Eosinophilic Esophagitis Activity Index Patient Reported Outcome*); PatGA – w ocenie pacjenta (*ang. Patient’s Global Assessment*), NRS - skala numeryczna (*ang. numerical rating scale*); EREFS - endoskopowa punktacja referencyjna (*ang. endoscopic reference score*)

*pacjenci musieli mieć nasilenie co najmniej 4 punktów w 0–10 numerycznej skali oceny (NRS) dla dysfagii lub odynofagii przez co najmniej 1 dzień w tygodniu poprzedzającym randomizację. W ogólnej ocenie pacjenta (PatGA) aktywności EoE musiała wynosić co najmniej 4 punkty w skali 0–10 NRS;

**aktywność histologiczna ze szczytową wartością eozynofili ≥ 65 eos/mm² w co najmniej 1 polu widzenia o znacznym powiększeniu (hpf) (co odpowiada ≥ 20 eos/hpf), mierzona w sumie na podstawie 6 hpf uzyskanych z 6 biopsji, po 2 z proksymalnego, środkowego i dystalnego odcinka przełyku;

[^]pacjenci, u których doszło do utknięcia kęsa pokarmowego wymagającego interwencji endoskopowej, przeprowadzenia dylatacji w trakcie badania lub którzy przedwcześnie wycofali się z leczenia zostali uznani za pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe definicje niektórych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 11. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy

Punkt końcowy	Opis punktu końcowego
Remisja kliniczna	Brak objawów lub jedynie minimalne objawy dysfagii (utrudnione polykanie) lub bólu podczas przełykania (≤2 punkty w skali 0–10 NRS) stwierdzone każdego dnia, ostatniego tygodnia przed zakończeniem obserwacji.
Remisja histologiczna	Szczytowa liczba eozynofili <16 eos/mm ² w polu widzenia o znacznym powiększeniu (hpf); odpowiednik <5 eos/hpf).
Głęboka remisja histologiczna	Szczytowa wartość eos/mm ² hpf równa 0 we wszystkich biopsjach.
Nawrót kliniczny	Nasilenie odpowiednio dysfagii lub bólu podczas przełykania wynoszące ≥4 punkty w 0-10 numerycznej skali oceny NRS. Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej, przeprowadzenia dylatacji w trakcie badania.
Nawrót histologiczny	Szczytowa liczba eozynofili ≥ 48 eos/mm ² hpf lub utknięcie pożywienia wymagające zabiegu endoskopowego, dylatacji lub przedwczesne wycofanie z badania z jakichkolwiek powodów.

Poniżej zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL.

Tabela 12. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany
<p>EoE-QoL-A <i>Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire</i></p>	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów dorosłych z eozynofilowym zapaleniem przełyku, to zwalidowana 24-elementowa skala z dodatkiem 6 pytań dla osób stosujących dietę eliminacyjną.</p> <p>Pacjenci udzielają odpowiedzi dotyczących swojego życia w ciągu ostatniego tygodnia, wybierając odpowiedzi, które najlepiej opisują ich jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Każde pytanie ma pięć odpowiedzi, od 4, co odpowiada „w ogóle nie opisuje mojego stanu zdrowia”, do 0, co odpowiada „wyjątkowo opisuje mój stan zdrowia”. Na podstawie odpowiedzi generowany jest wynik ogólny i pięć wyników podskali.</p> <p>Pytania w kwestionariuszu dotyczą wpływu na jedzenie/dietę, wpływu społecznego, wpływu emocjonalnego, obaw związanych z chorobą oraz obaw związanych z udławianiem.</p> <p>Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie różnicy.</p>	<p>Im wyższy wynik tym lepsza HRQoL.</p>
<p>EEsAI-PRO <i>Eosinophilic Esophagitis Activity Index Patient Reported Outcome</i></p>	<p>Zwalidowana skala aktywności eozynofilowego zapalenia przełyku – wynik raportowany przez pacjenta, mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów.</p> <p>Skala EEsAI została opracowana specjalnie do oceny nasilenia objawów u dorosłych pacjentów z EoE i skupia się na dysfagii i adaptacji behawioralnej w siedmiodniowym okresie. Składa się z 10 pozycji podzielonych na pięć domen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nasilenie dysfagii oceniane na skali wizualnej (VDQ) – pacjent ocenia trudności z przełykaniem (stopień 0–3) ośmiu różnych konsystencji pokarmów: stałe mięso, miękkie pokarmy, gotowany ryż, mielone mięso, biały chleb, owsianka, surowe pokarmy włókniste (np. jabłko) i frytki; 2. wskaźnik unikania pokarmów, modyfikacji diety i powolnego jedzenia (AMS) - składa się z czterech pozycji, które dotyczą tych samych ośmiu konsystencji żywności, co w domenie VQD, ale zawiera pytania tak/nie dotyczące unikania konsumpcji, modyfikacji diety i powolnego jedzenia; 3. częstotliwość kłopotów z połykaniem - częstotliwość jest określana w skali 0–3, w zakresie od nigdy do codziennie; 4. czas trwania kłopotów z połykaniem - ocenia typową długość epizodu kłopotów z połykaniem przy użyciu skali 0–4, w zakresie od braku kłopotów do czasu potrzebnego do przełknięcia >5 min; 5. ból podczas połykania – pozycja binarna: tak/nie. <p>Wszystkie wyniki dziedzinowe są następnie przeliczane na ostateczny wynik PRO zgodnie z podręcznikiem punktacji EEsAI. Wynik PRO mieści się w zakresie od 0 do 100, a wysoki wynik wskazuje na poważne objawy. Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie różnicy.</p>	<p>Im wyższy wynik tym nasilenie objawów jest poważniejsze.</p> <p>Wynik w zakresie 0-20 oznacza remisję, od 21 do 40 łagodne nasilenie, umiarkowane od 41 do 65 i ciężkie od 66 do 100.</p>
<p>EREFS</p>	<p>Endoskopowa punktacja referencyjna służy do określenia ciężkości 5 wyników endoskopowych: obrzęku, pierścieni, wysięków, bruzd i zwężeń.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obrzęk (utrata widoczności unaczynienia): <ol style="list-style-type: none"> a. Stopień 0: wyraźne unaczynienie b. Stopień 1: spadek widoczności unaczynienia c. Stopień 2: unaczynienie niewidoczne 2. Pierścienie (trachealizacja): <ol style="list-style-type: none"> a. Stopień 0: brak b. Stopień 1: łagodne (grzbiety) c. Stopień 2: umiarkowane (wyraźne pierścienie) d. Stopień 3: ciężkie 3. Wysięk (biały nalot): <ol style="list-style-type: none"> a. Stopień 0: brak b. Stopień 1: łagodny (≤10% powierzchni) c. Stopień 2: ciężki (>10% powierzchni) 4. Bruzdy (wertykalne linie): <ol style="list-style-type: none"> a. Stopień 0: brak b. Stopień 1: łagodne c. Stopień 2: ciężkie (głębokie) 5. Zwężenie: <ol style="list-style-type: none"> a. Stopień 0: brak 	<p>Im wyższy wynik tym cięższe objawy endoskopowe.</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany
	b. Stopień 1: obecne	
NRS <i>Numerical rating scale</i>	Skala numeryczna (numerical rating scale, NRS) służąca do globalnej oceny nasilenia objawów przeprowadzonej przez lekarza (Physician's global assessment, PGA) oraz do globalnej oceny przeprowadzonej przez pacjenta (Patient's global assessment, PatGA). W skali NRS oceniano nasilenie objawów dysfagii oraz bólu podczas przełykania doświadczonych w ciągu ostatnich 24 godziny lub siedmiu dni. Ocena wynosząca 0 oznacza brak problemów z połykaniem / brak bólu podczas przełykania, 10 oznacza najpoważniejsze problemy z połykaniem / najcięższy ból podczas przełykania. Pacjenci biorący udział w badaniu otrzymali skalę w formie dzienniczka, a do obliczania sumy tygodniowej wykorzystano codzienne oceny. Również ból podczas przełykania był oceniany w skali NRS. Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie różnicy.	W ramach skali dokonuje się oceny od 0 do 10, gdzie 0 oznacza najlepszy możliwy stan, a 10 – najgorszy.
SHA <i>Short Health Scale</i>	Zmodyfikowana wizualna analogowa skala służąca do oceny jakości życia. Ma postać kwestionariusza (zakres 0–100 z niższymi wartościami wskazującymi na lepszą jakość życia) reprezentującego każdy z 4 wymiarów zdrowia: obciążenie objawami, funkcjonowanie społeczne, obawy związane z chorobą i ogólne samopoczucie. 1. Obciążenie objawami: <ul style="list-style-type: none"> Jak ciężkie są objawy eozynofilowego zapalenia przełyku, które odczuwasz? (0 = brak objawów; 100 = bardzo ciężkie objawy) 2. Funkcjonowanie społeczne: <ul style="list-style-type: none"> Czy eozynofilowe zapalenie przełyku wpływa na twoje aktywności w codziennym życiu? (0 = wcale; 100 = wpływa w bardzo znacznym stopniu) 3. Obawy związane z chorobą: <ul style="list-style-type: none"> Jak wiele obaw powoduje u ciebie eozynofilowe zapalenie przełyku? (0 = brak obaw; 100 = stałe obawy) 4. Ogólne samopoczucie: <ul style="list-style-type: none"> Jak oceniasz swoje ogólne samopoczucie? (0 = bardzo dobrze; 100 = okropnie) Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie różnicy.	Im niższy wynik tym lepsza jakość życia.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych randomizowanych badań z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Natomiast jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono zgodnie z kryteriami AMSTAR 2. Szczegółowa ocena badań pierwotnych i wtórnych włączonych do AKL znajduje się w aneksie 10. i 11. AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na podstawie AKL wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	EOS-1	EOS-2
	Ocena ryzyka	
Randomizacja	Niskie	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie	Niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Nie przedstawiono.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- We włączonych badaniach uczestniczyła mała liczba pacjentów.
- W badaniu EOS-1 pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie BOT po 6 tyg. terapii zostali włączeni do dodatkowego 6-tyg. cyklu leczenia budezonidem (łącznie 12 tyg.). Należy podkreślić, iż ze względu na otwarty charakter tej fazy badania, brak randomizacji, małą liczbę pacjentów (n=23) oraz brak grupy kontrolnej jej wyniki są obarczone niepewnością.
- Włączone do AKL wnioskodawcy badanie nie dostarczają informacji, czy i w jaki sposób pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby, zareagowały na kolejny cykl leczenia budezonidem.
- Brak jest wyników dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania terapii BOT we wnioskowanym wskazaniu: wyniki badania EOS-2 dostępne są jedynie dla 48 tyg. terapii, wyniki z fazy otwartej, przedłużonej (do 96 tyg.) nie są aktualnie dostępne.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Zidentyfikowano pewne różnice pomiędzy populacjami pacjentów uwzględnionymi we włączonych do analizy badaniach, a populacją wnioskowaną w postaci faktu, iż w badaniach pacjenci byli po nieskutecznym leczeniu inhibitorami pompy protonowej, co nie jest zdefiniowane kryteriami włączenia do niniejszej analizy, należy jednak zauważyć, iż opracowanie z zakresu efektywności praktycznej wskazuje na duże korzyści z zastosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej szczególnie w pierwszej linii leczenia.*

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wyniki dla populacji węższej niż wnioskowana. We włączonych badaniach uczestniczyli jedynie pacjenci oporni na terapię inhibitorami pompy protonowej. Nie jest pewne czy wyniki dotyczące skuteczności terapii BOT u pacjentów nieleczonych wcześniej IPP, którzy również stanowią populację wnioskowaną, będą takie same jak u pacjentów włączonych do badań EOS-1 i EOS-2. Ponadto należy podkreślić, że we włączonych badaniach pacjenci mogli stosować jedynie IPP jako leczenie dodatkowe, w każdej z grup. Jedynie 11,4% pacjentów w badaniu EOS-1 i 18% w badaniu EOS-2 przyjmowało dodatkowo IPP. Stosowanie ograniczeń dietetycznych oraz innych dodatkowych terapii tj. m.in. GKS miejscowe lub systemowe, leki biologiczne, leki immunosupresyjne było zabronione. Jednak w praktyce klinicznej pacjenci stosują również m.in. leczenie dietetyczne, w związku z tym nie jest pewne jak dodatkowe stosowanie diety wpłynęłoby na skuteczność terapii BOT.

- *Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych dokładnie odpowiadających kryteriom włączenia do niniejszej analizy, jednak włączono opracowania uwzględniające szersze kryteria włączenia, w których uwzględniono także dane dotyczące budezonidu w analizowanej postaci.*
- *Zidentyfikowano wyłącznie jedno opracowanie z zakresu efektywności praktycznej, które dodatkowo zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca założył, że komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), składające się z postępowania dietetycznego i stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP, nierefundowane, stosowane off-label), natomiast w ramach AKL przedstawił jedynie porównanie BOT względem PLC.
- Wśród komparatorów nie uwzględniono miejscowych glikokortykosteroidów, które zgodnie z wytycznymi klinicznymi są rekomendowane u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu off-label. Dostępne w Polsce aktualnie są nierefundowane miejscowe GKS w postaci wziewnej lub płynnej, tj. budezonid i flutykazon.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych, które są miarami rekomendowanymi przez wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w eozynofilowym zapaleniu przełyku. Szczegółowe wyniki dla wszystkich ocenianych punktów końcowych w badaniach EOS-1 i EOS-2 znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2-5.1.3. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubieniem.

Jakość życia

Po 6 tyg. terapii w grupie BOT, w porównaniu do PLC, wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia mierzonej w skali SHS w zakresie funkcjonowania społecznego oraz obaw związanych z chorobą względem wartości początkowych. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie jakości życia w zakresie obciążenia objawami i ogólnego samopoczucia. Wykazano również istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianej w kwestionariuszu EoE-QoL-A po 6 tyg. terapii, względem wartości początkowych w grupie BOT, w porównaniu do PLC jedynie w zakresie wpływu na jedzenie/dietę.

