



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Jorveza (Budezonid) we wskazaniu:

U dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE)

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

1 Spis treści

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2 | WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW | 3 |
| 3 | KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE | 4 |
| 3.1 | PRZEDMIOT ANALIZY | 4 |
| 3.2 | OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ..... | 4 |
| 3.3 | OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ | 4 |
| 3.4 | OCENA SIŁY INTERWENCJI | 4 |
| 3.5 | OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH..... | 4 |
| 3.6 | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA..... | 5 |
| 3.7 | PODSUMOWANIE | 5 |
| 4 | PRZEDMIOT ANALIZY | 5 |
| 4.1 | Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego..... | 5 |
| 4.2 | Dodatkowe informacje..... | 6 |
| 5 | OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ | 6 |
| 5.1 | Opis stanu klinicznego | 6 |
| 5.2 | Obciążenie chorobą na podstawie GBD | 7 |
| 5.3 | Technologie alternatywne | 9 |
| 5.3.1. | Technologie alternatywne wg EMA..... | 9 |
| 5.3.2. | Przegląd wytycznych praktyki klinicznej | 10 |
| 5.3.3. | Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia..... | 11 |
| 5.3.4. | Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce | 11 |
| 6. | OCENA POPULACJI DOCELOWEJ | 11 |
| 7. | OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH | 12 |
| 7.1.1. | Ocena jakości badań włączonych do analizy | 12 |
| 7.1.2. | Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych | 12 |
| 8. | OCENA SIŁY INTERWENCJI | 12 |
| 9. | SZACOWANIE LYG | 17 |
| 10. | ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE | 18 |
| 11. | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA | 19 |
| 12. | DODATKOWE INFORMACJE | 19 |
| 13. | PIŚMIENNICTWO | 19 |

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

| | |
|-------------------------|---|
| AE | Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ATC | Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna |
| BIP | Biuletyn Informacji Publicznej |
| BSC | Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. Best Supportive Care) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (ang. confidence interval) |
| DALY | Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability Adjusted Life-Years) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| EPAR | Raport EMA (ang. European Public Assessment Report) |
| EUR | Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej |
| GBD | Global Burden of Disease |
| HRQoL | Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. Health-Related Quality of Life) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, wykorzystywana przez NFZ |
| IHME | ang. Institute for Health Metrics and Evaluation |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis) |
| Komparator | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142) |
| LZ | Lecznictwo zamknięte |
| LYG | Zyskane lata życia (ang. life years gained) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OS | Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival) |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival) |
| QALY | Lata życia skorygowane jakością (ang. Quality Adjusted Life Years) |
| QALYG | Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years Gained) |
| RCT | Badanie z randomizacją (ang. Randomized Controlled Trial) |
| RDTL | Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych |
| RoB 2.0 | Cochrane Risk of Bias Tool 2.0 |
| RMST | ang. restricted mean survival time |
| RMTL | ograniczony średni czas utracony |
| Rpz | Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016. |
| YLL | Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost) |

3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Jorveza (Budezonid) we wskazaniu: U dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE).

3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE) jest schorzeniem zaliczanym do chorób rzadkich. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale ma wyraźny szczyt u dorosłych w wieku 30-50 lat. Choroba obarczona jest znacznym wpływem na jakość życia i grozi odległymi powikłaniami, takimi jak zwłóknienie przełyku, zaleganie pokarmu, konieczność wykonywania manewrów rozszerzania przełyku itp. Nie zaobserwowano jednak wpływu na ogólną długość życia. Nie ma powiązanej śmiertelności. Patogeneza nie do końca poznana. Jednak ogólnie przyjmuje się, że wynika to ze złożonej zależności między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i układem odpornościowym gospodarza.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 38,6 (25,4 - 50,6);
 - Kobiety: 36,1 (21,0 - 47,4);
 - Mężczyźni: 41,3 (27,6 - 62,4);

3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 15 029 (dolna granica: 12 525, górna granica: 17 534) pacjentów.

3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Budezonid 1 mg podawany dwa razy na dobę w przez 6 tygodni powodował remisję kliniczną i zmian patologicznych u 57,6% w porównaniu z 0% pacjentów w grupie placebo. Prowadzone metodą otwartej próby przedłużenie badania z zastosowaniem 1 mg budezonidu dwa razy na dobę przez kolejne 6 tygodni u pacjentów, u których nie wystąpiła remisja w fazie podwójnie ślepej, prowadziło do zwiększenia odsetka pacjentów z remisją kliniczną i zmian patologicznych do 84,7%.

U istotnie większej liczby pacjentów w grupie przyjmującej 0,5 mg budezonidu dwa razy na dobę (73,5%) i 1 mg budezonidu dwa razy na dobę (75,0%) nie wystąpiło niepowodzenie leczenia do 48 tygodnia w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (4,4%). W zakresie istotnego, drugorzędowego punktu końcowego „głęboka remisja choroby” zaobserwowano klinicznie istotną większą skuteczność w grupie przyjmującej 1 mg dwa razy na dobę (52,9%) w porównaniu z grupą przyjmującą 0,5 mg dwa razy na dobę (39,7%), co wskazuje, że większa dawka budezonidu jest bardziej skuteczna w celu osiągnięcia i podtrzymania głębokiej remisji choroby.

