Budezonid (Jorveza®) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku

Analiza ekonomiczna

Warszawa, październik 2021

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Ewopharma AG Sp. z o.o.
ul. Leszno 14
01-192 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ewopharma AG Sp. z o.o.

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów 4

Streszczenie 5

1 Wprowadzenie 7

1.1 Cel analizy 7

1.2 Komparatory 7

1.3 Populacja 8

1.4 Typ analizy ekonomicznej 8

1.5 Perspektywa 9

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie 9

1.7 Cena przedmiotowej technologii 10

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka 11

1.9 Ustalanie ceny progowej 11

2 Metodyka analizy 12

2.1 Ogólna charakterystyka 12

2.2 Opis modelu 12

2.3 Parametry kliniczne 14

2.3.1 Odpowiedź na leczenie 14

2.3.2 Nawrót choroby 17

2.3.3 Dylatacja przełyku 20

2.3.4 Zdarzenia niepożądane 21

2.3.5 Prawdopodobieństwo zgonu 22

2.3.6 Kolejne linie leczenia 22

2.4 Użyteczności 22

2.5 Koszty i struktura zużycia zasobów 24

2.5.1 Koszt budezonidu 25

2.5.2 Koszt BSC 26

2.5.3 Koszt dylatacji przełyku 27

2.5.4 Koszt monitorowania leczenia 27

2.5.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych 30

2.6 Zestawienie parametrów 31

2.7 Zakres analizy wrażliwości 32

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości 32

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości 34

2.8 Walidacja modelu 34

2.8.1 Walidacja wewnętrzna 34

2.8.2 Walidacja zewnętrzna 35

2.8.3 Walidacja konwergencji ... 35
3 Wyniki ... 36
3.1 Wyniki analizy podstawowej ... 36
3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości ... 37
3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości ... 41
4 Ograniczenia ... 43
5 Dyskusja ... 47
6 Wnioski końcowe ... 48
Aneks 1. Przegląd użyteczności ... 49
Metodyka przeglądu ... 49
Wyniki przeglądu ... 51
Omówienie włączonych badań ... 55
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych ... 57
Metodyka przeglądu ... 57
Wyniki przeglądu ... 59
Omówienie włączonych badań ... 60
Aneks 3. Zestawienie parametrów ... 62
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel ... 64
Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego ... 66
Cel i zakres badania ... 66
Metodyka ... 66
Wyniki ... 66
Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych ... 67
Aneks 6. Wyniki dla poszczególnych analizowanych schematów dawkowania budezonidu w stanie remisji ... 68
Budezonid stosowany w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji ... 68
Wyniki analizy podstawowej ... 68
Scenariuszowa analiza wrażliwości ... 69
Probabilistyczna analiza wrażliwości ... 73
Budezonid stosowany w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji ... 75
Wyniki analizy podstawowej ... 75
Scenariuszowa analiza wrażliwości ... 76
Probabilistyczna analiza wrażliwości ... 80
Spis rysunków ... 82
Spis tabel ... 83
Bibliografia ... 85

Wykaz skrótów i akronimów

AEK	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BIA	analiza wpływu na budżet
BID	dwa razy dziennie (łac. *bis in die*)
BOT	budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*)
ChPL	Charakterystyka Produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *defined daily dose*)
EoE	eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. *eosinophilic oesophagitis*)
eos/hpf	liczba eozynofilii na pole dużej mocy (ang. *eosinophils per high-power field*)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
GERD	choroba refluksowa przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy (ang. *gastroesophageal reflux disease*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)
LOCF	metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*)
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NRS	numeryczna skala oceny (ang. *numeric rating scale*)
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
PDD	najczęściej stosowana dawka dobowa (ang. *prescribed daily dose*)
PPI	inhibitory pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
SE	błąd standardowy (ang. *standard error*)
SFED	dieta eliminacyjna sześciu pokarmów (ang. *six-foods elimination diet*)
WHO	*World Health Organisation*

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było 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*).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Jorveza®:

- 0,5 mg x 90 tabletek;
- 1 mg x 90 tabletek.