W badaniu EOS-2 po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenionej w kwestionariuszu EoE-QoL-A 30-elementowym, w stosunku do wartości wyjściowych, w grupie BOT niezależnie od dawki, w porównaniu do PLC.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia - indukcja remisji (EOS-1)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	BOT 1 mg x 2/dobę N=59	PLC N=29	MD (95% CI) P
			Średnia (SD ^{**})	Średnia (SD ^{**})	
Zmiana względem baseline w skali SHS	Obciążenie objawami	6 (LOCF) [^]	-32,00 (33,51)	-18,00 (29,40)	-14,00 (-27,70; -0,30) p=0,0483 ^{**} ; -14,0 (-28,09; 0,05) p=0,0508 [*]
	Funkcjonowanie społeczne		-29,00 (30,96)	-14,00 (23,90)	-15,00 (-26,75; -3,25) p=0,0143
	Obawy związane z chorobą		-21,00 (28,22)	-8,00 (23,22)	-13,00 (-24,10; -1,90) p=0,0242
	Ogólne samopoczucie		-16,00 (19,40)	-9,00 (25,96)	-7,00 (-17,67; 3,67) p=0,2019
Zmiana względem baseline w kwestionariuszu EoE-QoL-A	Sumaryczna wartość 30 pytań		0,50 (0,59)	0,20 (0,49)	0,30 (0,07; 0,53) p=0,0140 ^{**} 0,23 (-0,01; 0,47) p=0,0602 [^]
	Sumaryczna wartość 24 pytań		0,50 (0,59)	0,20 (0,48)	0,30 (0,07; 0,53) p=0,0152 ^{**} 0,24 (-0,004; 0,48) p=0,0534 [^]
	Wpływ na jedzenia/dietę (4 pytania)		0,70 (0,92)	0,20 (0,63)	0,50 (0,17; 0,83) p=0,0037
	Wpływ na jedzenia/dietę (10 pytań)		0,70 (0,90)	0,20 (0,66)	0,50 (0,17; 0,83) p=0,0041
	Wpływ społeczny	0,50 (0,74)	0,30 (0,77)	0,20 (-0,14; 0,54) p=0,2499	
	Wpływ emocjonalny	0,40 (0,63)	0,20 (0,54)	0,20 (-0,05; 0,45) p=0,1238	
	Niepokój związany z chorobą	0,30 (0,55)	0,20 (0,52)	0,10 (-0,14; 0,34) p=0,4086	

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	BOT 1 mg x 2/dobę N=59	PLC N=29	MD (95% CI) p
		Średnia (SD**)	Średnia (SD**)	
Niepokój związany z polykaniem		0,60 (0,80)	0,40 (0,76)	0,20 (-0,14; 0,54) p=0,2563
		0,82	0,73	

* wynik według publikacji Lucendo 2019, dane dla grupy BOT dotyczą 58 pacjentów;

**wartość SD na podstawie oszacowań AKL Wnioskodawcy;

^wynik na podstawie publikacji Lucendo 2019, w publikacji podano średnie zmiany w każdej z grup oraz przedziały ufności, brak danych dot. odchylenia standardowego

Skróty: LOCF –ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. last observation carried forward method); BOT – budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. budesonide orodispersable tablet); PLC – placebo;

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia – podtrzymanie remisji (EOS-2)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	BOT			PLC		MD (95% CI) p
		Dawka	N	Średnia (SD**)	N	Średnia (SD**)	
Zmiana względem baseline w kwestionariuszu EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań	48	1 mg x 2/dobę	68	0,20 (0,46)	68	-0,20 (0,65)	0,40 (0,21; 0,59) p=0,0001
		0,5 mg x 2/dobę		0,30 (0,53)			0,50 (0,30; 0,70) p<0,0001

**wartość SD na podstawie oszacowań AKL Wnioskodawcy

Skróty: BOT – budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. budesonide orodispersable tablet); PLC – placebo

Remisja kliniczno-histologiczna

Po 6 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną w grupie BOT (57,6%) vs. grupa PLC (0%). Biorąc pod uwagę dodatkowe dane z fazy otwartej badania EOS-1 (plus 6 tyg. terapii) remisję kliniczno-histologiczną osiągnięto u 84,7% pacjentów stosujących BOT.

Wyniki badania EOS-2 dotyczące podtrzymania remisji wskazują, że odsetek pacjentów utrzymujących remisję kliniczno-histologiczną w 48. tyg. terapii wyniósł odpowiednio 73,5% i 75% w grupie BOT (1 mg x 2 dobę) i BOT (0,5 mg x 2 dobę), wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej BOT niezależnie od dawki w porównaniu do PLC.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – remisja kliniczno-histologiczna – indukcja remisji (EOS-1)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Faza badania	BOT 1 mg x 2/dobę	PLC	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)			
Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną	6 (LOCF) [^]	DB	34/59 (57,6)	0/29 (0,0%)	79,82 (4,66; 1368,61) p=0,0025	57,63 (44,31; 70,95) p<0,0001	1,74 (1,41; 2,26)
	12	OIL	50/59 (84,7)	n/a	n/a	n/a	n/a

[^]brakujące wyniki z 6 tyg. obserwacji zastępowano poprzednio zaobserwowaną wartością dla tych pacjentów

Skróty: LOCF –ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. last observation carried forward method); DB – faza zaślepienia badania (ang. double-blind treatment); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint); BOT – budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. budesonide orodispersable tablet); PLC – placebo; OIL – faza otwarta; N/A –nie dotyczy (ang. not applicable); NNT – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – remisja kliniczno-histologiczna – podtrzymanie remisji (EOS-2)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	BOT		PLC	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNTB (95% CI)
		Dawka	n/N (%)	n/N (%)			
Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną	48	1 mg x 2/dobę	50/68 (73,5)	3/68 (4,4)	60,19 (16,79; 215,75) p<0,0001	69,12 (57,55; 80,68) p<0,0001	1,45 (1,24; 1,74)
		0,5 mg x 2/dobę	51/68 (75,0)		65,00 (18,05; 234,01) p<0,0001	70,59 (59,20; 81,98) p<0,0001	1,42 (1,22; 1,69)

Skróty: NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint); BOT – budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. budesonide orodispersable tablet); PLC – placebo;

Kontrola histologiczna, endoskopowa

W grupie stosującej BOT (1 mg x 2 dobę) w porównaniu do PLC wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję histologiczną, głęboką remisję histologiczną oraz brak objawów endoskopowych EoE po 6 tyg. terapii, jak również po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję zarówno przy zastosowanej dawce BOT 1 mg x 2 dobę, jak i 0,5 mg x 2 dobę. Nawrót histologiczny po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję odnotowano odpowiednio w zależności od dawki u 10,3% i 13,2% pacjentów stosujących BOT, w porównaniu do 89,7% pacjentów stosujących PLC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – kontrola histologiczna, endoskopowa – dane dyskretne

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	BOT		PLC	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
		Dawka	n/N (%)	n/N (%)			
Indukcja remisji (EOS-1)							
Remisja histologiczna	6 (LOCF) ^a	1 mg x 2/dobę	55/59 (93,2)	0/29 (0,0)	727,67 (37,87; 13982,64) p<0,0001	93,22 (85,13; 101,31) p<0,0001	1,07 (0,99; 1,17)
Głęboka remisja histologiczna (analiza post- hoc);			53/59 (89,8)		485,62 (26,42; 8926,82) p<0,0001	89,83 (80,73; 98,93) p<0,0001	1,11 (1,01; 1,24)
Brak objawów endoskopowych EoE			36/59 (61,0)		91,64 (5,34; 1573,03) p=0,0018	61,02 (47,84; 74,19) p<0,0001	1,64 (1,35; 2,09)
Podtrzymanie remisji (EOS-2)							
Nawrót histologiczny	48	1 mg x 2/dobę	7/68 (10,3)	61/68 (89,7)	0,01 (0,00; 0,04) p<0,0001	-79,41 (-89,63; -69,20) p<0,0001	1,26 (1,12; 1,45)
		0,5 mg x 2/dobę	9/68 (13,2)		0,02 (0,01; 0,05) p<0,0001	-76,47 (-87,29; -65,65) p<0,0001	1,31 (1,15; 1,52)
Remisja histologiczna		1 mg x 2/dobę	57/68 (83,8)	2/68 (2,9)	171,00 (36,37; 803,88) p<0,0001	80,88 (71,25; 90,51) p<0,0001	1,24 (1,10; 1,40)
		0,5 mg x 2/dobę	53/68 (77,9)		116,60 (25,53; 532,63) p<0,0001	75,00 (64,36; 85,64) p<0,0001	1,33 (1,17; 1,55)
Głęboka remisja histologiczna		1 mg x 2/dobę	54/68 (79,4)	1/68 (1,5)	258,43 (32,93; 2028,05) p<0,0001	77,94 (67,91; 87,97) p<0,0001	1,28 (1,14; 1,47)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	BOT		PLC	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
		Dawka	n/N (%)	n/N (%)			
(analiza post-hoc);		0,5 mg x 2/dobę	52/68 (76,5)		217,75 (27,96; 1695,76) p<0,0001	75,00 (64,52; 85,48) p<0,0001	1,33 (1,17; 1,55)
Brak objawów endoskopowych EoE		1 mg x 2/dobę	50/68 (73,5)	5/68 (7,4)	35,00 (12,15; 100,83) p<0,0001	66,18 (53,99; 78,36) p<0,0001	1,51 (1,28; 1,85)
		0,5 mg x 2/dobę	46/68 (67,5)		26,35 (9,29; 74,75) p<0,0001	60,29 (47,56; 73,03) p<0,0001	1,66 (1,37; 2,10)

^brakujące wyn ki z 6 tyg. obserwacji zastępowano poprzednio zaobserwowaną wartością dla tych pacjentów

Skróty: LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. last observation carried forward method); BOT – budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. budesonide orodispersable tablet); PLC – placebo; NNT – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)

Po 6 tyg. indukcji remisji, jak również po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję niezależnie od zastosowanej dawki BOT wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BOT vs. PLC pod względem zmiany szczytowej wartości eos/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – remisja kliniczno-histologiczna – dane ciągłe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	BOT			PLC		MD (95% CI) p
		Dawka	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Zmiana szczytowej liczby eos/mm ² hpf względem baseline	Indukcja remisji (EOS-1)						
	6 (LOCF) [#]	1 mg x 2/dobę	59	-226,00 (150,40)	29	-4,00 (135,60)	-222,00 (-284,52; -159,48) p<0,0001
	Podtrzymanie remisji (EOS-2)						
	48	1 mg x 2/dobę	65 [^]	21,00 (64,00)	65 [^]	262,00 (216,30)	-241,00 (-295,84; -186,16)* p<0,0001
0,5 mg x 2/dobę		66 [^]	38,00 (112,60)	-224,00 (-281,96; -166,04) p<0,0001			

[#]brakujące wyn ki z 6 tyg. obserwacji zastępowano poprzednio zaobserwowaną wartością dla tych pacjentów

[^]liczebność grup na podstawie danych z publikacji Straumann 2020, w AKL wnioskodawcy podano N=68, nie jest znane źródło tych różnic;

*obliczenia Agencji z uwzględnieniem liczebności grup podanej w publikacji Straumann 2020, w AKL wnioskodawcy podano wyn k MD= -241,00 (95% CI: -294,61; -187,39), różnice nie wpływają na wnioskowanie

Skróty: NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy; LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. last observation carried forward method); BOT – budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. budesonide orodispersable tablet); PLC – placebo;

Kontrola objawów

Po 6 tyg. terapii indukcji remisji, jak i po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję w grupie BOT zarówno przy zastosowanej dawce 1 mg x 2/dobę, jak i 0,5 mg x 2/dobę, w porównaniu do PLC wykazano istotny statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła remisja kliniczna (zdefiniowana jako całkowity tygodniowy wynik EEsAI-PRO ≤20), całkowite ustąpienie objawów ocenione przez pacjenta (zdefiniowane jako ≤2 punktów w skali NRS).

Nawrót kliniczny po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję odnotowano u odpowiednio 7,4% i 10,3% pacjentów stosujących BOT w dawce 1 mg x 2/dobę i 0,5 mg x 2/dobę, wykazano istotne statystycznie różnicę między grupami BOT vs. PLC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – kontrola histologiczna, endoskopowa – dane dyskretne

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	BOT		PLC	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
		Dawka	n/N (%)	n/N (%)			
Indukcja remisji (EOS-1)							
Remisja kliniczna (całkowity tygodniowy wynik EEsAI-PRO ≤20)	6 (LOCF) [^]	1 mg x 2/dobę	30/59 (50,8)	2/29 (6,9)	13,97 (3,04; 64,13) p=0,0007	43,95 (28,21; 59,69) p<0,0001	2,28 (1,68; 3,54)
Całkowite ustąpienie objawów ocenione przez pacjenta (≤2 punktów w skali NRS (0-10))			38/59 (64,4)	7/29 (24,1)	5,69 (2,08; 15,52) p=0,0007	40,27 (20,47; 60,06) p=0,0001	2,48 (1,66; 4,88)
Podtrzymanie remisji (EOS-2)							
Nawrót kliniczny	48	1 mg x 2/dobę	5/68 (7,4)	41/68 (60,3)	0,05 (0,02; 0,15) p<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76) p<0,0001	1,89 (1,51; 2,52)
		0,5 mg x 2/dobę	7/68 (10,3)		0,08 (0,03; 0,19) p<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31) p<0,0001	2,00 (1,57; 2,75)
Remisja kliniczna (całkowity tygodniowy wynik EEsAI-PRO ≤20)		1 mg x 2/dobę	50/68 (73,5)	14/68 (20,6)	10,71 (4,83; 23,78) p<0,0001	52,94 (38,72; 67,17) p<0,0001	1,89 (1,49; 2,58)
		0,5 mg x 2/dobę	49/68 (72,1)		9,95 (4,51; 21,95) p<0,0001	51,47 (37,11; 65,83) p<0,0001	1,94 (1,52; 2,69)
Całkowite ustąpienie objawów ocenione przez pacjenta (≤2 punktów w skali NRS (0-10))		1 mg x 2/dobę	58/68 (85,3)	22/68 (32,4)	12,13 (5,23; 28,14) p<0,0001	52,94 (38,99; 66,89) p<0,0001	1,89 (1,50; 2,56)
		0,5 mg x 2/dobę	60/68 (88,2)		15,68 (6,40; 38,41) p<0,0001	55,88 (42,38; 69,38) p<0,0001	1,79 (1,44; 2,36)
Głęboka remisja EoE**		1 mg x 2/dobę	36/68 (52,9)	0/68 (0)	153,86 (9,15; 2585,91) p<0,0001	52,9 (39,4; 66,5) p<0,0001	n/a
		0,5 mg x 2/dobę	27/68 (39,7)		90,78 (5,39; 1528,15) p=0,002	39,7 (26,4; 53,0) p<0,0001	n/a

[^]brakujące wyniki z 6 tyg. obserwacji zastępowano poprzednio zaobserwowaną wartością dla tych pacjentów;

** w AKL wnioskodawcy jak i w publikacji Straumann 2020 nie przedstawiono wyników dotyczących odsetka pacjentów z głęboką remisją EoE (zdefiniowaną jako remisja kliniczna, endoskopowa i histologiczna) po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję, wyniki dla tego punktu końcowego odnaleziono w publikacji EMA EPAR Jorveza oraz analizie post-hoc, wartości OR zostały obliczone przez analityków Agencji;

Skróty: LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. *last observation carried forward method*); BOT – budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); PLC – placebo; N/A – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki z najdłuższego okresu obserwacji, z badania EOS-2 dot. potrzymania remisji. Wyniki bezpieczeństwa z badania EOS-1 dot. 6 tyg. terapii indukcji remisji przedstawione są w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 4.2.3.

W okresie obserwacji wynoszącym 48 tyg. odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz prowadzących do zaprzestania terapii w grupie BOT niezależnie od dawki, w porównaniu do PLC.