3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wg raportu EMA, badanie BUL-1/EEA "wykazało ogólnie istotne i klinicznie przekonujące wyniki w odniesieniu do wyższości aktywnego leku w porównaniu z placebo. Ta wyższość była konsekwentnie wykrywana w przypadku większości punktów końcowych, w tym oceny histologicznej, endoskopowej i objawowej. Spójność zaobserwowano również w odpowiednich podgrupach populacji pacjentów, pomimo ograniczonej wielkości próby. W badaniu tym nie sprawdzano, czy – po początkowym cyklu leczenia trwającym 6-12 tygodni – potrzebny byłby dłuższy okres leczenia." Wg raportu EMA, badanie BUL-2/EER "Skuteczność kliniczna związku – chociaż wykazana już w leczeniu krótkotrwałym do 12 tygodni, w celu osiągnięcia stanu remisji – została wykazana również w leczeniu długotrwałym (przy 0,5 mg dwa razy na dobę lub 1 mg dwa razy na dobę w zależności od indywidualnego zapotrzebowania klinicznego), wykazując, że pacjenci w remisji mogą być utrzymywani w takim stanie przez co najmniej 1 rok w dużym odsetku.". Ryzyko błędu systematycznego w obu badaniach zidentyfikowano jako niskie w przypadku większości domen.

3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

W badaniu BUL-1/EEA długość trwania leczenia była różna między pacjentami.. W badaniu BUL-2/EER wszyscy pacjenci przez fazą zaślepioną z randomizacją przyjmowali budezonid w dawce 1 mg. W obu badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie w przypadku większości domen. W zakresie 2 domen ryzyko zidentyfikowano jako niejasne. W bazie VigiAccess odnaleziono 24847 zgłoszenia o działaniach niepożądanych. W bazie EuraVigillance - 73 zgłoszenia.

3.7 PODSUMOWANIE

Lek Jorveza został dopuszczony do obrotu dnia 08.01.2018 r., nie jest finansowany w Polsce. Lek nie spełnia kryteriów TLI, nie był przedmiotem oceny AOTMiT.

Badania rejestracyjne były randomizowanymi badaniami III fazy, kontrolowanymi placebo. Budezonid podawany przez 6 tygodni powodował remisję kliniczną i zmian patologicznych u 57,6% w porównaniu z 0% pacjentów w grupie placebo. Przedłużenie badania przez kolejne 6 tygodni prowadziło do zwiększenia odsetka pacjentów z remisją kliniczną i zmian patologicznych do 84,7%. Uzyskane wyniki były istotne statycznie.

Badania kliniczne wskazały na skuteczność kliniczną związku w zakresie osiągnięcia stanu remisji wykazując, że duży odsetek pacjentów jest utrzymywany w tym stanie przez co najmniej 1 rok.

4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa | Jorveza |
| Substancja czynna | Budezonid |
| Kod ATC | A07EA06 |
| Data dopuszczenia do obrotu przez EMA | 2018-01-08 |
| Zarejestrowane wskazanie | U dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE). |
| Oceniane wskazanie | U dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE). |
| Podmiot odpowiedzialny | Dr. Falk Pharma GmbH |
| Postać farmaceutyczna | tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej |
| Droga podania | doustnie |
| Dawkowanie | Indukcja remisji: 2 mg budezonidu/dobę Podtrzymywanie remisji: 1 mg lub 2 mg budezonidu/dobę |
| Schemat leczenia | Zalecana dawka dobową w indukcji remisji to 2 mg budezonidu w dawkach podzielonych tj. jedna 1 mg tabletki rano i 1 mg tabletki wieczorem. Okres leczenia indukcyjnego wynosi zazwyczaj 6 tygodni. |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | Zalecana dawka dobową do podtrzymywania remisji to 1 mg lub 2 mg budezonidu w dawkach podzielonych w zależności od indywidualnych wymogów klinicznych pacjenta. Dawka podtrzymująca 1 mg budezonidu dwa razy na dobę jest zalecana u pacjentów z długotrwałą historią choroby lub z rozległym stanem zapalnym przełyku w przebiegu zaostrzenia choroby. |
| Czas leczenia | 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. |
| Szczegółowe warunki stosowania | Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy przyjmować po posiłku. Rozpuszczony materiał tabletki należy powoli połykać razem ze śliną, podczas gdy tabletki ulega rozpadowi w jamie ustnej. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie należy przyjmować z płynami ani jedzeniem. Tabletkę należy przyjąć z odstępem czasowym co najmniej 30 minut przed jedzeniem, piciem lub zabiegami higieny jamy ustnej. Wszelkie roztwory doustne, aerozole lub tabletki do rozgryzania i żucia należy przyjąć co najmniej 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Jorveza lub po jego podaniu. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie należy rozgryzać ani połykać bez rozpuszczania. Takie postępowanie zapewnia optymalną ekspozycję błony śluzowej przełyku na substancję czynną. |
| Badania diagnostyczne | jak niżej |
| Badania przy kwalifikacji | badania czynnościowe wątroby |
| Badania przy monitorowaniu | poziom kortyzolu we krwi |

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Jorveza]

4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

| | |
|----------------------------------|-----|
| Status leku sierocego | TAK |
| Lek stosowany w onkologii | NIE |
| Lek biopodobny | NIE |
| Lek generyczny | NIE |

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: K20

Obszar terapeutyczny: Choroby ukł. pokarmowego

Opis problemu zdrowotnego

Eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE) jest schorzeniem zaliczanym do chorób rzadkich. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale ma wyraźny szczyt u dorosłych w wieku 30-50 lat. Choroba obarczona jest znacznym wpływem na jakość życia i grozi odległymi powikłaniami, takimi jak zwłóknienie przełyku, zaleganie pokarmu, konieczność wykonywania manewrów rozszerzania przełyku itp. Nie zaobserwowano jednak wpływu na ogólną długość życia. Nie ma powiązanej śmiertelności. Patogeneza nie do końca poznana. Jednak ogólnie przyjmuje się, że wynika to ze złożonej zależności między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i układem odpornościowym gospodarza.