Metoda

W analizie założono finansowanie preparatu Jorveza® w ramach refundacji aptecznej z odpłatnością ryczałtową. [redacted]

W ramach niniejszej analizy porównano koszty i konsekwencje leczenia budezonidem + BSC (najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*) względem leczenia samym BSC. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości budezonidu względem uwzględnionej technologii opcjonalnej), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wpływ EoE na jakość życia pacjentów.

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. W analizie wykorzystano 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) i EoE w stanie remisji brak leczenia podtrzymującego (1/2/3 linia leczenia). Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badań EOS-1 i EOS-2 (badania bezpośrednio porównujące budezonid z BSC). W badaniu EOS-1 oceniano indukcję remisji, natomiast w badaniu EOS-2 podtrzymanie remisji. Punktem końcowym, który wybrano jako ocenę odpowiedzi na leczenie było uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej, pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu EOS-1. W przypadku podtrzymania remisji, w ocenianym modelu ekonomicznym oddzielnie analizowano dwa alternatywne schematy dawkowania budezonidu (2 mg/dzień oraz 1 mg/dzień). W głównej części dokumentu, jak również w streszczeniu, wyniki przedstawiono dla obu schematów łącznie, tj. wyniki dla poszczególnych schematów dawkowania zważono z wykorzystaniem wag podanych przez eksperta klinicznego. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano prac w których raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, 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. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę, dane z obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe NFZ oraz dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że terapia budezonidem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej stosowanym w leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych pacjentów, [redacted]

Obecnie żaden produkt leczniczy nie jest w Polsce refundowany w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku, a inne metody leczenia są obarczone albo ograniczoną skutecznością czy też problemami z zastosowaniem się pacjentów do zaleceń terapeutycznych. W związku z powyższym pacjenci chorujący na eozynofilowe zapalenie przełyku mają w obecnej chwili niezaspokojoną potrzebę medyczną, co może przekładać się na efekty zdrowotne, a także na jakość życia. Preparat Jorveza® zawiera bezpieczny i skuteczny w analizowanym wskazaniu oraz zalecany przez wytyczne kliniczne steroid miejscowy, tj. budezonid. Spośród innych preparatów budezonidu wyróżnia go rejestracja w eozynofilowym zapaleniu przełyku oraz specyficzna forma preparatu, tj. tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, która jest optymalna dla dostarczenia odpowiedniej dawki leku w zmienione chorobowo miejsce, celem szybkiej i skutecznej eliminacji stanu zapalnego leżącego u podłoża eozynofilowego zapalenia przełyku.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było 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*).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Jorveza®:

- 0,5 mg x 90 tabletek;
- 1 mg x 90 tabletek.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla budezonidu wraz z uzasadnieniem został opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Jorveza]. Najczęściej stosowanym postępowaniem w przypadku leczenia EoE jest terapia dietetyczna. W piśmiennictwie udokumentowane leczenie dietetyczne to dieta elementarna (płynna formuła aminokwasowa), dieta eliminacyjna oparta na testach alergologicznych oraz tzw. dieta eliminacyjna sześciu pokarmów (ang. *six-foods elimination diet*, SFED). W chwili obecnej w Polsce brak jest refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w eozynofilowym zapaleniu przełyku. Jedyną farmakoterapią stosowaną w przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku są leki stosowane poza zarejestrowanym wskazaniem (ang. *off-label*), takie jak inhibitory pompy protonowej (PPI, ang. *proton pump inhibitor*), czy kortykosteroidy w postaci płynnej lub wziewnej. Przy czym należy podkreślić, że kortykosteroidy płynne i wziewne nie są przeznaczone do stosowania w przypadku analizowanego schorzenia i z tego powodu ich postać nie jest optymalna do podawania miejscowo w rejonie przełyku (nieoptymalny sposób podawania leków może negatywnie rzutować zarówno na skuteczność jak i na zastosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich), w związku z czym nie stanowią technologii opcjonalnej dla budezonidu. Aktualne wytyczne kliniczne wyraźnie zalecają stosowanie inhibitorów pompy protonowej, a nawet długotrwałe leczenie PPI u tych pacjentów, którzy zareagowali na leczenie.