W niniejszej analizie przedstawiono również poszczególne AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup po 48 tyg. terapii podtrzymania remisji. Wśród powyższych poszczególnych zdarzeń niepożądanych stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia w grupie stosującej BOT niż PLC: zdarzeń żołądkowo-jelitowych, infekcji i zakażeń pasożytniczych oraz grzybicy ogółem, w tym podejrzewanej objawowej oraz histologicznie potwierdzonej infekcji grzybiczej (dot. jedynie dawki BOT 0,5 mg x 2/dobę). Przy czym wartość NNT dla AE dot. zdarzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń pasożytniczych i histologicznie potwierdzonej infekcji grzybiczej wyniosła 13,60, przy szerokim przedziale ufności (NNT=13,6 (7,12; 152,4)).

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa – okres obserwacji 48 tyg., podtrzymanie remisji - badanie EOS-2

Punkt końcowy		BOT N=68		PLC N=68	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
		Dawka	n (%)	n (%)			
AE	Ogółem	1 mg x 2/dobę	59 (86,8)	61 (89,7)	0,75 (0,26; 2,15) p=0,5954	-2,94 (-13,76; 7,88) p=0,5941	n/a
		0,5 mg x 2/dobę	57 (83,8)		0,59 (0,22; 1,64) p=0,3151	-5,88 (-17,23; 5,47) p=0,3096	n/a
	TRAE	1 mg x 2/dobę	22 (32,4)	3 (4,4)	10,36 (2,93; 36,68) p=0,0003	27,94 (15,80; 40,08) p<0,0001	3,58 (2,49; 6,33)
		0,5 mg x 2/dobę	22 (32,4)		10,36 (2,93; 36,68) p=0,0003	27,94 (15,80; 40,08) p<0,0001	3,58 (2,49; 6,33)
SAE ogółem*		1 mg x 2/dobę	1 (1,5)	0 (0,0)	3,04 (0,12; 76,07) p=0,4977	1,47 (-2,51; 5,45) p=0,4690	n/a
		0,5 mg x 2/dobę	3 (4,4)		7,32 (0,37; 144,49) p=0,1908	7,32 (0,37; 144,49) p=0,1908	n/a
AE prowadzące do zaprzestania terapii		1 mg x 2/dobę	8 (11,8)	42 (61,8)**	0,08 (0,03; 0,20) p<0,0001	-50,00 (-63,86; -36,14) p<0,0001	2,00 (1,57; 2,77)
		0,5 mg x 2/dobę	7 (10,3)		0,07 (0,03; 0,18) p<0,0001	-51,47 (-65,09; -37,85) p<0,0001	1,94 (1,54; 2,64)
AE#							
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		1 mg x 2/dobę	5 (7,4)	0 (0,0)	11,87 (0,64; 218,95) p=0,0963	7,35 (0,66; 14,05) p=0,0314	13,60 (7,12; 152,40)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze		0,5 mg x 2/dobę	5 (7,4)		11,87 (0,64; 218,95) p=0,0963	7,35 (0,66; 14,05) p=0,0314	13,60 (7,12; 152,40)
Grzybica	Ogółem	1 mg x 2/dobę	9 (13,2)		21,87 (1,25; 383,87) p=0,0348	13,24 (4,86; 21,61) p=0,0019	7,56 (4,63; 20,57)
		0,5 mg x 2/dobę	12 (17,6)		30,31 (1,76; 523,26) p=0,0189	17,65 (8,34; 26,95) p=0,0002	5,67 (3,71; 11,99)
	Podejrzewana objawowa	1 mg x 2/dobę	8/ (11,8)		19,25 (1,09; 340,53) p=0,0436	11,76 (3,76; 19,77) p=0,0040	8,50 (5,06; 26,63)
		0,5 mg x 2/dobę	11 (16,2)		27,40 (1,58; 475,15) p=0,0230	16,18 (7,16; 25,19) p=0,0004	6,18 (3,97; 13,97)
	Histologicznie potwierdzona	1 mg x 2/dobę	2 (2,9)		5,15 (0,24; 109,31) p=0,2930	2,94 (-1,90; 7,78) p=0,2338	n/a
		0,5 mg x 2/dobę	5 (7,4)		11,87 (0,64; 218,95) p=0,0963	7,35 (0,66; 14,05) p=0,0314	13,60 (7,12; 152,40)
		1 mg x 2/dobę	1 (1,5)		3,04 (0,12; 76,07) p=0,4977	1,47 (-2,51; 5,45) p=0,4690	n/a

Punkt końcowy		BOT N=68		PLC N=68	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
		Dawka	n (%)	n (%)			
	Histologicznie potwierdzona i objawowa	0,5 mg x 2/dobę	4 (5,9)		9,56 (0,50; 181,08) p=0,1325	5,88 (-0,28; 12,04) p=0,0613	n/a

*SAE, które wystąpiły u pacjentów nie zostały uznane jako związane z leczeniem, dotyczyły: uszkodzenia chrząstki, złamania ręki, zapalenia zatok, przepukliny pachwinowej, pęknięcia czaszki;

** głównie pogorszenie stanu zdrowia (nawrót kliniczny) n=41 (60,3%)

w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup

Skróty: TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment related adverse events); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane; N/A – nie dotyczy (ang. not applicable); BOT – budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. budesonide orodispersable tablet); PLC – placebo; NNT – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Wnioskodawca odnalazł jedynie abstrakt konferencyjny Lee 2020, w którym opisano wyniki retrospektywnego badania opartego na danych z bazy histologicznej dwóch dużych szpitali uniwersyteckich w Wielkiej Brytanii, dotyczącego pacjentów z EoE stosujących m.in. budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Analizy Agencji odnaleźli dodatkowo abstrakt konferencyjny Dingo 2021, w którym opisano wyniki retrospektywnego badania dotyczącego pacjentów z EoE stosujących wnioskowany budezonid.

Lee 2020

Do badania włączono N=59 pacjentów (n=38 mężczyzn i n=21 kobiet) z histologicznie potwierdzoną diagnozą EoE (zdefiniowaną jako liczba eozynofili $> 15/hpf$) lub możliwą diagnozą EOE (zdefiniowaną jako liczba eozynofili 5-15/hpf) pomiędzy styczniem 2018, a czerwcem 2019 r. Poprawa objawów choroby została zdefiniowana jako $> 50\%$ redukcja tygodniowa epizodów utrudnionego połykania (dysfagii).

Spośród włączonych do analizy 59 pacjentów, 20 pacjentów stosowało budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej przez 12 tygodni, z czego 6/20 (30%) pacjentów nie uzyskało wcześniej odpowiedzi na połykane sterydy. U 9/18 (50%) pacjentów odnotowano całkowite ustąpienie objawów, w tym u 100% (n=14) pacjentów wcześniej nieleczonych (n=14) i u 67% (n=4) pacjentów, którzy wcześniej stosowali miejscowe GKS w formie do połknięcia.

W badaniu wykazano, iż różnice w zakresie odsetków odpowiedzi pomiędzy pacjentami leczonymi technologią lekową Jorveza i połykanymi sterydami nie były istotne statystycznie ze względu na małą liczebność próby, p=0,74.

Ding 2021

Do badania włączono N=40 pacjentów (n=26 mężczyzn i n=14 kobiet), z czego n=39/40 (97,5%) stosowało wcześniej IPP, jeden pacjent był bezobjawowy. U n=15/39 pacjentów konieczne było zastosowanie budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, część z nich wcześniej stosowała również inne GKS miejscowe w formie do połknięcia. Odpowiedź na leczenie została oparta na ocenie klinicznej przeprowadzonej przez gastroenterologów specjalizujących się w EoE.

U 10 pacjentów dokonano oceny kontrolnej, z czego u 80% (n=8/10) uzyskano dobrą odpowiedź na terapię BOT. 87,5% (n=7/8) pacjentów wymagało powtórnego cyklu leczenia (> 12 tyg.), jedynie jeden pacjent uzyskał odpowiedź po 6 początkowych tygodniach terapii. Analiza podgrup wykazała brak IS różnic między odsetkami odpowiedzi u pacjentów, którzy wcześniej stosowali terapię IPP, a tymi którzy wcześniej przeszli również terapię innymi miejscowymi GKS (75% vs. 83,3%, p $> 0,05$).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu na podstawie opracowań wtórnych

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze wnioski z 4 opracowań wtórnych, włączonych do AKL wnioskodawcy. W większości odnalezionych opracowań budezonid oceniany był bez rozróżnienia na formę podania.

Wyniki NMA przedstawione w publikacji Rokkas 2021 wskazują, że terapia BOT (1 mg x 2/dobę) wiąże się z IS większą skuteczność (ang. relative treatment effects), niż terapia flutykazonem, a także budezonidem w postaci zawiesiny doustnej. Zgodnie z rankingiem SUCRA terapia BOT w dawce 1 mg x 2/dobę, wiąże się z najwyższą skuteczność (SUCRA=0,91) spośród ocenianych interwencji.

Ponadto zestawienie wyników przedstawione w publikacji Hao 2021 wskazuje na tendencję do lepszej skuteczności klinicznej budezonidu (bez rozróżnienia na formę podania) (OR=3,30) w porównaniu do (OR=1,27) flutykazonu. Natomiast zestawienie wyników przedstawione w przeglądzie de Heer 2020 wskazuje na lepszą skuteczność histologiczną budezonidu (RR=13,5), w porównaniu do flutykazonu (RR=10,4). Terapia budezonidem w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej może wiązać się z lepszą skutecznością histologiczną (RR=46,2) w porównaniu do budezonidu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej (RR=11,5) i budezonidu w postaci nebulizowanej formuły/sprayu (RR=10,4).

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Wnioski
<p>Rokkas 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd umiarkowanej jakości**</p>	<p>Celem badania było porównanie efektywności różnych terapii EoE.</p> <p>Do metaanalizy sieciowej włączono 17 badań RCT, z czego 1 dotyczyło budezonidu (dawka: 1 mg x 2/dobę lub 2 mg x2/dobę) stosowanego w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (publikacja Lucendo 2019). Włączone badania dot. 15 różnych interwencji lekowych stosowanych w EoE. Skuteczność terapii (ang. relative treatments effects) oceniono jako uzyskanie odpowiedzi histologicznej (zmniejszenie liczby eozynofili), a także jako zmniejszenie objawów EoE bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia.</p> <p><u>Wyniki</u></p> <p>Metaanaliza sieciowa wykazała, że <u>terapia BOT (1 mg x 2/dobę) wiąże się z IS większą skuteczność (ang. relative treatment effects) 344,47 (3,73; 213265,09), niż terapia flutykazonem, a także budezonidem w postaci zawiesiny doustnej 84,03 (3,09; 22750,00).</u></p> <p>Terapia budezonidem w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej w dawce 1 mg x 2/dobę (BOT) wiąże się z najwyższą skuteczność (SUCRA 0,91), terapia flutykazonem uzyskała wynik w rankingu SUCRA=0,55, a budezonid podawany w postaci zawiesiny doustnej SUCRA=0,67, najmniejszą skutecznością charakteryzuje się terapia placebo.</p> <p>Wyniki NMA wskazują, że u dorosłych pacjentów optymalną metodą leczenia jest budezonid 1 mg x 2/dobę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, podczas gdy odpowiednim podejściem terapeutycznym u pacjentów pediatrycznych jest flutykazon.</p> <p>We włączonych badaniach zgłaszano łagodne, przejściowe zdarzenia niepożądane. Były one podobne w przypadku różnych interwencji, najczęściej była to grzybica jamy ustnej, gardła lub przełyku, u większości pacjentów problem ten ustąpił po doustnym leczeniu nystatyną.</p> <p>Autorzy podkreślają, że jakość włączonych do NMA badań była niska lub umiarkowana, ponadto niektóre wyniki w poszczególnych badaniach były nieprecyzyjne z szerokimi przedziałami ufności i małą liczebnością próby, również definicje odpowiedzi na leczenie w poszczególnych badaniach różniły się.</p>
<p>de Heer 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Dr Falk Pharma GmbH</p>	<p>Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości*</p>	<p>Celem badania było wykazanie krótkoterminowej skuteczności histologicznej miejscowych kortykosteroidów (budezonid lub flutykazon) w leczeniu EoE.</p> <p>Włączono 9 badań RCT, z czego 6 dla budezonidu, w tym 2 dla postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Mieheke 2015; Lucendo 2019).</p> <p><u>Wyniki</u></p> <p>Metaanaliza wykazała ogólny wpływ miejscowych steroidów na szybką i znaczącą remisję histologiczną (RR=12,5, 95% CI: 6,0–25,9).</p> <p>Zestawienie wyników uzyskanych dla poszczególnych leków i postaci wskazuje na tendencję do lepszej skuteczności histologicznej budezonidu (RR=13,5 vs RR=10,4 dla flutykazonu). <u>Wyniki wskazują również na tendencję do uzyskania lepszej skuteczności histologicznej w przypadku terapii budezonidem w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (RR=46,2) w porównaniu z (RR=11,5) zawiesiną i (RR=10,4) nebulizowaną formułą/sprayem.</u></p>

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Wnioski
		Należy podkreślić, że wyniki oparto na danych dla niewielkiej liczby pacjentów, a we włączonych badaniach przedstawiono różne definicje odpowiedzi histologicznej.
Hao 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd umiarkowanej jakości**	Celem badania było zbadanie skuteczności histologicznej, klinicznej i endoskopowej miejscowo podanych steroidów (budezonidu i flutykazonu) w leczeniu EoE. Włączono 9 badań RCT, z czego 6 dla budezonidu, w tym 1 dla postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Lucendo 2019). <u>Wyniki</u> Metaanaliza wykazała IS wyższą skuteczność miejscowych steroidów w uzyskiwaniu odpowiedzi klinicznej w porównaniu z placebo, OR=2,53 (95% CI: 1,14; 5,60), p=0,02, ale stwierdzono znaczną niejednorodność wśród poszczególnych leków i ich form podania. <u>Zestawienie uzyskanych wyników wykazuje tendencję do lepszej skuteczności klinicznej budezonidu (OR=3,30) w porównaniu do (OR=1,27) flutykazonu.</u> Miejscowe GKS są dobrze tolerowane przez pacjentów. Najbardziej powszechnym AE są infekcje i zakażenia pasożytnicze, grzybica jamy ustnej, gardła lub przełyku oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.
Rawla 2018 <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła	Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości*	Celem badania była ocena efektywności i bezpieczeństwa budezonidu niezależnie od postaci w leczeniu EoE. Włączono 5 badań RCT i 6 nie RCT, z czego 1 badanie RCT dotyczące budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Miehlke 2015). <u>Wyniki</u> Metaanaliza badań RCT wykazała wyższą skuteczność budezonidu pod względem odpowiedzi histologicznej w porównaniu z placebo, RR=11,93 (95% CI: 4,82; 29,50), p>0,001. Odnotowano większe zmniejszenie liczby eozynofili w grupie stosującej BOT w porównaniu do PLC, MD=-69,41 (95% CI: -105,31- -33,51), p<0,001. Natomiast metaanaliza badań nierandomizowanych wykazała, że średnie zmniejszenie liczby eozynofili po zastosowaniu budezonidu w porównaniu do wartości początkowych wyniosło MD=46,85 (95% CI: 33,93-59,77; p<0,001). Wykazano również większe prawdopodobieństwo poprawy objawów klinicznych w grupie BOT w porównaniu do PLC, RR=1,72 (95% CI: 1,22-2,41; p=0,002). Metaanaliza 4 badań RCT obejmujących 227 pacjentów wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia grzybicy po zastosowaniu budezonidu, jednak nie wykazano IS różnic w porównaniu z placebo - RR=3,29 (95% CI: 0,74; 14,70); p = 0,119.