5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Jorveza stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Inne choroby układu pokarmowego I84-I84.9, K20-K20.9, K22-K22.6, K22.8-K23.8, K31-K31.9, K38-K38.9, K52.2-K52.3, K57-K62, K62.4-K62.6, K62.8-K63.4, K63.8-K67, K67.8-K68.1, K68.12-K68.9, K71.0-K71.2, K72.0-K72.01, K90-K90.9, K92-K92.9, K93.8 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii K20. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 38,6 (25,4 - 50,6);
 - Kobiety: 36,1 (47,4 - 21,0);
 - Mężczyźni: 41,3 (62,4 - 27,6);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 31,9 (19,3 - 43,7);
 - Kobiety: 28,7 (39,0 - 14,5);
 - Mężczyźni: 35,4 (56,4 - 22,0);

Wykres trendu dla DALY i YLL:

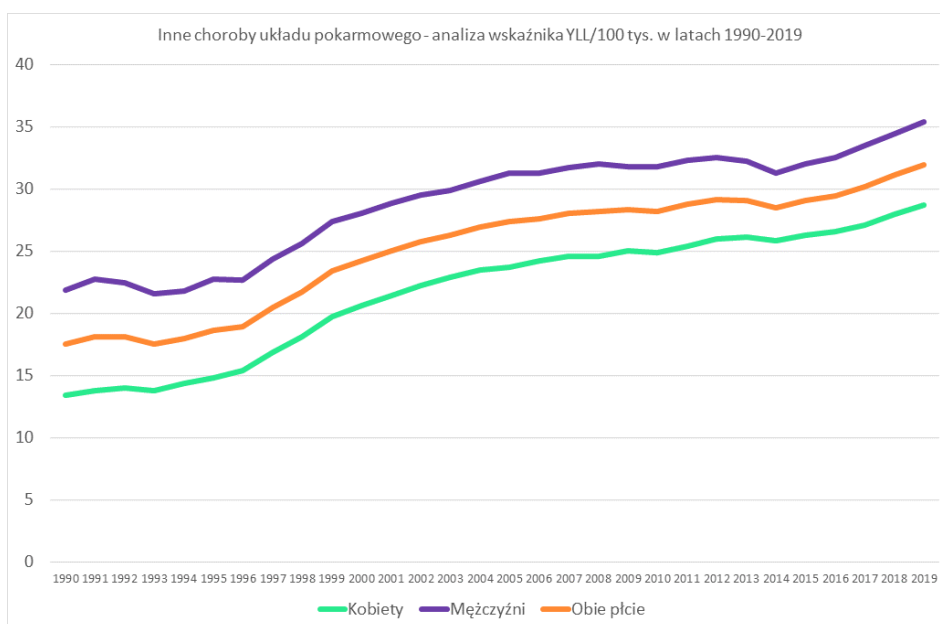
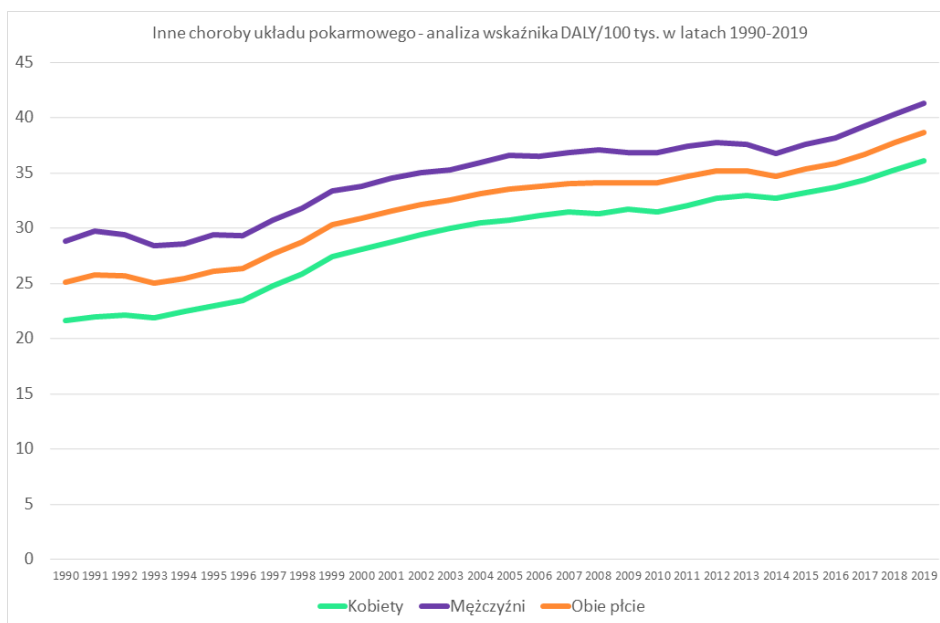