*autorzy nie omówili prawdopodobnego wpływu błędów publikacji na wyniki przeglądu, a także ryzyka błędu w poszczególnych badaniach, nie opisali źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu, nie przedstawili listy wykluczonych badań z uzasadnieniem. Dodatkowo w przeglądzie de Heer 2020 nie przedstawiono inf. czy dokonano powtórzenia ekstrakcja danych

**autorzy nie opisali źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu, nie przedstawili listy wykluczonych badań z uzasadnieniem

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wybrane informacje na podstawie ChPL Jorveza

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) jest kandydoza przełyku, natomiast często występującymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są kandydoza jamy ustnej i (lub) ustno-gardłowej, ból głowy, choroba refluksowa przełyku, nudności, perestezje w obrębie jamy ustnej, niestrawność, zmęczenie, zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi.

Zakażenia grzybicze w jamie ustnej, gardle i przełyku były najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych produktu leczniczego Jorveza. W badaniach klinicznych EOS-1 i EOS-2 łącznie u 44/268 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%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- zakażenia - zahamowanie odpowiedzi zapalnej oraz czynności układu immunologicznego zwiększa podatność na zakażenia oraz stopień ciężkości ich przebiegu. Objawy zakażenia mogą być nietypowe lub maskowane;

- szczepionki - należy unikać jednoczesnego stosowania żywych szczepionek i glikokortykosteroidów, ponieważ może to powodować osłabienie odpowiedzi układu immunologicznego na szczepionki. Odpowiedź przeciwciał na inne szczepionki może być zmniejszona;
- ogólnoustrojowe objawy związane z działaniem glikokortykosteroidów – mogą wystąpić takie objawy jak np. zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zaćma, jaskra, zmniejszenie gęstości mineralnej kości oraz szeroki zakres zaburzeń psychicznych;
- zaburzenia widzenia - stosowanie kortykosteroidów działających ogólnie lub miejscowo może powodować zaburzenia widzenia.
- inne - glikokortykosteroidy mogą powodować zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zmniejszać reakcje na bodźce stresowe. W związku z tym, w przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub narażenia na inny rodzaj stresu zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowe. Należy unikać jednoczesnego podawania ketokonazolu lub innych inhibitorów CYP3A4;
- szczególne grupy pacjentów – pacjenci z gruźlicą, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, osteoporozą, chorobą wrzodową, jaskrą, zaćmą, wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy lub wywiadem rodzinnym w kierunku jaskry mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Zmniejszona czynność wątroby może wpływać na wydalanie budezonidu, powodując zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (działań ze strony glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych) ulega zwiększeniu.

EMA FDA URPL

Na stronach EMA, FDA, URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Jorveza.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Jorveza (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku.

Obecnie brak jest refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w eozynofilowym zapaleniu przełyku. Jako komparatory wnioskodawca wskazał najlepsze leczenie wspomagające, składające się z postępowania dietetycznego i stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP, nierefundowane, stosowane off-label) oraz placebo. Badania włączone do AKL dotyczą porównania wnioskowanej technologii jedynie z placebo.

Po 6 tyg. terapii indukcji remisji (badanie EOS-1), w grupie BOT w porównaniu do PLC wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia pacjentów mierzonej w skali SHS, w zakresie funkcjonowania społecznego oraz obaw związanych z chorobą. Wykazano również IS większą poprawę jakości życia ocenianej w kwestionariuszu EoE-QoL-A, jedynie w zakresie wpływu na jedzenie/dietę. Natomiast po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję (badanie EOS-2) odnotowano również istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianej w kwestionariuszu EoE-QoL-A 30-elementowym, w grupie BOT vs. PLC.

Po 6 tyg. terapii w grupie stosującej BOT w porównaniu do PLC wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczno-histologiczną - 57,6% (oraz 84,7% po dodatkowych 6 tyg. terapii) vs. 0%. Odsetek pacjentów utrzymujących remisję kliniczno-histologiczną po 48 tyg. wyniósł odpowiednio 73,5% i 75% w grupie BOT (1 mg x 2/dobę) i BOT (0,5 mg x 2/dobę).

Po 6 tyg. terapii indukcji remisji oraz po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję zarówno przy zastosowanej dawce BOT 1 mg x 2/dobę, jak i 0,5 mg x 2/dobę, w porównaniu do PLC, wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła remisja histologiczna, głęboka remisja histologiczna, brak objawów endoskopowych EoE, remisja kliniczna (zdefiniowana jako całkowity tygodniowy wynik EEsAI-PRO \leq 20) oraz całkowite ustąpienie objawów ocenione przez pacjenta (zdefiniowane jako \leq 2 punktów w skali NRS).

Nawrót histologiczny po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję odnotowano odpowiednio u 10,3% i 13,2% pacjentów stosujących BOT w zależności od dawki, w porównaniu do 89,7% pacjentów stosujących PLC. Natomiast nawrót kliniczny odnotowano odpowiednio u 7,4% i 10,3% pacjentów stosujących BOT w zależności od dawki oraz u 60,3 % pacjentów stosujących PLC, wykazano istotne statystycznie różnice między grupami.

W okresie obserwacji wynoszącym 48 tyg. odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz prowadzących do zaprzestania terapii w grupie BOT niezależnie od dawki w porównaniu do PLC. Stwierdzono również IS większe ryzyko wystąpienia, w grupie stosującej BOT niż PLC, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup tj. takich jak zdarzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje i zakażenia pasożytnicze oraz grzybica ogółem, w tym podejrzewana objawowa oraz histologicznie potwierdzona infekcja grzybicza (dot. jedynie dawki BOT 0,5 mg x 2/dobę).

Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma istotnymi ograniczeniami. Brak jest wyników dotyczących długotrwałego stosowania terapii BOT we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki badania EOS-2 dostępne są jedynie dla 48 tyg. terapii, wyniki z fazy otwartej, przedłużonej (do 96 tyg.) nie są aktualnie dostępne. Włączone badania (EOS-1 i EOS-2) dotyczą populacji węższej niż wnioskowana, uczestniczyli w nich pacjenci oporni na terapię inhibitorami pompy protonowej.

Ponadto wnioskodawca wśród komparatorów nie uwzględnił miejscowych glikokorytkosteroidów, które zgodnie z wytycznymi klinicznymi są rekomendowane u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu off-label. Dostępne w Polsce aktualnie są nierefundowane miejscowe GKS w postaci wziewnej lub płynnej, tj. budezonid i flutykazon. Należy zauważyć, iż w przypadku oceny leku Jorveza przeprowadzanej przez NICE 2021, CADTH 2021, SMC 2020, HAS 2020, ZIN 2018 również podkreślono, że stosowane off-label glikokortykosteroidy miejscowe, stanowią alternatywę terapeutyczną dla leku Jorveza. We włączonym do AKL wnioskodawcy opracowaniu wtórnym Rokkas 2021 odnaleźć można dane dotyczące porównania efektywności różnych terapii EoE. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że terapia BOT (1 mg x 2/dobę) wiąże się z IS większą skutecznością (ang. relative treatment effects) niż terapia flutykazonem, a także budezonidem w postaci zawiesiny doustnej. Zgodnie z rankingiem SUCRA terapia BOT w dawce 1 mg x 2/dobę charakteryzuje się najwyższą skutecznością (SUCRA=0,91) spośród ocenianych interwencji.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Jorveza (budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w populacji dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku (EoE, ang. Eosinophilic Esophagitis).

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Budezonid (BUD) w skojarzeniu z BSC (najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*) wnioskodawca porównał z samym BSC składającym się z odpowiedniego postępowania dietetycznego oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) poza zarejestrowanym wskazaniem. Udział IPP w kosztach BSC przyjęto na podstawie informacji raportowanych w badaniach klinicznych.

W analizie interwencję określano jako BUD, a komparator jako BSC.

Perspektywa

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

Przyjęto 5-letni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

W analizie wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa z 9 stanami zdrowia. W modelu uwzględniono trzy linie leczenia pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku i dla każdej linii leczenia wyodrębniono trzy następujące stany zdrowia:

- EoE aktywna choroba (1/2/3 linia leczenia);
- EoE w stanie remisji + leczenie podtrzymujące (1/2/3 linia leczenia);
- EoE w stanie remisji + brak leczenia podtrzymującego (1/2/3 linia leczenia).

W modelu uwzględniono 12-tygodniowe cykle i korektę połowy cyklu.

Pacjenci ze zdiagnozowanym EoE, wchodzą do modelu w stanie aktywnej choroby (aktywna choroba 1. linia leczenia) i mogą otrzymać BUD + BSC lub samo BSC. Po 12 tygodniach następuje ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej).

Pacjenci, którzy uzyskują remisję, przechodzą do stanu remisji. W ramach niniejszej analizy przyjęto, że wszyscy pacjenci którzy uzyskują odpowiedź na leczenie przechodzą do stanu remisji z leczeniem podtrzymującym (model umożliwia też testowanie założenia, że część pacjentów przebywających w stanie remisji nie przyjmuje leczenia podtrzymującego).

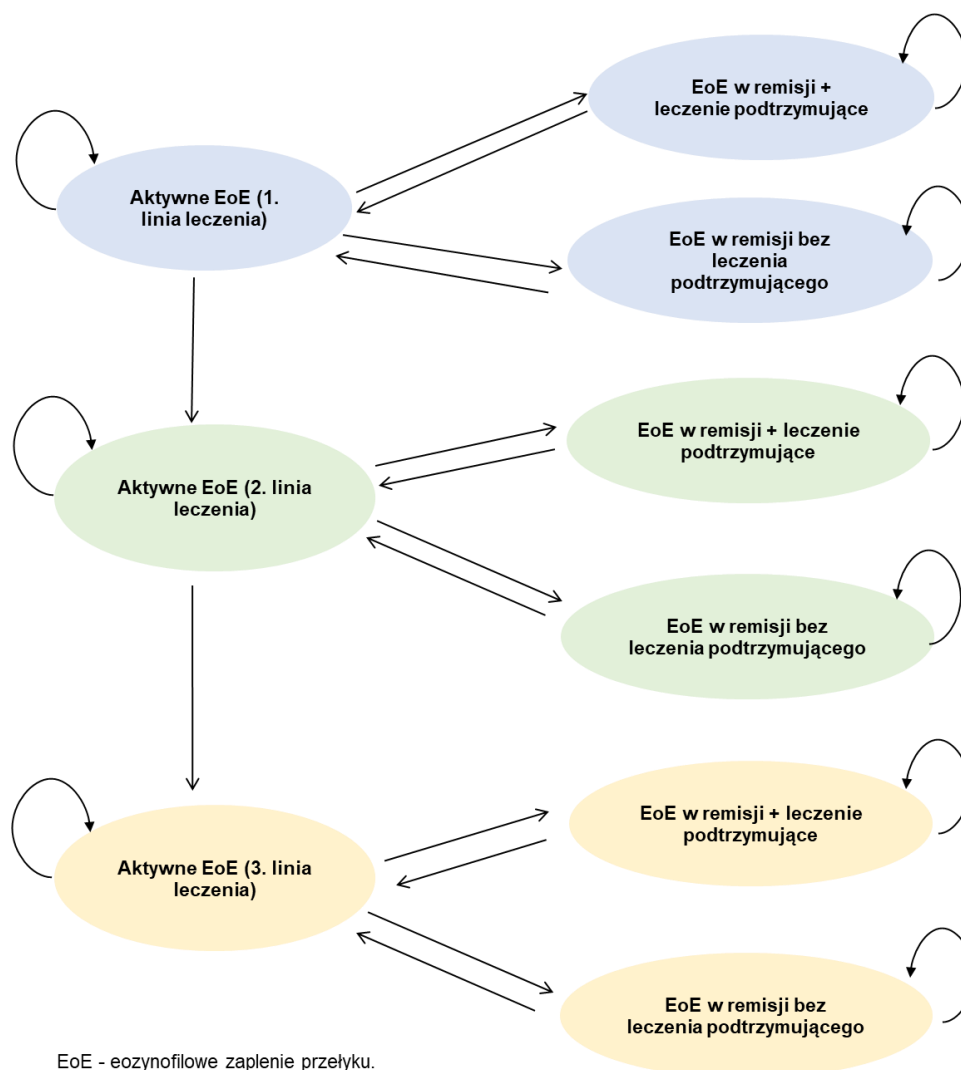
Ze stanu remisji pacjenci mogą w dowolnym momencie powrócić do stanu aktywnej choroby (nawrót choroby), bądź pozostać w stanie remisji.

Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przechodzą do drugiej linii leczenia i podobnie jak w przypadku pierwszej linii leczenia, po 12 tygodniach mają ocenianą odpowiedź na leczenie. Pacjenci z odpowiedzią przechodzą do stanu remisji z leczeniem podtrzymującym, natomiast pacjenci bez odpowiedzi przechodzą do trzeciej (ostatniej uwzględnionej w modelu) linii leczenia. Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów pozostających na leczeniu w przypadku braku odpowiedzi, w modelu przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci z brakiem odpowiedzi przechodzą do kolejnej linii leczenia.

Założono, że pacjent, który wejdzie do stanu remisji EoE i pozostanie w nim przez cztery cykle (48 tygodni), pozostaje w tym stanie zdrowia przez cały czas trwania modelu.

Poniżej przedstawiono schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwo odpowiedzi kliniczno-histologicznej w ramieniu BUD wyniosło [] po 12 tygodniach leczenia na podstawie danych dotyczących uzyskania remisji kliniczno-histologicznej w badaniu EOS-1.

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczno-histologiczną w ramieniu BSC wyznaczono w oparciu o wynik OR (iloraz szans, ang. *odds ratio*). Szansa uzyskania odpowiedzi kliniczno-histologicznej w ramieniu BSC wyniosła 0,0032 w porównaniu do ramienia BUD (dodano 0,5 dla odpowiedzi i 0,5 dla braku odpowiedzi)

ze względu na fakt, że w ramieniu BSC liczba pacjentów z odpowiedzią kliniczno-histologiczną wynosiła 0). Obliczone na tej podstawie prawdopodobieństwo odpowiedzi kliniczno-histologicznej w ramieniu BSC wyniosło [] po 12 tygodniach leczenia.

Obliczone na podstawie danych z badania EOS-2 12-tygodniowe prawdopodobieństwo nawrotu choroby wyniosło []
przyjmuje BUD 1 mg BID.

Obliczone na podstawie danych z badania EOS-2 12-tygodniowe prawdopodobieństwo zabiegu dylatacji przełyku wyniosło [] w ramieniu BUD i [] w ramieniu BSC.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu o najdłuższym horyzoncie obserwacji (tj. badanie EOS-2), które występowały z częstotliwością $\geq 5\%$ w jakimkolwiek ramieniu leczenia. W ramieniu BUD były to zdarzenia żołądkowo-jelitowe (choroba refluksowa przełyku – GERD) oraz infekcje i zakażenia pasożytnicze (głównie kandydoza przełyku/jamy ustnej). Przyjęto, że w ramieniu BSC nie występują żadne zdarzenia niepożądane.

Nie uwzględniono śmiertelności pacjentów w analizie podstawowej ze względu na krótki horyzont analizy i brak danych dotyczących wpływu EoE na śmiertelność. W ramach scenariusza analizy wrażliwości, w którym testowano horyzont analizy równy 40 lat uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu pacjentów na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2020 r. [GUS 2020a]).

Charakterystyka populacji

Wejściowe dane demograficzne pacjentów przyjęto na podstawie średniej wartości z 3 badań klinicznych włączonych do AKL (Miehlke 2015, EOS-1 i EOS-2). Średni wiek wejścia do modelu wyniósł 37 lat, a odsetek mężczyzn 82,88%. Dane te wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu w jednym z wariantów analizy wrażliwości.

Użyteczności stanów zdrowia

W przypadku pacjentów w stanie aktywnej choroby, za autorami modelu, wykorzystano wartości użyteczności raportowane dla pacjentów z chorobą refluksową przełyku (GERD, ang. *gastroesophageal reflux disease*). W przypadku stanu remisji, przyjęto, że jakość życia pacjentów będzie taka sama jak w populacji ogólnej i w zakresie wartości użyteczności wykorzystano polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L.

Dla stanu aktywnej choroby uwzględniono wartości użyteczności raportowane w badaniu Jones 2003/Kartman 2004, w którym uwzględniono pacjentów z Niemiec i Szwecji z łagodną, umiarkowaną oraz ciężką postacią choroby. Wartości użyteczności raportowano w zależności od stanu nasilenia i kraju pochodzenia pacjenta. W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności raportowane łącznie dla pacjentów z Niemiec i Szwecji (wartości użyteczności dla obu krajów były bardzo zbliżone) i uwzględniono średnią wartość użyteczności ważoną liczbą pacjentów znajdujących się w danym stanie nasilenia. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności oszacowane dla poszczególnych stanów nasilenia.

Tabela 23. Użyteczności przyjęte w scenariuszu podstawowym modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Aktywna choroba	[]	Aktywna choroba: Jones 2003/Kartman 2004, średnia wartość użyteczności dla wszystkich stanów nasilenia GERD
Remisja	[]	Remisja: Golicki 2021 + GUS 2020

Uwzględnione koszty

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt substancji czynnej (budezonid),
- koszt BSC (głównie koszt IPP);
- koszt dylatacji przełyku;
- koszt ponoszony na monitorowanie leczenia;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt wnioskowanej technologii

Niezależnie od stosowanej dawki, budezonid przyjmowany jest w postaci dwóch tabletek na dobę. Wnioskodawca wnosi o zrównanie ceny wszystkich wnioskowanych preparatów budezonidu i wyznaczenie kosztów leczenia w oparciu o PDD zamiast DDD.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt wnioskowanej terapii.

Tabela 24. Koszty preparatów Jorveza

Kategoria	Jorveza 0,5 mg x 90 tabletek	Jorveza 1 mg x 90 tabletek
Cena zbytu netto [PLN]		
Urzędowa cena zbytu [PLN]		
Cena hurtowa brutto [PLN]		
Cena detaliczna [PLN]		
Wysokość limitu finansowania [PLN]		
Odpłatność		
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]		
Koszt NFZ [PLN]		
Koszt jednego cyklu leczenia (12 tygodni), perspektywa NFZ [PLN]		
Koszt jednego cyklu leczenia (12 tygodni), perspektywa wspólna [PLN]		

Koszt komparatora

Na podstawie średniej z badań uwzględnionych w AKL przyjęto, że IPP stosuje 15,5% pacjentów. Ponieważ leki te nie są refundowane w EoE, ich koszt uwzględniono wyłącznie w perspektywie wspólnej.

Koszt IPP, ważony liczbą zrefundowanych mg danego preparatu (w innych wskazaniach niż EoE), uwzględniono na podstawie obwieszczenia MZ. Dawki IPP stosowane w EoE uwzględniono zgodnie z DDD podanym na stronie WHO dla poszczególnych substancji. Uwzględniono ciągłe stosowanie IPP.

Koszt ponoszony na BSC, przy uwzględnieniu najnowszych danych refundacyjnych (za styczeń-grudzień 2021¹) i aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 21 lutego 2022 r.) podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 1. Koszt BSC

Substancja	Dawka/dobę	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [PLN]	Udział danej substancji	Średni koszt terapii IPP/dobę [PLN]

Koszt wizyt u dietetyka uwzględniono jako koszt monitorowania pacjentów.

Koszt dylatacji przełyku

Zabieg dylatacji przełyku wykonywany jest w ramach JGP F03: średnie i endoskopowe zabiegi przełyku. Koszt hospitalizacji (3 070 zł) został przyjęty na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 177/2021/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

¹ Raport refundacyjny za okres styczeń-grudzień 2021 z dnia 23.02.2022 (<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html>)

Koszt monitorowania

Zużycie poszczególnych zasobów oraz odsetek pacjentów, którzy mają wykonywane dane świadczenia przyjęto zgodnie z danymi podanymi przez eksperta klinicznego. Takie same zużycie zasobów przyjęto zarówno w przypadku ramienia budezonidu + BSC jak i w przypadku samego ramienia BSC. Nie uwzględniono kosztu wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) ze względu na sposób ich finansowania (roczne stawki kapitałowe).

Tab. 2. Zużycie zasobów i koszt uwzględniony w ramach monitorowania leczenia.

Rodzaj	Aktywna choroba		Remisja		Źródło danych na temat kosztu
	Zużycie na cykl	Odsetek pacjentów	Zużycie na cykl	Odsetek pacjentów	
Badania laboratoryjne					
Poziom eozynofilów	■	■	■	■	W ramach wizyty POZ lub u gastroenterologa (w ramach morfologii) – brak dodatkowego kosztu
Poziom białka kationowego eozynofilów (ECP)	■	■	■	■	Badanie nier refundowane – koszt 160,00 zł
Wizyty u specjalistów					
Wizyta u dietetyka	■	■	■	■	W ramach wizyty AOS: W11 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu – ■ zł
Wizyta u otolaryngologa	■	■	■	■	
Pierwsza wizyta u gastroenterologa	■	■	■	■	
Kolejne wizyty u gastroenterologa	■	■	■	■	
Inne elementy					
Hospitalizacja pacjenta na oddziale gastroenterologicznym	■	■	■	■	W ramach JGP F07E choroby przełyku >65 r.ż. i F07F choroby przełyku <66 r.ż. Średnia wartość hospitalizacji: ■
Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopsji	■	■	■	■	W ramach JGP F04 diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego. Wartość hospitalizacji: ■
Koszt monitorowania/cykl łącznie (PLN)					
Perspektywa NFZ	■		■		Oszacowania wnioskodawcy
Perspektywa wspólna	■		■		

Skróty: AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna, JGP – jednorodne grupy pacjentów, POZ – podstawowa opieka zdrowotna

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Uwzględniono koszty leków przeciwgrzybiczych, tj. flukonazol i itraconazol. Nie uwzględniono wskazanych do stosowania w ciężkich zakażeniach grzybiczych i refundowanych w Polsce worykonazolu i posakonazolu. Dawkowanie oraz czas trwania terapii przeciwgrzybiczej przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystykach produktów zawierających flukonazol lub itraconazol.

W leczeniu GERD w Polsce refundowane są inhibitory pompy protonowej. Dawkowanie oraz czas trwania terapii przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystykach produktów IPP.

Tabela 25. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w modelu

Koszt	Średni koszt terapii [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Leczenie infekcji i zakażeń pasożytniczych	■	■
Leczenie zdarzeń żołądkowo-jelitowych	■	■

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BUD	BSC	BUD	BSC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted]

W związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) w ramach której testowano dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych, parametry dotyczące skuteczności leczenia, horyzont czasowy i wartości użyteczności.

² 166 758 zł/QALY

[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W analizie probabilistycznej (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne (1000 iteracji) symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

[Redacted text block]

[Redacted content]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Jednocześnie należy mieć na uwadze, że uwzględnione w AKL badania, które stanowiły źródło danych o skuteczności leku Jorveza w ramach AE, obejmowały wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu IPP.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Wnioskodawca nie przedstawił porównania ze steroidami miejscowymi. Obecnie dostępne preparaty zarejestrowane są we wskazaniach pulmonologicznych, jednak zgodnie z opinią prof. Edera stosowane są u 5% pacjentów.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach analizy podstawowej przyjęto 5-letni horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie 40-letniego horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona za pomocą techniki użyteczności kosztów w 5-letnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markova obejmujący 9 stanów zdrowia. Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej porównywano z najlepszą terapią wspomagającą obejmującą stosowanie inhibitorów pompy protonowej i postępowanie dietetyczne.

Zgodnie z opiniami ekspertów IPP są obecnie najczęściej stosowanym leczeniem u pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku. Leczenie to ma charakter objawowy. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, u pacjentów z EoE zalecane jest również stosowanie miejscowych kortykosteroidów (dostępne dane dotyczą stosowania budezonidu i flutykazonu w postaci preparatów do inhalacji, które są polykane lub które są otwierane i używane do przygotowania indywidualnie opracowanych zawiesin). Oprócz leku Jorveza w Polsce nie są zarejestrowane kortykosteroidy do stosowania miejscowego w EoE. Z otrzymanej opinii eksperta, prof. Piotra Edera wynika, że pomimo braku rejestracji w EoE, leki te są stosowane obecnie u 5% pacjentów. Również w rekomendacjach zagranicznych dla leku Jorveza (SMC 2020, HAS 2020, CADTH 2020, CADTH 2021 ZIN 2018, NICE 2021) podkreślano, że stosowane off-label glikokortykosteroidy (głównie flutykazon), stanowią alternatywę terapeutyczną dla leku Jorveza. W opinii analityków, wnioskodawca jako potencjalne komparatory powinien uwzględnić również miejscowe kortykosteroidy (budezonid i flutykazon) w postaci płynnej lub wziewnej. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że ze względu na brak refundacji i brak rejestracji GKS miejscowych w EoE ich zastosowanie we wnioskowanym wskazaniu jest trudne do jednoznacznego zweryfikowania.

Przeprowadzone przez analityków Agencji pogładowe porównanie kosztów stosowania budezonidu w wysokich dawkach w postaci wziewnej (przyjmując dawkowanie podane w wytycznych UEG 2017 2-4 mg BUD dziennie) oraz leku Jorveza wykazało,

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Główne ograniczenie analizy obejmuje rozbieżność populacji uwzględnionej w badaniach włączonych do AKL ze wskazaniem wnioskowanym. We włączonych do AKL badaniach, które stanowiły źródło danych o skuteczności

leku Jorveza w ramach AE, uczestniczyli wyłącznie pacjenci po niepowodzeniu IPP. Należy również podkreślić, że we włączonych do AKL badaniach, niezależnie od ramienia, pacjenci mogli stosować IPP jako leczenie dodatkowe. W badaniu EOS-1 IPP stosowało 11,4% pacjentów oraz 18% w badaniu EOS-2. Stosowanie ograniczeń dietetycznych oraz innych terapii było zabronione, co stanowi różnicę w przyjętym przez wnioskodawcę składzie BSC w modelu ekonomicznym, a badaniach klinicznych.

Nie istnieją zatem dowody na skuteczność leku Jorveza w populacji pacjentów, u których nie stosowano uprzednio IPP, co było również podkreślane w zagranicznych rekomendacjach refundacyjnych (SMC 2020, HAS 2020, CADTH 2020, CADTH 2021). Jedynie w NICE 2021 uznano, że ograniczanie populacji docelowej do pacjentów po niepowodzeniu IPP nie jest zasadne i mogłoby prowadzić do opóźnienia rozpoczęcia leczenia. W rekomendacji NICE 2021 podkreślono również, że duża część pacjentów stosuje IPP przed postawieniem diagnozy EoE, a zatem wyniki badań klinicznych odpowiadają praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy mają przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia, a także parametry dotyczące skuteczności leczenia. Ze względu na brak danych dla EoE, w modelu przyjęto użyteczności dla choroby refluksowej przełyku, co jest założeniem niepewnym. GERD i EoE są to dwie różne jednostki chorobowe, przy czym charakteryzują się podobnymi objawami, takimi jak zgaga, ból w klatce piersiowej czy trudności w polykaniu.

W badaniu EOS-1, pierwszorzędnym punktem końcowym było uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej po 6 tygodniach leczenia, które wyniosło 57,6%. W modelu uwzględniono dane dla 12 tygodnia leczenia (), które pochodzą z przedłużonej fazy badania, która charakteryzuje się niższą wiarygodnością ze względu na niewielką populację uczestniczącą w tej fazie (N=23), a także ze względu na brak zaślepienia. Z obliczeń w modelu uwzględniających korektę połowy cyklu wynika, że po pierwszej połowie cyklu (6 tygodni) w stanie remisji przebywa około 42,4% pacjentów. Można zatem uznać, że uwzględnienie w modelu danych dla 12 tygodnia jest podejściem konserwatywnym.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- Podstawienie zerowych wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii);
- Zrównanie wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

Analizy Agencji zweryfikowały przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznych opublikowanych analiz ekonomicznych, wnioskodawca zidentyfikował jedną analizę ekonomiczną: CADTH 2020, w której oceniano budezonid stosowany w leczeniu indukcyjnym pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku.

W CADTH 2020 autorzy porównali budezonid vs brak leczenia (jako brak leczenia uwzględniono dane dla ramienia placebo z badania EOS-1 [Lucendo 2019]). W CADTH 2020 uwzględniono jedynie roczny horyzont analiz, w ramach niniejszej analizy w wariantach podstawowych uwzględniono 5-letni horyzont. W ramach analizy CADTH 2020 wykazano, że leczenie budezonidem jest droższe od braku leczenia, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Podobne wnioski przedstawiono również w ramach niniejszej analizy.

Wnioskodawca nie porównał założeń AE do innych opublikowanych analiz ekonomicznych wykonanych na potrzeby wydania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych, tj.: CADTH 2021, NICE 2021, SMC 2020.

W CADTH 2021 autorzy porównali budezonid vs brak leczenia w leczeniu podtrzymującym EoE w dożywnym (46 lat) horyzoncie czasowym. Porównanie wyników analizy wrażliwości w 40-letnim (najdłuższym możliwym do przetestowania w niniejszej analizie) horyzoncie czasowym wskazują, że wnioskodawca uzyskał w modelu wyższy inkrementalny wynik QALY =3,31 w porównaniu do 1,75 QALY (wariant wnioskodawcy) lub 0,24 QALY (po korekcie dokonanej przez analityków CADTH) w CADTH 2021. Należy mieć jednak na uwadze, że polski model uwzględnia zarówno leczenie indukcyjne jak i podtrzymujące, co może tłumaczyć wyższy zysk zdrowotny. Warto jednocześnie zwrócić uwagę, że wskazany w CADTH 2021 roczny koszt terapii podtrzymującej dla płatnika

w Kanadzie wynosi 3 413 CAD na pacjenta, co w przeliczeniu³ wynosi 11 547 PLN.