Tabela 3. Wagi niesprawności

| Rozpoznanie GBD | Stopień ciężkości choroby | Opis stanu zdrowia | Waga niesprawności |
|---------------------------------|--|---|------------------------|
| Inne choroby układu pokarmowego | Ból w okolicy brzucha i miednicy łagodna | pacjent ma nieznaczny ból brzucha, który powoduje nudności, ale nie ogranicza codziennych czynności. | 0.011 (0.005-0.021) |
| Inne choroby układu pokarmowego | Ból w okolicy brzucha i miednicy umiarkowana | pacjent ma ból brzucha i odczuwa nudności; ma trudności z wykonywaniem codziennych czynności. | 0.114 (0.078-0.159) |
| Inne choroby układu pokarmowego | Ból w okolicy brzucha i miednicy ostra | pacjent ma silny ból brzucha i odczuwa nudności; jest niespokojny i niezdolny do wykonywania codziennych czynności. | 0.324 (0.22-0.442) |
| Inne choroby układu pokarmowego | Łagodny lub umiarkowany ból w okolicy brzucha i miednicy | Pacjent odczuwa objawy łagodnego i umiarkowanego problemu brzuszno-miedniczego | 0.124 (0.085-0.171) |

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Inne choroby układu pokarmowego

| | Kobiety | Mężczyźni | Obie płcie |
|------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| YLL | 5 692,4 (7 732,2 - 2 874,5) | 6 578,8 (10 489,1 - 4 087,7) | 12 271,2 (7 403,0 - 16 799,7) |
| DALY | 7 159,9 (9 401,8 - 4 170,5) | 7 683,2 (11 614,7 - 5 144,9) | 14 843,1 (9 751,6 - 19 453,0) |

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Dokumenty EMA wskazują następujące opcje terapeutyczne w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) są:

- 1) inhibitory pompy protonowej (PPI) (użycie pozarejestracyjne);
- 2) terapie eksperymentalne i pozarejestracyjne z użyciem:
 - a) immunomodulatorów - azatiopryna, leki biologiczne (infliksymab, omalizumab, reslizumab, mepolizumab, antagoniści CRTH-2, anty-IL -13 przeciwciał, metody antyleukotrienowe (montelukast) i stabilizatory komórek tucznych (kromolin sodu) – większość nieskuteczna;
 - b) ogólnoustrojowe korykosteroidy – skuteczne, lecz wykazujące wysoki odsetek ogólnoustrojowych działań niepożądanych;
 - c) miejscowo działające kortykosteroidy – budezonid i flukitazon (najlepiej przebadane), stosowanie jest zgodne z zaleceniami European Consensus Guideline (Lucendo 2017), jednakże bez jednoznacznego określenia terapii „pierwszego rzutu” lub „drugiego rzutu”;
- 3) terapia dietetyczna;
 - a) dieta elementarna (płynna formuła aminokwasowa),
 - b) dieta eliminacyjna oparta na testach alergicznych,
 - c) dieta eliminacyjna sześciu pokarmów (SFED).

Stanowisko European Consensus Guideline:

- zaleca dietę elementarną dopiero po niepowodzeniu leczenia medycznego,
 - przeciwko wykonywaniu testów na alergię pokarmowe i diet opartych na tych testach, ze względu na niewiarygodność wyników i stosunkowo niskie wskaźniki powodzenia leczenia,
 - zaleca dietę SFED lub empiryczną czteroskładnikową dietę eliminacyjną (FFED).
- 4) rozszerzenie przełyku.
 - stosowana wyłącznie w leczeniu ostrych epizodów ciężkiej dysfagii i/lub zwężenia przełyku i/lub współistniejącego zatkania pokarmem.
 - skuteczna w zapewnianiu długotrwałej ulgi w objawach u pacjentów z EoE i zwężeniem o małej średnicy.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

Komparatorami wobec budezonidu w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) są:

- 1) inhibitory pompy protonowej (PPI) (użycie pozarejestrycyjne);
- 2) terapie eksperymentalne i pozarejestrycyjne z użyciem:
 - a) immunomodulatorów - azatiopryna, leki biologiczne (infliksymb, omalizumab, reslizumab, mepolizumab, antagoniści CRTH-2, anty-IL -13 przeciwciał, metody antyleukotrienowe (montelukast) i stabilizatory komórek tłuszczowych (kromolin sodu),
 - b) ogólnoustrojowe korykosteroidy,
 - c) miejscowo działające korykosteroidy – flukitazon
- 3) terapia dietetyczna;
- 4) rozszerzenie przełyku.