W NICE 2021 oceniano wyłącznie leczenie indukcyjne lekiem Jorveza. Testowano 1, 2, 3 i 5-letni horyzont czasowy. Przyjęto podobne jak w niniejszej analizie wartości użyteczności dla stanu remisji (0,93 w NICE 2021 i 0,92 w modelu polskim) i trochę wyższe niż w modelu polskim (0,70) wartości dla stanu aktywnej choroby (0,78 lub 0,86 w zależności od wariantu analizy).

W SMC 2020 w scenariuszu podstawowym przyjęto 40-letni horyzont czasowy i taką samą jak w Polsce wartość użyteczności w stanie aktywnej choroby (0,70). Obliczony w modelu zysk zdrowotny w ramieniu BUD wyniósł 16,12 QALY, a więc nieznacznie mniej niż przy założeniu 40-letniego horyzontu czasowego w analizie polskiej (17,02 QALY).

Zarówno w NICE 2021, jak i SMC 2020 budezonid porównywano ze stosowanym off-label flutykazonem i dietą eliminacyjną. Dodatkowo w NICE 2021 przeprowadzono porównanie z brakiem leczenia.

Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej. Jedyne zidentyfikowane badanie dotyczące efektywności praktycznej budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w populacji pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku – Lee 2020 zostało opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, a budezonid był w nim stosowany jedynie przez 12 tygodni.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie zidentyfikowano ograniczeń modelu, które wymagałyby przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W celu określenia opłacalności stosowania leku Jorveza (budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) w populacji dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku, wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania z BSC.

W związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Główne ograniczenie analizy obejmuje rozbieżność populacji uwzględnionej w badaniach włączonych do AKL (stanowiących źródło danych o skuteczności leku Jorveza w ramach AE) ze wskazaniem wnioskowanym. Ponadto w opinii analityków, wnioskodawca jako potencjalne komparatory powinien uwzględnić również miejscowe kortykosteroidy (budezonid i flutykazon) w postaci płynnej lub wziewnej, choć ze względu na brak

³ Po kursie NBP z dnia 15.03.2022 obowiązującym od dnia 16.03.2022, który wynosi 3,3833 zł (źródło: <https://www.nbp.pl/kursy/kursyc.html>)

refundacji i brak rejestracji GKS miejscowych w EoE ich zastosowanie we wnioskowanym wskazaniu jest trudne do jednoznacznego zweryfikowania. Z opinii eksperta, prof. Piotra Edera wynika, że pomimo braku rejestracji w EoE, leki te są stosowane obecnie u 5% pacjentów.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Jorveza (budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku (EoE).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Wnioskodawca nie zdecydował się przedstawić wyników z perspektywy wspólnej, uzasadniając to znikomymi różnicami między wynikami analizy z obu perspektyw.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (marzec 2022 - marzec 2024).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Jorveza dla dorosłych chorych z EoE, którzy dalej stosują jedynie najlepszą technologię wspomagającą (BSC), czyli dietę eliminacyjną oraz inhibitory pompy protonowej (IPP);
- nowy, który zakłada refundację apteczną produktu leczniczego Jorveza [redacted] w rozważanej populacji docelowej.

Wnioskodawca przyjął, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w praktyce klinicznej nie wszyscy pacjenci z rozpoznaniem EoE zostaną objęci leczeniem wnioskowanym lekiem. Wobec braku wiarygodnych danych dla analizowanego wskazania założono, że odsetek pacjentów leczonych lekiem Jorveza będzie zbliżony do odsetka pacjentów leczonych glikokortykosteroidami z astmą oskrzelową. Wg wnioskodawcy astma, podobnie jak EoE należy do grupy chorób zapalnych i jest chorobą, w której na każdym etapie leczenia zalecane jest leczenie przeciwzapalne (glikokortykosteroidy wziewne).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował na podstawie danych literaturowych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności eozynofilowego zapalenia przełyku. Ponieważ nie zidentyfikowano badań, dotyczących chorych w Polsce, wykorzystano dane epidemiologiczne dotyczące pacjentów z Europy.

Wnioskodawca zidentyfikował przegląd Navarro 2019 dotyczący rozpowszechnienia i zapadalności na EoE na świecie. Z przeglądu wybrano badania, które dotyczyły pacjentów z Europy, a następnie odrzucono te, które dotyczyły jedynie populacji pediatrycznej. W analizie postanowiono uwzględnić badania: Arias 2018/2013, MolinalInfante 2018, Griens 2015 + Straumann 2005 oraz Dellon 2015. [redacted]

Raportowane dane z tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Rozpowszechnienie EoE w badaniach zidentyfikowanych przez wnioskodawcę

Badanie	Kraj	Odsetek dorosłych pacjentów	Rozpowszechnienie EoE w 2021 (na 100 000 osób)
Arias 2018, Arias 2013	Hiszpania	100%	■
Molina-Infante 2018	Hiszpania	100%	■
Dellon 2015	Dania	90%	■
Giriens 2015, Straumann 2005	Szwajcaria	93%	■

Biorąc pod uwagę, że dane z badań dotyczących pacjentów z Hiszpanii odstają od danych przedstawionych w badaniach z Danii i Szwajcarii, wnioskodawca zdecydował się nie brać pod uwagę badań Arias 2013/2018 oraz Molina-Infante 2018, uzasadniając to dużym odchyleniem od danych ze wszystkich badań uwzględnionych w przeglądzie Navarro 2019.

Zatem rozpowszechnienie pacjentów z EoE wnioskodawca przyjął na podstawie danych raportowanych w badaniach Dellon 2015 i Giriens 2015/Straumann 2005. Dodatkowo wykorzystano dane przedstawione w raporcie dotyczącym wnioskowanego leku ocenianego pod kątem wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (AOTMiT Jorveza 2021), gdzie rozpowszechnienie EoE przyjęto wg danych EMA (EPAR Jorveza) na poziomie 48 przypadków na 100 000 osób. Jako wartość przyjętą do dalszych oszacowań w analizie podstawowej przyjęto medianę tych trzech wyników, natomiast 1. oraz 3. kwartył wykorzystano odpowiednio w wariancie minimalnym oraz maksymalnym AWB.

Tabela 29. Rozpowszechnienie EoE — dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Wariant analizy	Rozpowszechnienie EoE w 2021 (na 100 000 osób)
Podstawowy	■
Minimalny	■
Maksymalny	■

Następnie dane te odniesiono do liczby mieszkańców Polski w 2020 roku (uwzględniono ludność Polski w wieku >18 lat wg danych GUS 2020), tj. 30 957 915 osób. Zatem liczebność populacji pacjentów z EoE w Polsce u których możliwe byłoby zastosowanie wnioskowanej terapii lekiem Jorveza oszacowano na 14 860 osób (min. 9 571 - max. 17 640). Szacunki te wnioskodawca skonsultował z ekspertem klinicznym.

Na podstawie badań Arias 2018, Arias 2013, Molina-Infante 2018, Griens 2015, Straumann 2005 oraz Dellon 2015 oszacowano średni roczny przyrost nowych przypadków EoE (■), aby ustalić liczbę pacjentów w kolejnych latach analizy.

Aby oszacować ilu pacjentów z rozpoznaniem EoE zostanie objętych leczeniem wnioskowanym lekiem, wnioskodawca przyjął założenie, że rozkład leczenia będzie analogiczny jak w przypadku innej choroby, która należy do grupy chorób zapalnych - astmy oskrzelowej. Zgodnie z danymi NFZ dotyczącymi leczenia astmy oraz informacjami przedstawionymi w wytycznych GINA 2021, w modelu AWB przyjęto, że:

- wśród wszystkich pacjentów z EoE 32% zostanie objętych leczeniem;
- wśród pacjentów objętych leczeniem, 77% będzie stosować glikokortykosteroidy (100% będzie stosowało lek Jorveza jako jedyny zarejestrowany na rynku) zarówno w I jak i II roku analizy.

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, przedstawiono w tabeli poniżej. W II roku analizy uwzględniono jedynie nowo kwalifikujących się pacjentów z EoE.

Tabela 30. Szacunki populacji docelowej (wg AWB wnioskodawcy)

Wariant analizy	I rok	II rok
Podstawowy	■	■
Minimalny	■	■
Maksymalny	■	■

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty tożsame do analizy ekonomicznej, tj:

- koszt wnioskowanego leku (budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej);

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia populacyjne wnioskodawcy zostały oparte na danych epidemiologicznych oraz konsultacjach z ekspertem klinicznym.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił 2-letni horyzont czasowy (marzec 2022 - marzec 2024), który w opinii analityków Agencji nie jest realny ze względu na długość trwania procesu refundacyjnego. [redacted] zasadnym jest przyjęcie horyzontu czasowego analizy rozpoczynającego się w 2023 roku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przyjął, że odsetek pacjentów leczonych lekiem Jorveza będzie zbliżony do odsetka pacjentów leczonych gl kokortykosteroidami z astmą oskrzelową, co wg analityków Agencji jest założeniem wysoce niepewnym, w związku z czym parametr ten powinien być testowany w ramach analizy wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Ze względu na brak refundowanych terapii we wnioskowanym wskazaniu nie zwracano się z prośbą o dane do Narodowego Funduszu Zdrowia.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Określona we wniosku refundacyjnym łączna dwuletnia wiekość dostaw wystarcza na zaspokojenie popytu oszacowanego w AWB w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, natomiast nie wystarcza na pokrycie zapotrzebowania w wariantcie maksymalnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Wnioskodawca przeprowadził jedynie obliczenia wariantu minimalnego i maksymalnego, w którym testowano założenia populacyjne.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Wnioskodawca wypunktował następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- *Niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia EoE w Europie. Nie zidentyfikowano specyficznych danych dla pacjentów z Polski. W opracowaniu wtórnym Navarro 2019, raportowano zróżnicowane dane dotyczące rozpowszechnienia EoE. W celu ujednoczenia uwzględnionych danych, z analizy wykluczono badania o skrajnych wartościach. W celu potwierdzenia wybranych danych odniesiono się do opracowania AOTMiT, w którym oceniano produkt leczniczy Jorveza® we wnioskowanym wskazaniu. Populacja docelowa oszacowana w ramach niniejszej analizy była zbliżona do tej oszacowanej w raporcie AOTMiT. Ponadto liczebność oszacowanej populacji została zweryfikowana przez eksperta klinicznego, który potwierdził, że wartości uwzględnione w analizie są prawdopodobne.*

Komentarz analityków Agencji: Przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące populacji docelowej budzą wątpliwości. Wnioskodawca zdecydował się nie uwzględniać badań dotyczących rozpowszechnienia EoE przeprowadzonych wśród pacjentów hiszpańskich, których wyniki odstawały od wyników pozostałych badań włączonych do przeglądu Navarro 2019. Należy zwrócić uwagę, że odrzucone badania, jako jedyne, dotyczyły wyłącznie pacjentów dorosłych (we włączonych do analizy badaniach 7-10% stanowiła populacja pediatryczna) oraz zawierały nowsze dane (z 2016-2017 roku wobec danych z 2012-2013 roku, które uwzględniono w AWB). W związku z powyższym, wg analityków Agencji, przyjęte przez wnioskodawcę parametry dotyczące rozpowszechnienia EoE powinny być przetestowane w szerszym, niż założono w AWB, zakresie.

- *Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. W przypadku wszystkich analizowanych wariantów, przyjęto założenie, że wnioskowana technologia od pierwszego roku przejmie 77% rynku, dane ustalone na podstawie udziału glikokortykosteroidów w rynku leków stosowanych w leczeniu astmy. Brakuje przykładów leków zarejestrowanych oraz refundowanych w leczeniu EoE, które umożliwiłyby weryfikację założeń przyjętych dla budezonidu.*

Komentarz analityków Agencji: Przyjęte przez wnioskodawcę założenie, że odsetek pacjentów leczonych lekiem Jorveza będzie zbliżony do odsetka pacjentów leczonych glikokortykosteroidami z astmą oskrzelową, charakteryzuje się na tyle dużą niepewnością, że parametr ten również powinien być testowany w ramach analizy wrażliwości. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci z astmą oskrzelową mogą skorzystać z innych refundowanych opcji terapeutycznych, podczas gdy Jorveza będzie jedynym refundowanym lekiem we wnioskowanym wskazaniu. W ramach obliczeń własnych (rozdz. 6.3.3) analitycy Agencji oszacowali wzrost kosztów płatnika publicznego w scenariuszu zakładającym 100% przejęcie rynku GKS stosowanych w EoE przez wnioskowany lek.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił 2-letni horyzont czasowy rozpoczynający się od marca 2022 roku. W związku z faktem, iż wejście do refundacji leku Jorveza w tym terminie nie jest realne, analitycy Agencji zwrócili się do wnioskodawcy w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych o skorygowanie uwzględnionego horyzontu analizy. Wnioskodawca odmówił stwierdzając, iż w jego opinii przesunięcie o 2 lub 4 miesiące nie wpływa istotnie na wiarygodność wyników. Wg analityków Agencji zasadnym byłoby przesunięcie horyzontu AWB na lata 2023-2024, [redacted]
- W AWB wnioskodawca nie uwzględnił kosztów stosowania technologii opcjonalnych (BSC), ponieważ nie są one refundowane w ramach NFZ.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził jedynie analizę scenariuszy skrajnych, w których założono mniejszą o 36% (wariant minimalny) lub większą o 19% (wariant maksymalny) populację pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Analiza wrażliwości wnioskodawcy - wariant min. - maks.

Wariant	Wydatki inkrementalne NFZ [zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy		
Minimalny		
Maksymalny		

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca w AWB przyjął, że odsetek pacjentów leczonych lekiem Jorveza będzie zbliżony do odsetka pacjentów leczonych glikokortykosteroidami z astmą oskrzelową. Przyjęto, że wnioskowany lek będzie stosowany u 77% pacjentów, którzy będą poddani leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku. Ponieważ wg analityków Agencji przyjęta wartość jest założeniem wysoce niepewnym, przeprowadzono obliczenia własne scenariusza, w którym zarówno w I jak i II roku analizy 100% pacjentów z EoE którzy zostali poddani leczeniu, stosuje lek Jorveza.

Wyniki alternatywnego scenariusza wskazują, że w przypadku gdy 100% leczonych pacjentów z EoE stosowałoby lek Jorveza

Tabela 35. Obliczenia własne AOTMiT - 100% udział leku Jorveza

Wariant	Wydatki inkrementalne NFZ [zł]	
	I rok	II rok
77% udział leku Jorveza (podstawowy)		
100% udział leku Jorveza		

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Jorveza we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że

W opinii analityków głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność założeń populacyjnych. Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących liczebności chorych na eozynofilowe zapalenie przetyku w Polsce, wnioskodawca oparł analizę na danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów z Europy. Uzasadnienie przyjęcia tych danych budzi wątpliwości Agencji, które szerzej opisano w rozdz. 6.3.1.