5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

American Gastroenterological Association zaleca stosowanie miejscowych (topical) korykosteroidów w porównaniu z brakiem podjęcia leczenia. Ponadto sugeruje stosowanie miejscowych (topical) glikokorykosteroidów nad stosowaniem doustnych glikokorykosteroidów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| | Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje |
|----------------------|--|
| Wytyczna kliniczna 1 | American Gastroenterological Association oraz the Joint Task Force on AllergyImmunology Practice Parameters, AGA oraz JTF, 2020, USA, https://www.mdedge.com/gihepnews/article/220328/upper-gi-tract/aga-guideline-management-eosinophilic-esophagitis (1) U pacjentów z EoE AGA/JTF zaleca: miejscowe glikokorykosteroidy nad brakiem leczenia (silne zalecenie, dane naukowe umiarkowanej jakości). (2) U pacjentów z EoE AGA/JTF sugeruje stosowanie glikokorykosteroidów o działaniu miejscowym (topical) nad stosowaniem doustnych glikokorykosteroidów (zalecenie warunkowe, dowody umiarkowanej jakości). (3) U pacjentów z remisją EoE po krótkotrwałym stosowaniu miejscowych (topical)glikokorykosteroidów AGA/JTF sugeruje kontynuację miejscowych glikokorykosteroidów zamiast zaprzestania leczenia (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów). |
| Wytyczna kliniczna 2 | American Gastroenterological Association, AGA, 2020, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272087/ AGA zaleca następujące terapie medyczne w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku: Proton pump inhibition, Miejscowe korykosteroidy (Topical corticosteroids). |

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

Jako komparatory dla glikokorykosteroidów wskazuje się placebo.

Komentarz do wytycznych:

Miejscowe (topical) glikokorykosteroidy do połknięcia (swallowed) były jedyną terapią, która otrzymała silne zalecenie AGA/JTF. AGA/JTF sugeruje stosowanie miejscowych glikokorykosteroidów nad stosowaniem doustnych glikokorykosteroidów. Natomiast w przypadku remisji EoE po krótkotrwałym stosowaniu miejscowych glikokorykosteroidów AGA/JTF sugeruje kontynuację stosowania miejscowych glikokorykosteroidów zamiast zaprzestania stosowania.

5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

Oceniany lek jest stosowany jako opcja pierwszej linii leczenia.

5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane technologie w następujących wskazaniach:

Finansowanie ww. komparatorów ze środków publicznych w Polsce przedstawia się następująco:

- 1) inhibitory pompy protonowej (PPI) – katalog A1, 2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie:
 - ezomeprazol (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym m.in.: choroba refluksowa przełyku),
 - lanzoprazol (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym m.in.: leczenie refluksowego zapalenia przełyku, objawowej choroby refluksowej przełyku; off-label: zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia),
 - omeprazol (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym m.in.: leczenie refluksowego zapalenia przełyku, objawowej choroby refluksowej przełyku; off-label: zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia),
 - patoprazol (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym: refluksowe zapalenie przełyku; off-label: zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia);

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

| Szacowanie populacji – opis |
|---|
| W EPAR wskazano, że w Europie i USA częstość występowania schorzenia to 40-56 przypadków na 100 000 mieszkańców. Do oszacowania orientacyjnej wielkości populacji docelowej uwzględniono dane GUS dotyczące wielkości populacji Polski - dane dla dorosłych. Przyjęto średnią 48/100 000 oraz odpowiednio 40 i 56 dla scenariuszy min i maks. W EPAR wskazano, że według najnowszych publikacji z Europy, USA i Kanady zachorowalność na tę chorobę waha się od 6 do 13 nowych przypadków rocznie na 100 000 mieszkańców. |
| Populacja docelowa |
| 15 029 |
| Zakres min-max |
| 12 525 - 17 534 |
| Zapadalność |
| 19,4 (15,2 - 24,4) (współczynnik surowy) |

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

| |
|--|
| Źródła |
| https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jorveza https://stat.gov.pl/index.php |
| Ograniczenia |
| - |

7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Dla badań RCT

Zastosowana skala oceny Cochrane

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Badanie BUL-1/EEA

| Oceniana domena | Ryzyko oceniono jako |
|---------------------------------|----------------------|
| Randomizacja | niskie |
| Ukrycie kodu alokacji | niskie |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | niskie |
| Zaślepienie oceny wyników | niskie |
| Kompletność danych | niejasne |
| Selektywne raportowanie wyników | niskie |
| Inne czynniki | niejasne |

Podsumowanie oceny jakości badania

W badaniu BUL-1/EEA zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w większości domen (5 z 7). W przypadku domen „Kompletność danych” i „Inne czynniki” ryzyko oceniono jako niejasne.

Badanie BUL-2/EEA

| Oceniana domena | Ryzyko oceniono jako |
|---------------------------------|----------------------|
| Randomizacja | niskie |
| Ukrycie kodu alokacji | niskie |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | niskie |
| Zaślepienie oceny wyników | niejasne |
| Kompletność danych | niskie |
| Selektywne raportowanie wyników | niskie |
| Inne czynniki | niejasne |

Podsumowanie oceny jakości badania

W badaniu BUL-2/EER zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w większości domen (5 z 7). W przypadku domen „Zaślepienie oceny wyników” i „Inne czynniki” ryzyko oceniono jako niejasne.

7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego BUL-1/EER i BUL-2/EER (RCT) oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w zakresie większości domen.

8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Badanie BUL-1/EER:

| Badanie 1 | | | |
|--|---|--|--|
| Nazwa badania | Double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III trial on the efficacy and tolerability of a 6-week treatment with budesonide effervescent tablets vs. placebo for induction of clinicopathological remission in adult patients with active eosinophilic esophagitis (BUL-1/EEA) | | |
| Ocena siły interwencji - typ badania | RCT | | |
| Charakterystyka badania | Komparator z badania | placebo | |
| | Okres obserwacji | 12 lub 16 tygodni | |
| | Okres leczenia | 6 lub 12 tygodni | |
| | Liczba pacjentów | 88 | |
| Wyleczenie | | | |
| Punkt końcowy 1 | remisja kliniczna i zmian patologicznych (definiowana jako maksymalna liczba <16 eozynofili/mm ² w polu widzenia w biopsjach przełyku oraz brak objawów lub jedynie minimalne objawy niestrawności lub bólu podczas przełykania) w 6 tyg. | | |
| | Pierwszorzędowy | | |
| | Parametr statystyczny inny 1 | różnica między odsetkami | |
| | Wartość | 57.63 | |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 38.22 | |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 71.97 | |
| | Wartość p | 0,000002 | |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 57.63 | |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: | |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: | |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 0 | |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: | |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: | |
| Opis | ramię budesonid 1mg: 57,63% (34/59) ramię placebo: 0/29 | | |
| Punkt końcowy 2 | wskaźnik pacjentów z remisją histologiczną (% pacjentów) w 6 tyg. | | |
| | Drugorzędowy | | |
| | Parametr statystyczny 1 | | |
| | Wartość | | |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | | |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | | |
| | Wartość p | p<0.0001 | |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 93.2 | |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: | |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: | |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 0 | |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: | |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: | |
| Opis | ramię budesonid 1mg: 93,2% (55/59) ramię placebo: 0/29 | | |
| Punkty końcowe zastępcze / surogaty | | | |
| Punkt końcowy 1 | zmiana szczytowej liczby eos/mm ² hpf od wartości wyjściowej w 6 tyg. | | |
| | Drugorzędowy | | |
| | Parametr statystyczny 1 | | |
| | Wartość | | |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | | |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | | |

| | | |
|--------------------------------------|--|---|
| | Wartość p | p<0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: -225.5 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: -4.3 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Opis | ramię budezonid 1mg: -225,5 (SD 150,37) ramię placebo: -4,3 (SD 135,64) |
| Ograniczenia badania | | |
| Opis ograniczeń | Różna długość trwania leczenia między pacjentami. | |
| Dodatkowe informacje dot. | | |
| Komentarz | Pacjentom, którzy nie osiągnęli remisji kliniczno-histologicznej pod koniec 6-tygodniowej fazy podwójnie ślepej lub którzy zrezygnowali z leczenia po co najmniej 4 tygodniach z powodu braku skuteczności, zaoferowano dodatkowe 6 tygodni leczenia BOT 1 mg dwa razy dziennie metodą otwartej próby. | |
| Podsumowanie siły interwencji | | |
| Komentarz | Budezonid 1 mg podawany dwa razy na dobę w przez 6 tygodni powodował remisję kliniczną i zmian patologicznych u 57,6% w porównaniu z 0% pacjentów w grupie placebo. Prowadzone metodą otwartej próby przedłużenie badania z zastosowaniem 1 mg budezonidu dwa razy na dobę przez kolejne 6 tygodni u pacjentów, u których nie wystąpiła remisja w fazie podwójnie ślepej, prowadziło do zwiększenia odsetka pacjentów z remisją kliniczną i zmian patologicznych do 84,7%. | |

Badanie BUL-2/EER:

| | | |
|--------------------------------------|--|--|
| Badanie 2 | | |
| Nazwa badania | Double- blind, randomised, placebo-controlled, phase III study on the efficacy and tolerability of a 48 -week treatment with two different doses of budesonide effervescent tablets vs. placebo for maintenance of clinico-pathological remission in adult patients with eosinophilic esophagit (BUL-2/EER) | |
| Ocena siły interwencji - typ badania | RCT | |
| Charakterystyka badania | Komparator z badania | placebo |
| | Okres obserwacji | 48 tygodni |
| | Okres leczenia | 48 tygodni |
| | Liczba pacjentów | 204 |
| Wyleczenie | | |
| Punkt końcowy 1 | odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło niepowodzenie leczenia po 48 tyg. leczenia (zdefiniowano jako nawrót kliniczny (nasilenie odpowiednio dysfagii lub bólu podczas przełykania wynoszące ≥4 punkty na numerycznej skali oceny od 0 do 10) i (lub) nawrót histologiczny (maksymalna liczba ≥48 eozynofili/mm2 w polu widzenia) i (lub) zablokowanie pożywienia wymagające zabiegu) w 48. tyg. | |
| | Pierwszorzędowy | |
| | Parametr statystyczny inny 1 | różnica w % |
| | Wartość | 70.6 |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 57.56 |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 83.61 |
| | Wartość p | <0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 75 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 4.4 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Opis | ramię budezonid 1mg: 75% (51/68) ramię placebo: 4,4% (3/68) |
| | Parametr statystyczny inny 2 | różnica w % |
| | Wartość | 69.1 |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 55.89 |