Dodatkowo, wg analityków, zasadnym byłoby przesunięcie horyzontu AWB na lata 2023-2024 ze względu na realną długość trwania procesu refundacyjnego, co

Zdaniem analityków założenia populacyjne nie są testowane w wystarczającym zakresie w ramach analizy wrażliwości, a brak innych refundowanych opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu może spowodować wyższy, niż zakłada wnioskodawca, udział leku Jorveza w rynku. W związku z czym przeprowadzono obliczenia własne scenariusza, w którym zarówno w I jak i II roku analizy 100% pacjentów z EoE którzy zostali poddani leczeniu, stosuje lek Jorveza. Wyniki wskazują, że

Również ankietowany przez AOTMiT ekspert kliniczny, prof. Piotr Eder, zwrócił uwagę, że dane na temat rozpowszechniania EoE mogą być niedoszacowane z uwagi na słabą wiedzę lekarzy na temat tej choroby oraz trudności w jej diagnozowaniu.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników substancji czynnych:

- dazatynib (Sprycel, grupa limitowa 1059.0, Dazatynib);
- ekulizumab (Soliris, grupa limitowa 1171.0, Ekulizumab);
- paliwizumab (Synagis, grupa limitowa 1073.0, Palivizumab).

Leki te są finansowane w ramach programów lekowych, w związku z czym wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. Wnioskodawca założył, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

W wyniku zastosowania przedstawionego w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 45,6 mln PLN na rok,

Tabela 36. Wyniki analizy racjonalizacyjnej (PLN)

Wariant analizy	I rok analizy [zł]	II rok analizy [zł]
Stan aktualny	182 437 278	182 437 278
Stan po wprowadzeniu proponowanego rozwiązania	136 827 958	136 827 958
Suma rocznych oszczędności w ramach zaproponowanego rozwiązania	45 609 319	45 609 319

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Jorveza (budezonid) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie przełyku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.02.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Jorveza” oraz „budesonide”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych: 2 rekomendacje pozytywne (brytyjska NICE 2021 oraz holenderska ZIN 2018), 3 rekomendacje pozytywne warunkowe (kanadyjska CADTH 2021, francuska HAS 2020 i szkocka SMC 2020) oraz 1 negatywną (australijska PBAC 2021).

We wszystkich rekomendacjach zwracano uwagę, że obecnie stosowane opcje leczenia są skuteczne jedynie u części pacjentów (inhibitory pompy protonowej) lub przysparzają im problemów związanych ze stosowaniem off-label (miejscowe kortykosteroidy w inhalatorach lub w postaci lepkiej zawiesiny). Autorzy rekomendacji podkreślali korzyści kliniczne budezonidu stosowanego w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do placebo, ale jednocześnie zaznaczali brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności tego leku oraz brak bezpośredniego porównania ze steroidami miejscowymi dotychczas stosowanymi off-label.

Jedynie w rekomendacji ZIN 2018 zawarto wniosek, że miejscowe kortykosteroidy są równie skuteczne w wywoływaniu remisji histologicznej co terapia budezonidem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, a działania niepożądane tych środków nie różnią się zasadniczo od siebie.

Rekomendacje warunkowe zawężyły zalecenie leku jedynie do pacjentów po nieskutecznym leczeniu inhibitorami pompy protonowej. Dodatkowo w rekomendacji kanadyjskiej agencji CADTH z 2021 roku warunkiem zalecenia było m. in. obniżenie ceny leku oraz ustąpienie objawów choroby po przyjęciu leczenia indukcyjnego budezonidem.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Jorveza (budezonid)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 (Wlk. Brytania)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komitet NICE rekomenduje stosowanie budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODT) jako opcji w indukcji remisji eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komitet nie był w stanie wydać zaleceń dotyczących leczenia podtrzymującego, ponieważ lek w momencie rozpoczęcia oceny był dopuszczony wyłącznie do indukcji remisji i dowody przedstawione przez firmę dotyczą takiej właśnie terapii (leczenie do 12 tygodni).</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że budezonid ODT łagodzi objawy eozynofilowego zapalenia przełyku w porównaniu z placebo. Nie ma bezpośrednich dowodów na porównanie budezonidu ODT z flutykazonem lub dietą eliminacyjną 6 pokarmów, a wyniki pośredniego porównania z tymi metodami leczenia są bardzo niepewne. Szacunki odnośnie opłacalności kosztowej są również bardzo niepewne, jednak najprawdopodobniej mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za efektywne kosztowo.</p> <p>Autorzy rekomendacji wskazali, że inhibitory pompy protonowej (IPP) nie są skuteczne w przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku u większości osób, natomiast kortykosteroidy miejscowe są skuteczne, jeśli są stosowane prawidłowo. Jednak dawkowanie i dostarczanie niezarejestrowanych (off-label) kortykosteroidów jest trudne i nieprecyzyjne, ponieważ obejmuje polykanie preparatów pierwotnie przeznaczonych do inhalacji. Diety</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	specjalistyczne mogą być drogie, więc dla wielu osób z tą chorobą nie są one dostępne. W związku z tym Komitet stwierdził, że istnieje niezaspokojona potrzeba skutecznego leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku.
PBAC 2021 (Australia)	<u>Rekomendacja negatywna</u> Komitet PBAC nie rekomenduje stosowania budezonidu w tabletkach ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE). <u>Uzasadnienie:</u> Komitet PBAC uznał, że twierdzenie o wyższości klinicznej wnioskowanej terapii w porównaniu z placebo zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym jest dobrze poparte dowodami. Jednak PBAC uznał, że stosowanie budezonidu w leczeniu podtrzymującym (po 12 tygodniach fazy indukcyjnej) nie było zgodne z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania leku zatwierdzonymi przez TGA. PBAC uznał, że opłacalność samej terapii indukcyjnej jest niepewna, a wartość inkrementalnego współczynnika opłacalności (ICER), zarówno dla terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej jest wysoka i obciążona niepewnością w odniesieniu do zaproponowanej ceny leku.
CADTH 2021 (Kanada)	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> Komitet CADTH zaleca refundację budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE) u dorosłych pacjentów pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona kliniczno-patologicznie diagnoza EoE zgodnie z ustalonymi kryteriami diagnostycznymi; <ul style="list-style-type: none"> ○ 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); ○ szczytowa wartość eozynofili ≥ 15 w co najmniej jednym polu dużej mocy (HPF); (powiększenie: 400x) stwierdzone patologicznie w drodze endoskopii; ○ brak dowodów na jakiegokolwiek klinicznie oczywiste przyczyny objawów pacjenta inne niż EoE; • ustąpienie objawów (dysfagia i ból w czasie przełykania) po otrzymaniu terapii indukcyjnej za pomocą budezonidu. • niepowodzenie terapii IPP przed włączeniem terapii indukcyjnej za pomocą budezonidu (niepowodzenie terapii IPP definiuje się jako objawy oporności po co najmniej 4 tygodniach terapii IPP w standardowej dawce) • redukcja ceny; • odpowiedź na leczenie powinna być oceniona po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii podtrzymującej oraz po każdym następnym 12 miesiącach; • budezonidu nie należy stosować w połączeniu z innymi kortykosteroidami stosowanymi w leczeniu EoE. <u>Uzasadnienie:</u> Kliniczna wyższość ocenianej terapii nad placebo została wykazana w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy, u dorosłych pacjentów z EoE, opornych na leczenie inhibitorem pompy protonowej. Kosztowa efektywność leku jest wysoce niepewna z powodu niewystarczających długoterminowych danych klinicznych. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wzrośnie w przypadku rekomendowanej obniżki ceny leku.
HAS 2020 (Francja)	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> Komitet HAS rekomenduje stosowanie budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODT) jako opcji w indukcji remisji eozynofilowego zapalenia przełyku tylko u dorosłych pacjentów nieodpowiadających na leczenie inhibitorami pompy protonowej (IPP) . U pacjentów odpowiadających na IPP terapia nie jest zalecana. <u>Uzasadnienie:</u> W uzasadnieniu wskazano na korzyść kliniczną wnioskowanej terapii w porównaniu do placebo oraz zadowalający profil bezpieczeństwa, ale jednocześnie brak długoterminowych danych klinicznych i bezpieczeństwa. Podkreślono również, że korzyść ze stosowania leku jest wysoka jedynie u pacjentów nie odpowiadających na IPP.
SMC 2020 (Szkocja)	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> Komitet SMC zaleca stosowanie leku Jorveza (budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE) u dorosłych pacjentów (>18 lat). Rekomendacja jest ograniczona do pacjentów nieodpowiadających na leczenie inhibitorami pompy protonowej (IPP) . <u>Uzasadnienie:</u> Obecnie nie ma opcji terapeutycznych dla pacjentów z EoE. Część z nich stosuje (off-label) IPP oraz miejscowe kortykosteroidy (flutykazon i budezonid w postaci połkniętej dawki z inhalatora lub lepkiej zawiesiny) ale 25% pacjentów miało problemy z takim podaniem leku. Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej oferuje szybszą kontrolę objawów oraz ma szansę zapewnić lepszy compliance terapii i możliwość poprawy jakości życia osób z EoE.
ZIN 2018 (Holandia)	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Zorginstituut Nederland zaleca stosowanie budezonidu (Jorveza) w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE) u dorosłych pacjentów. Zalecana dawka leku to 2 mg dziennie.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p><u>Uzasadnienie:</u> U dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku, u których leczenie inhibitorami pompy protonowej nie było skuteczne lub było niewystarczająco tolerowane, wartość terapeutyczna budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest równoważna z lepkiem roztworem budezonidu i inhalacją flutykazonu. Te miejscowe kortykosteroidy są równie skuteczne w wywoływaniu remisji histologicznej, a działania niepożądane tych środków nie różnią się zasadniczo od siebie.</p>

Skróty: EoE - eozynofilowe zapalenie przełyku, IPP - inhibitory pompy protonowej, ODT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, HPF - pole dużej mocy, CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, HAS - Haute Autorite de Sante, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC - Scottish Medicines Consortium, TGA - Therapeutics Goods Administration

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania leku Jorveza 1 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy lek jest refundowany?*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Tabela 39. Warunki finansowania leku Jorveza 0,5 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy lek jest refundowany?*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			

Państwo	Czy lek jest refundowany?*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 13.01.2022 r., znak: PLR.4500.3594.2021.5.PTO, PLR.4500.3595.2021.5.PTO (data wpływu do AOTMiT 18.01.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Jorveza (budesonidum), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg, 90, tabl., kod GTIN: 04032717994439;
- Jorveza (budesonidum), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,5 mg, 90, tabl., kod GTIN: 04032717994446,

we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków: w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku.

Problem zdrowotny

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE) jest przewlekłą chorobą związaną z odpowiedzią immunologiczną przełyku, której towarzyszą zmiany histologiczne ściany przełyku z miejscowym naciekiem zapalnym, z dominacją eozynofilii oraz różnorodne, zależne od wieku i czasu trwania zapalenia, objawy kliniczne spowodowane dysfunkcją przełyku.

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest schorzeniem zaliczanym do chorób rzadkich. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale wyraźny szczyt ma u dorosłych w wieku 30-50 lat. W zależności od szerokości geograficznej zachorowalność na EoE wynosi od 3 do 13 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców/rok w Europie, USA i Kanadzie. Natomiast chorobowość waha się pomiędzy 40-56 przypadków na 100 000 mieszkańców w Europie i USA.

Nieleczone eozynofilowe zapalenie przełyku najczęściej prowadzi do występowania przewlekłych objawów chorobowych związanych z dysfunkcją przełyku spowodowaną zapaleniem, które może powodować przebudowę ściany przełyku, zwłóknienie, zwężenie i zaburzenie połykania. Leczenie przeciwzapalne eozynofilowego zapalenia przełyku może ograniczyć progresję choroby. EoE ma wpływ na jakość życia pacjentów poprzez negatywne oddziaływania psychologiczne na aktywność fizyczną i społeczną. Brak jest dowodów, że EoE jest stanem chorobowym, który może prowadzić do rozwoju nowotworu przełyku.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla wnioskowanej terapii wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które obecnie w Polsce sprowadza się do postępowania dietetycznego oraz stosowania poza zarejestrowanym wskazaniem inhibitorów pompy protonowej.

Nieuwzględnienie jako komparatorów miejscowych kortykosteroidów w postaci płynnej lub wziewnej wnioskodawca uzasadnił faktem, iż stosowanie kortykosteroidów we wskazaniach pozarejestacyjnych ma uzasadnienie jedynie jeśli w danym wskazaniu nie ma leku o udowodnionym bezpieczeństwie i/lub skuteczności oraz brak jest dostępnego w Polsce zarejestrowanego leku w tym wskazaniu. Wg wnioskodawcy warunki te nie są spełnione, gdyż w Polsce obecnie jest zarejestrowany i dostępny preparat Jorveza.

Wg eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, prof. Piotra Edera, miejscowe steroidy stosowane ze wskazań pulmonologicznych są obecnie stosowane u ok. 5% pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku.

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

Badania włączone do AKL dotyczą porównania wnioskowanej technologii jedynie z placebo.

Po 6 tyg. terapii indukcji remisji (badanie EOS-1) w grupie BOT, w porównaniu do PLC, wykazano IS większą poprawę jakości życia pacjentów mierzonej w skali SHS w zakresie funkcjonowania społecznego oraz obaw związanych z chorobą. Wykazano również IS większą poprawę jakości życia ocenianej w kwestionariuszu EoE-QoL-A, jedynie w zakresie wpływu na jedzenie/dietę. Natomiast po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję (badanie EOS-2) odnotowano IS większą poprawę jakości życia ocenianej w kwestionariuszu EoE-QoL-A 30-elementowym, w grupie BOT vs PLC.

Po 6 tyg. terapii w grupie stosującej BOT w porównaniu do PLC wykazano IS wyższy odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczno-histologiczną - 57,6% (oraz 84,7% po dodatkowych 6 tyg. terapii) vs. 0%. Odsetek

pacjentów utrzymujących remisję kliniczno-histologiczną po 48 tyg. wyniósł odpowiednio 73,5% i 75% w grupie BOT w zależności od przyjętego dawkowania (1 mg x 2/dobę i 0,5 mg x 2/dobę).

Po 6 tyg. indukcji remisji oraz po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję zarówno przy zastosowanej dawce BOT 1 mg x 2/dobę, jak i 0,5 mg x 2/dobę, w porównaniu do PLC, wykazano IS wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła remisja histologiczna, głęboka remisja histologiczna, brak objawów endoskopowych EoE, remisja kliniczna oraz całkowite ustąpienie objawów ocenione przez pacjenta.

Po 48 tyg. terapii podtrzymującej remisję nawrót histologiczny odnotowano odpowiednio u 10,3% i 13,2% pacjentów stosujących BOT w zależności od dawki, w porównaniu do 89,7% pacjentów stosujących PLC. Natomiast nawrót kliniczny stwierdzono odpowiednio u 7,4% i 10,3% pacjentów stosujących BOT w zależności od dawki oraz u 60,3 % pacjentów stosujących PLC, wykazano IS różnice między grupami.