| | | |
|--|--|---|
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 82.34 |
| | Wartość p | <0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 73.5 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 4.4 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica: | | |
| Opis | ramię budezonid 0,5mg: 73,5% (50/68) ramię placebo: 4,4% (3/68) | |
| Punkt końcowy 2 | nawrót kliniczny | |
| | Drugorzędowy | |
| | Parametr statystyczny inny 1 | różnica w % |
| | Wartość | -52.9 |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | -68 |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | -37.9 |
| | Wartość p | <0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 7.4 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 60.3 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Opis | ramię budezonid 1mg: 7,4% (5/68) ramię placebo: 60,3% (41/68) |
| | Parametr statystyczny inny 2 | różnica w % |
| | Wartość | 50 |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | -65.7 |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | -34.3 |
| | Wartość p | <0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 10.3 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: | | |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica: | | |
| Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 60.3 | |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: | |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: | |
| Opis | ramię budezonid 0,5mg: 10,3% (7/68) ramię placebo: 60,3% (41/68) | |
| Punkt końcowy 3 | nawrót histologiczny | |
| | Drugorzędowy | |
| | Parametr statystyczny inny 1 | różnica w % |
| | Wartość | -76.5 |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | -88.8 |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | -64.1 |
| | Wartość p | <0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 13.2 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 89.7 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |

| | | |
|--|--|--|
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Opis | ramię budezonid 0,5mg: 13,2% (9/68) ramię placebo: 89,7% (61/68) |
| | Parametr statystyczny inny 2 | różnica w % |
| | Wartość | -79.4 |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | -91.1 |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | -67.7 |
| | Wartość p | <0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 10.3 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 89.7 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Opis | ramię budezonid 1mg: 10,3% (7/68) ramię placebo: 89,7% (61/68) |
| Punkt końcowy 4 | głęboka remisja choroby (głęboka remisja kliniczna, endoskopowa i histologiczna) | |
| | Drugorzędowy | |
| | Parametr statystyczny inny 1 | różnica w % |
| | Wartość | 39.7 |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 26.4 |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 53 |
| | Wartość p | <0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 39.7 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 0 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Opis | ramię budezonid 0,5mg: 39,7% (27/68) ramię placebo: 0/68 |
| | Parametr statystyczny inny 2 | różnica w % |
| | Wartość | 52.9 |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 39.4 |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 66.5 |
| | Wartość p | <0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 52.9 |
| | | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: |
| | | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 0 |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: | | |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica: | | |
| Opis | ramię budezonid 1mg: 52,9% (36/68) ramię placebo: 0/68 | |
| Punkty końcowe zastępcze / surogaty | | |
| Punkt końcowy 1 | zmiana szczytowej liczby eos/mm2 hpf od wartości wyjściowej | |
| | Drugorzędowy | |
| | Parametr statystyczny inny 1 | różnica w średnich |
| | Wartość | |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | |
| | Wartość p | <0.0001 |

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 38 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 262 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Opis | średnia (SD): ramię budezonid 0,5mg: 38 (112,6) ramię placebo: 262 (216,3) |
| | Parametr statystyczny inny 2 | różnica w średnich |
| | Wartość | |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | |
| | Wartość p | <0.0001 |
| | Wartość w ramieniu interwencji | Wartość: 38 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Wartość w ramieniu komparatora | Wartość: 262 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica: |
| | Opis | średnia (SD): ramię budezonid 1mg: 38 (112,6) ramię placebo: 262 (216,3) |
| | Opis ograniczeń | Wszyscy pacjenci przez fazą zaślepioną z randomizacją przyjmowali budezonid w dawce 1 mg. |
| | Dodatkowe informacje dot. | |
| | Komentarz | 1. Badanie składało się z 6 faz: 1) faza skringingu (1-6. tydz.); 2) faza indukcji metodą otwartą (open-label induction): z leczeniem budezonidem 1 mg, dwa razy dziennie (BID) przez 6 tygodni; 3) faza podwójnie-zaślepią z randomizacją: leczenie BUL 0,5 mg dwa razy na dobę, BUL 1 mg dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę przez 48 tygodni; 4) faza ponownej indukcji metodą otwartej próby (OLRI, open-label re-induction): dla pacjentów, u których wystąpił nawrót podczas fazy zaślepionej. Leczenie podawano BUL 1 mg dwa razy na dobę (do 6 tygodni); 5) faza przedłużenia otwartej próby (open-label extension): dla pacjentów w remisji pod koniec fazy zaślepionej lub fazy OLRI. Leczenie BUL 0,5 mg BID (do 96 tygodni); 6) faza follow-up: 4-tygodniowe po ostatniej wizycie w dowolnej fazie badania. 2. Do badania włączano pacjentów w remisji kliniczno-patologicznej na koniec leczenia badania BUL-1/EEA lub na koniec leczenia metodą otwartą badania BUL-2/EER. |
| Podsumowanie siły interwencji | | |
| Komentarz | U istotnie większej liczby pacjentów w grupie przyjmującej 0,5 mg budezonidu dwa razy na dobę (73,5%) i 1 mg budezonidu dwa razy na dobę (75,0%) nie wystąpiło niepowodzenie leczenia do 48 tygodnia w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (4,4%). W zakresie istotnego, drugorzędowego punktu końcowego „głęboka remisja choroby” zaobserwowano klinicznie istotną większą skuteczność w grupie przyjmującej 1 mg dwa razy na dobę (52,9%) w porównaniu z grupą przyjmującą 0,5 mg dwa razy na dobę (39,7%), co wskazuje, że większa dawka budezonidu jest bardziej skuteczna w celu osiągnięcia i podtrzymania głębokiej remisji choroby. | |

Profil bezpieczeństwa Budezonid, stosowanego w leczeniu chorych na u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE) oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): zakażenia grzybicze przełyku (które mogą powodować ból lub dyskomfort podczas przełykania).

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób): ból głowy; zakażenia grzybicze jamy ustnej i gardła (do objawów należą białe krostki); zgaga; niestrawność; nudności; uczucie mrowienia lub drętwienia w jamie ustnej; zmęczenie; zmniejszone stężenie hormonu kortyzolu we krwi.

9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- 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>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii: TAK

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

| Organizacja, rok, zasięg/kraj, link | Wynik oceny | Uzasadnienie |
|---|---------------------|---|
| CADTH, 2020, 2021, Kanada, https://www.cadth.ca/budesonide-0 , https://www.cadth.ca/budesonide-1 | pozytywna warunkowa | CADTH zaleca refundację budesonidu w celu indukcji i podtrzymania remisji kliniczno-patologicznej u dorosłych z eozynofilowym zapaleniem przełyku spełniających odpowiednie warunki. |
| HAS, 2020, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/jorveza_09092020_summary_ct18757_18588.pdf | pozytywna warunkowa | Opinia pozytywna dla refundacji w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE) u dorosłych, tylko u pacjentów którzy nie reagują na inhibitory pompy protonowej (PPI). Opinia negatywna dla refundacji u pacjentów reagujących na IPP. |
| Zorginstituut Nederland, 2018, Holandia, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/12/12/gvs-advies-budesonide-orodispergeerbare-tablet-jorveza-bij-de-behandeling-van-eosinofiele-oesofagitis-eoe-bij-volwassenen | pozytywna | Zorginstituut Nederland zaleca włączenie budesonidu w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (Jorveza®) w Załączniku 1A do już istniejącego klastra 0A07EABRC V z budesonidem do stosowania miejscowego w przewodzie pokarmowym. Lek kwalifikuje się do refundacji we wskazaniu: leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku. |
| AWMSG, 2020, Walia, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/budesonide-jorveza1/ , https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/budesonide-jorveza/ | odstąpiono od oceny | Ocena AWMSG zastąpiona wytycznymi NICE z maja 2021 r., które dotyczą indukowania remisji eozynofilowego zapalenia przełyku. W przypadku braku wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu budesonid (Jorveza®) nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu podtrzymującym eozynofilowego zapalenia przełyku u osób dorosłych (w wieku powyżej 18 lat). |
| Scottish Medicines Consortium, 2020, Szkocja, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/budesonide-jorveza-full-smc2158/ | pozytywna warunkowa | Dotyczy pacjentów, którym nie powiodło się leczenie inhibitorami pompy protonowej. Ocena dotyczy indukcji remisji. SMC nie planuje oceny rozszerzenia wskazania tj. podtrzymywania remisji. |
| NCPE, 2020, Irlandia, http://www.ncpe.ie/drugs/budesonide-orodispersible-tablet-jorveza/ | w trakcie | Firma nie przedłożyła NCPE dokumentacji HTA, dlatego nie można było udowodnić opłacalności technologii. |
| NICE, 2021, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/ta708/resources/budesonide-orodispersible-tablet-for-inducing-remission-of-eosinophilic-oesophagitis-pdf-82611079825093 | pozytywna | Chociaż budesonid posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zarówno do indukowania, jak i podtrzymywania remisji eozynofilowego zapalenia przełyku, w momencie rozpoczęcia tej oceny był on |

| Organizacja, rok, zasięg/kraj, link | Wynik oceny | Uzasadnienie |
|-------------------------------------|-------------|---|
| | | dopuszczony jedynie do indukcji. Tak więc dowody firmy dotyczą jedynie indukcji remisji (przy leczeniu do 12 tygodni), a komisja nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących leczenia podtrzymującego. Szacunki opłacalności są różne i również bardzo niepewne. Jednak najbardziej prawdopodobne szacunki mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego jest zalecany do indukowania remisji eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych. |

11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Jorveza (Budezonid) we wskazaniu: u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE) zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

1. W badaniu BUL-1/EEA długość trwania leczenia była różna między pacjentami.
2. W badaniu BUL-2/EER wszyscy pacjenci przez fazę zaślepioną z randomizacją przyjmowali budezonid w dawce 1 mg.
3. W obu badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie w przypadku większości domen. W zakresie 2 domen ryzyko zidentyfikowano jako niejasne.
4. W bazie VigiAccess odnaleziono 24 847 zgłoszenia o działaniach niepożądanych. W bazie EuraVigillance - 73 zgłoszenia.

12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Jorveza. W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych w liczbie 24847. Najczęściej odnotowywano: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (8402); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (7276); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (5435); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4453). Baza EuraVigillance: 73 zgłoszenia. Zgłoszenia dotyczyły (w nawiasach liczba zdarzeń poważnych): zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 29 (3); zakażenia – 23 (2); zaburzenia układu nerwowego – 24 (2); zaburzenia oddechowe, piersiowe i śródpiersiowe – 12 (5); zaburzenia ogólne i związane z drogą podania – 12 (3); choroby skóry i tkanki poskórnej – 9 (4); zaburzenia układu immunologicznego – 1 (1); zaburzenia psychiatryczne – 3; zaburzenia układu rozrodczego i piersi – 1; choroby naczyń – 1; choroby genetyczne – 1.

13. PIŚMIENNICTWO

Tabela 9 Źródła danych/(Bibliografia

| |
|---|
| https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jorveza https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2819%2933580-2 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434029 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02493335 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507746/ |
|---|