W okresie obserwacji wynoszącym 48 tyg. odnotowano IS większe ryzyko w grupie BOT niezależnie od dawki w porównaniu do PLC wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do zaprzestania terapii oraz AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup tj. takich jak zdarzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje i zakażenia pasożytnicze oraz grzybica ogółem, w tym podejrzewana objawowa oraz histologicznie potwierdzona infekcja grzybicza (dot. jedynie dawki BOT 0,5 mg x 2/dobę).

Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma istotnymi ograniczeniami. Brak jest wyników dotyczących długotrwałego stosowania terapii BOT we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki badania EOS-2 dostępne są jedynie dla 48 tyg. terapii, wyniki z fazy otwartej, przedłużonej (do 96 tyg.) nie są aktualnie dostępne. Włączone badania (EOS-1 i EOS-2) dotyczą populacji węższej niż wnioskowana, uczestniczyli w nich pacjenci oporni na terapię inhibitorami pompy protonowej.

Ponadto wnioskodawca wśród komparatorów nie uwzględnił miejscowych GKS, które zgodnie z wytycznymi klinicznymi są rekomendowane u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu off-label. Aktualnie dostępne w Polsce są nierefundowane miejscowe GKS w postaci wziewnej lub płynnej, tj. budezonid i flutykazon. We włączonym do AKL wnioskodawcy opracowaniu wtórnym Rokkas 2021 odnaleźć można dane dotyczące porównania efektywności różnych terapii stosowanych w EoE. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że terapia BOT (1 mg x 2/dobę) wiąże się z IS większą skutecznością niż terapia flutykazonem, a także budezonidem w postaci zawiesiny doustnej. Zgodnie z rankingiem SUCRA terapia BOT w dawce 1 mg x 2/dobę charakteryzuje się najwyższą skutecznością (SUCRA=0,91) spośród ocenianych interwencji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Główne ograniczenie analizy obejmuje rozbieżność populacji uwzględnionej w badaniach włączonych do AKL (stanowiących źródło danych o skuteczności leku Jorveza w ramach AE) ze wskazaniem wnioskowanym. Ponadto w opinii analityków, wnioskodawca jako potencjalne komparatory powinien uwzględnić również miejscowe kortykosteroidy (budezonid i flutykazon) w postaci płynnej lub wziewnej, choć ze względu na brak refundacji i brak rejestracji GKS miejscowych w EoE ich zastosowanie we wnioskowanym wskazaniu jest trudne do jednoznacznego zweryfikowania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Jorveza we wnioskowanym wskazaniu, wydatki płatnika publicznego

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność założeń populacyjnych, które ze względu na brak dostępnych danych dotyczących liczebności chorych na EoE w Polsce oparto na danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów z Europy. Ankietowany przez AOTMiT ekspert kliniczny, prof. Piotr Eder, zwrócił uwagę, że dane na temat rozpowszechniania EoE mogą być niedoszacowane z uwagi na słabą wiedzę lekarzy na temat tej choroby oraz trudności w jej diagnozowaniu. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne scenariusza, w którym zarówno w I jak i II roku analizy 100% pacjentów z EoE którzy zostali poddani leczeniu, stosuje lek Jorveza. Wyniki wskazują, że

Wg analityków Agencji, zasadnym byłoby również przesunięcie horyzontu AWB na lata 2023-2024 ze względu na realną długość trwania procesu refundacyjnego,

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych: 2 rekomendacje pozytywne (brytyjska NICE 2021 oraz holenderska ZIN 2018), 3 rekomendacje pozytywne warunkowe (kanadyjska CADTH 2021, francuska HAS 2020 i szkocka SMC 2020) oraz 1 negatywną (australijaska PBAC 2021).

W wszystkich rekomendacjach zwracano uwagę, że obecnie stosowane opcje leczenia są skuteczne jedynie u części pacjentów (inhibitory pompy protonowej) lub przysparzają im problemów związanych ze stosowaniem off-label (miejscowe kortykosteroidy w inhalatorach lub w postaci lepkiej zawiesiny). Autorzy rekomendacji podkreślali korzyści kliniczne budezonidu stosowanego w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do placebo, ale jednocześnie zaznaczali brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności tego leku oraz brak bezpośredniego porównania ze steroidami miejscowymi dotychczas stosowanymi off-label.

Rekomendacje warunkowe zawężyły zalecenie leku jedynie do pacjentów po nieskutecznym leczeniu inhibitorami pompy protonowej. Dodatkowo w rekomendacji kanadyjskiej agencji CADTH z 2021 roku warunkiem zalecenia było m. in. obniżenie ceny leku oraz ustąpienie objawów choroby po przyjęciu leczenia indukcyjnego budezonidem.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	-	-
<p>a. Przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych nie było aktualne na dzień złożenia wniosku (pominięto dokument PBAC z 15.07.2021).</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>b. Zgodnie z § 1 Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r. (Dz. U. z 2021 r., poz. 1690) od dnia 1 stycznia 2022 r. ustala się minimalne wynagrodzenie za pracę w wysokości 3010 zł. Nową wysokość minimalnego wynagrodzenia należy uwzględnić przy określaniu poziomu odpłatności leku Jorveza.</p>	TAK	Uzupełniono częściowo. Uwzględnienie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2022 r. nie wpływa na zmianę poziomu odpłatności.
<p>2. Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Zgodnie z wytycznymi praktyki 2 klinicznej, u pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku (EoE) rekomendowane jest stosowanie miejscowych kortykosteroidów. Z informacji przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego (APD) również wynika, że obecnie pacjenci stosują we wskazaniach pozarejestrowanych nierefundowane kortkosteroidy miejscowe tj. budezonid i flutykazon, w postaci płynnej lub wziewnej. Zasadne jest zatem uwzględnienie ich w analizie jako technologii opcjonalnych. Zasadność przeprowadzenia takich porównań oraz odniesienia się do ich wyników podkreślono także w odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych dot. wnioskowanej technologii lekowej Jorveza: NICE 2021, SMC 2020, HAS 2020, ZN 2018.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 1 pkt 1-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	Nie uzupełniono. Wg wnioskodawcy preparatów budezonidu i flutykazonu w postaci płynnej lub wziewnej nie można uznać jako potencjalnych technologii opcjonalnych.
<p>II. w ramach Analizy Klinicznej (AKL):</p> <p>1. Nie przedstawiono analiz dla części wnioskowanej populacji (§ 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Należy podkreślić, iż do włączonych w AKL badań kwalifikowali się jedynie pacjenci oporni na leczenie IPP, przez co brak jest danych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z komparatorem w populacji pacjentów wcześniej niestosujących IPP, która również stanowi populację wnioskowaną. Zgodnie ze schematem PICO populację docelową stanowią „dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z eozynofilowym zapaleniem przełyku”.</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, że dowody kliniczne pochodzące z badań RCT dla populacji wcześniej niestosującej inhibitorów pompy protonowej nie są dostępne, a leczenie to nie jest leczeniem przyczynowym w terapii eozynofilowego zapalenia przełyku.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>II. w ramach Analizy Ekonomicznej (AE):</p> <p>1. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Niektóre wyniki analizy (koszty wnioskowanego leku, monitorowania i ICUR) przedstawione w analizach papierowych różnią się od wyników z modelu elektronicznego.</p>	TAK	Wyjaśniono
<p>III. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):</p> <p>1. AWB nie zawiera wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przedstawione oszacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku bazują na odsetkach pacjentów leczonych ogółem, oraz leczonych glikokortykosteroidami, w ramach innej jednostki chorobowej (astma). W związku z niepewnością przyjętych danych wg analityków należałoby przeprowadzić analizę wrażliwości, w której można przetestować alternatywny sposób oszacowania populacji bądź różne wartości przyjętych odsetków. Dodatkowo zakres populacji docelowej przyjęty w testowanych scenariuszach min-max jest zbyt mały biorąc pod uwagę odnalezienie danych dotyczących rozpowszechniania eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE), które znacznie wykraczają poza przyjęty maksymalny zakres populacji.</p>	NIE	Nie uzupełniono.
<p>2. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy przyjęto, iż refundacja technologii wnioskowanych rozpocznie się od marca 2022 r., co nie jest realne ze względu na etap toczącego się procesu refundacyjnego. Założenie to powoduje niedoszacowanie rzeczywistej liczebności populacji docelowej oraz kosztów dla budżetu NFZ w przypadku późniejszego niż założono terminu objęcia refundacją technologii wnioskowanej. Dlatego zasadnym jest przyjęcie horyzontu czasowego analizy rozpoczynającego się w późniejszym terminie.</p>	NIE	Nie uzupełniono. W opinii wnioskodawcy przesunięcie horyzontu czasowego analizy o 2 lub 4 miesiące nie wpływa istotnie na wiarygodność wyników.
<p>3. Pomimo tego, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie nie wykazano wyższej skuteczności budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej nad innymi postaciami glikokortykosteroidów o działaniu miejscowym, a więc nie wykazano spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy. Nie jest przedmiotem rozważań utworzenie wspólnej grupy limitowej z dotychczas stosowanym postępowaniem dietetycznym.</p>	NIE	Wg wnioskodawcy inne postacie glikokortykosteroidów o działaniu miejscowym nie stanowią alternatywy dla wnioskowanego leku ze względu na inne miejsce działania.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Wybór komparatorów nie w pełni odpowiada praktyce klinicznej oraz zaleceniom zawartym w odnalezionych wytycznych klinicznych. Omówienie tego zagadnienia jest dostępne w rozdz.3.6. AWA.

Analiza kliniczna:

- Włączone badania (EOS-1 i EOS-2) dotyczą populacji węższej niż wnioskowana, uczestniczyli w nich jedynie pacjenci oporni na terapię inhibitorami pompy protonowej.
- Badania włączone do AKL dotyczą porównania wnioskowanej technologii jedynie z placebo. Jako technologie alternatywne nie uwzględniono natomiast zalecanych przez wytyczne kliniczne kortykosteroidów miejscowych tj. aktualnie dostępne off-label, nierefundowane w Polsce: budezonid i flukazon, w postaci płynnej lub wziewnej.

Analiza ekonomiczna: brak

Analiza wpływu na budżet:

- W ramach analizy wrażliwości nie testowano istotnych parametrów modelu BIA.
- Przyjęty zakres horyzontu czasowego AWB nie jest realny ze względu na długość trwania procesu refundacyjnego.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- de Heer 2021** de Heer J, et al., Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion*. 2021;102(3):377-385. doi: 10.1159/000507571. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32610332.
- Ding 2021** Ding M. et al., Eosinophilic oesophagitis - our clinical experience with orodispersible tablet formulation budesonide (BOT), *Gut*, 2021, 70: A1-A2020, doi: 10.1136/gutjnl-2021-BSG.242
- Hao 2020** Hao LX, et al., A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;44(4):251-260. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.07.010. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33162187.
- Lee 2020** Lee JC at al., Clinical spectrum and treatment outcomes of eosinophilic oesophagitis in Durham and Tees Valley, including initial results of orodispersible budesonide (JORVEZA®). *United European Gastroenterology Journal*, 2020 8:8 SUPPL (182)
- Lucendo 2019** Lucendo AJ. et al., International EOS-1 Study Group. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):74-86.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.025. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30922997.
- Abst. Lucendo et al., Budesonide Orodispersible Tablets Can Effectively Induce Complete Remission Of Endoscopic And Histologic Mucosal Abnormalities And Can Induce Deep Disease Remission In Active Eosinophilic Esophagitis: Results From A Post-Hoc Analysis Of The Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EOS-1 Trial. *Gastroenterology*; 2019; 156; 6: S-715-S-716.
- Miehlke 2015** Miehlke S, et al., A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016 Mar;65(3):390-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308815. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25792708; PMCID: PMC4789829
- Miehlke 2019** Miehlke S, et al., A novel budesonide orodispersible tablet with a special esophageal-targeting can induce complete clinical, endoscopic and histologic remission in active Eosinophilic Esophagitis: Results from a post-hoc analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled EOS-1 trial. *United European Gastroenterology Journal*, 2019 7:8 Supplement (423)
- Rawla 2018** Rawla P, et al., Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies. *Drugs R D*. 2018 Dec;18(4):259-269. doi: 10.1007/s40268-018-0253-9. PMID: 30387081; PMCID: PMC6277325.
- Rokkas 2021** Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. *J Clin Gastroenterol*. 2021 May-Jun 01;55(5):400-410. doi: 10.1097/MCG.0000000000001356. PMID: 32398629
- Arias 2018** Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in central Spain: a 12-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2019;51:55- 62.
- Griens 2015** Griens B, Yan P, Safroneeva E, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993-2013: a population-based study. *Allergy*. 2015;70:1633-1639.
- Molina-Infante 2018** Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, et al. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6:29-3.
- Dellon 2015** Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: National population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:662-670.
- Straumann 2005** Straumann A, Simon H-U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:418-419.
- Straumann 2020** Straumann A, et al., International EOS-2 Study Group. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*, 2020 Nov;159(5):1672-1685.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.039. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32721437

Rekomendacje kliniczne i finansowe

NICE 2021	Budesonide orodispersible tablet for inducing remission of eosinophilic oesophagitis. Technology appraisal guidance Published: 23 June 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta708
CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). budesonide (Jorveza). https://www.cadth.ca/budesonide-1
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). budesonide (Jorveza). https://www.cadth.ca/budesonide-0
SMC 2020	Budesonide (Jorveza). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/budesonide-jorveza-full-smc2158/
HAS 2020	Jorveza (budesonide). Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201256/fr/jorveza-budesonide
ZIN 2018	GVS-advies budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) bij de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) bij volwassenen. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/12/12/gvs-advies-budesonide-orodispergeerbare-tablet-jorveza-bij-de-behandeling-van-eosinofiele-oesofagitis-eoe-bij-volwassenen
PBAC 2021	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). budesonide (Jorveza). Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting
UEG 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, Miehke 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. <i>United European Gastroenterol J.</i> 2017 Apr;5(3):335-358. doi: 10.1177/2050640616689525. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28507746; PMCID: PMC5415218
AGA/JTF 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. <i>Gastroenterology.</i> 2020 May;158(6):1776-1786. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.038. PMID: 32359562.
Iwańczak 2018	Barbara Iwańczak, Franciszek Iwańczak. Nowe zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku u dzieci i dorosłych. DOI: 10.34763/devperiodmed.20182204.379384. <i>Developmental Period Medicine</i> , 2018;XXII,4
PTG-E 2019	Anita Gąsiorowska, Maria Janiak, Dorota Waśko-Czopnik, Barbara Skrzydło-Radomańska, Jarosław Drobniak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Grażyna Rydzewska. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. <i>Lekarz POZ</i> 3–4/2019

Pozostałe publikacje

ChPL Jorveza	Jorveza. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
Raport TLK Jorveza 2021	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. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
GINA 2021	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. https://ginasthma.org/gina-reports/ .

15. Załączniki

- Załącznik 1. Jorveza (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Załącznik 2. Jorveza (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Załącznik 3. Jorveza (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Załącznik 4. Jorveza (budezonid) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Załącznik 5. Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4230.2.2022.AS.4 z dnia 09.02.2022 r.