Ze względu na brak zarejestrowanych i refundowanych opcji terapeutycznych, jako technologię opcjonalną dla budezonidu przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), które w praktyce najczęściej sprowadza się do odpowiedniego postępowania dietetycznego oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej [stosowanie poza zarejestrowanym wskazaniem (ang. *off-label*)]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniach klinicznych zidentyfikowanych dla budezonidu, PPI stosuje jedynie część pacjentów. Udział PPI w kosztach BSC przyjęto na podstawie informacji raportowanych w badaniach klinicznych (badania zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej) – szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.5.2. BSC stosują zarówno pacjenci z ramienia budezonidu jak i ramienia komparatora.

Wybór powyższego komparatora jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

Wnioskowaną populację stanowią dorośli pacjenci z eozynofilowym zapaleniem przełyku. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 badania RCT (Miehlke 2015 i EOS-1, w których oceniano fazę indukcji i EOS-2, w którym oceniano fazę podtrzymania), które spełniły kryteria włączenia do analizy [AEK Jorveza]. 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 (badanie EOS-1 i EOS-2, w badaniu Miehlke 2015 nie uwzględniono takiego kryterium włączenia). Ze względu na fakt niezidentyfikowania innych badań, powyżej wymienione badania stanowiły główne źródło danych uwzględnionych w ocenianym modelu ekonomicznym.

Wejściowe dane demograficzne pacjentów, przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w zidentyfikowanych badaniach. Dane z zakresu odsetka mężczyzn oraz średni wiek pacjentów, wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu — dane wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

Dane demograficzne uwzględnione w analizowanym modelu ekonomicznym podsumowano w Tab. 1.

Tab. 1. Dane demograficzne uwzględnione w analizowanym modelu ekonomicznym.

Parametr	Wartość*
Średni wiek pacjentów [lata]	37,00
% mężczyzn	82,88%

* Średnia wartość z 3 badań klinicznych: Miehlke 2015, EOS-1 i EOS-2. W badaniu EOS-2 uwzględniono część pacjentów z badania EOS-1, tj. 66/204 (32,4%). Ze względu na fakt, że większość pacjentów uwzględnionych w badaniu EOS-2 nie pochodziła z badania EOS-1, w celu wyznaczenia średniego wieku pacjentów oraz odsetka mężczyzn w modelu wykorzystano zarówno dane z badania EOS-1 i EOS-2.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść budezonidu względem BSC pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych tj. uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej czy też utrzymanie remisji [AEK Jorveza].

Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany, tj. eozynofilowe zapalenie przełyku. Choroba ma znaczny wpływ na jakość życia i niesie niebezpieczeństwo długotrwałych powikłań, takich jak zwłóknienie przełyku, niedrożność bolusa pokarmowego przełyku, konieczność wykonywania zabiegów rozszerzania przełyku [EMA EPAR].

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Za autorami modelu, w analizie podstawowej uwzględniono 5-letni horyzont czasowy, który uznano za odpowiedni do uchwycenia wszystkich istotnych kosztów i wyników związanych z przewlekłym EoE:

- Nie zidentyfikowano żadnych dowodów sugerujących, że EoE wpływa na oczekiwaną długość życia/śmiertelność.
- Nie zidentyfikowano również żadnych dowodów dotyczących leczenia pacjentów z EoE w dłuższym horyzoncie czasu (>5 lat). Zidentyfikowane dowody wskazują, że nieleczone EoE jest zwykle związane z utrzymującymi się objawami i stanem zapalnym, co prowadzi do przebudowy przełyku, a co kolei skutkuje powstawaniem zwężeń i nieprawidłowości funkcjonalnych w obrębie przełyku. Istnieją dowody na to, że skuteczne leczenie przeciwzapalne może ograniczać progresję [Lucendo 2017]. W związku z powyższym, można założyć, że po pięciu latach progresja leczenia jest ograniczona, a zatem koszty i wyniki uchwycone w pięcioletnim horyzoncie czasowym będą reprezentatywne dla kosztów i wyników dla każdego kolejnego pięcioletniego okresu.
- Ponadto modelowanie horyzontu czasowego przekraczającego dziesięć lat nie będzie miało znaczącego wpływu na wyniki modelu, ponieważ nie przewiduje się żadnych nowych różnic między kosztami lub wynikami zdrowotnymi między uwzględnionymi interwencjami.

W ramach analizy wrażliwości testowano dłuższy horyzont czasowy, tj. 40 lat.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany t=0) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{(-T)}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 2-go cyklu analizy.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Jorveza®: 0,5 mg x 90 tabletek i 1 mg x 90 tabletek.

Analiza kliniczna wykazała wyższość budezonidu (Jorveza®) względem uwzględnionej w analizie technologii opcjonalnej. Nie zachodzi zatem zapis art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Jorveza® (budezonid) w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku w ramach refundacji aptecznej:

- katalog A1, wnioskowania jest refundacja przy odpłatności ryczałtowej. Koszt miesięcznej terapii budezonidem we wnioskowanym wskazaniu spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Budezonid, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (140,00 PLN, przy uwzględnieniu minimalnego wynagrodzenia na 2021 rok w wysokości 2 800 PLN) i wynosi [redacted] PLN [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej (wnioskowany preparat spełnia kryteria zezwalające na utworzenie odrębnej grupy limitowej – patrz szczegółowe wyjaśnienie w APD [APD Jorveza]). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, niezależnie od stosowanej dawki, budezonid przyjmowany jest w postaci dwóch tabletek na dobę (dwie tabletki 1 mg w fazie indukcji oraz 2 tabletki 0,5 mg lub dwie tabletki 1 mg w fazie podtrzymania) [ChPL Jorveza]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wnioskodawca wnosi o zrównanie ceny wszystkich wnioskowanych preparatów budezonidu. W praktyce, podstawą do szacowania kosztów leczenia budezonidem jest PDD (najczęściej stosowana dobowa dawka leku), a nie DDD, która niezależnie od dawki w tabletce (1; 0,5 mg) wynosi 2 tabletki na dobę.

Zestawienie cen wnioskowanych prezentacji preparatu Jorveza® przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Ceny preparatu Jorveza®.

Kategoria	Jorveza® 0,5 mg x 90 tabletek	Jorveza® 1 mg x 90 tabletek
Cena zbytu netto [PLN]	[redacted]	
Urzędowa cena zbytu [PLN]	[redacted]	
Cena hurtowa brutto [PLN]	[redacted]	
Cena detaliczna [PLN]	[redacted]	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	[redacted]	
Odpłatność	[redacted]	

Kategoria	Jorveza® 0,5 mg x 90 tabletek	Jorveza® 1 mg x 90 tabletek
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	[redacted]	
Koszt NFZ [PLN]	[redacted]	

NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia.

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przewidział schematu podziału ryzyka (RSS).

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Jorveza®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 166 758 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Results" w załączonym modelu ekonomicznym (Excel). Ze względu na fakt, że wnioskowana jest refundacja budezonidu w ramach nowej grupy limitowej, w której podstawą limitu będzie wnioskowany preparat Jorveza®[1], w celu obliczenia cen progowych wykorzystano makro umożliwiające przeprowadzenie analizy warunkowej (makro bazujące na poleceniu szukaj wyniku).

[redacted]

[1] Ze względu na fakt, że zarówno preparat 1 mg x 90 tabletek jak i 0,5 x 90 tabletek mają tyle samo PDD, tj., starczają na 45 dni terapii oraz fakt, że wnioskodawca wnosi o zrównanie ceny wszystkich wnioskowanych preparatów budezonidu, niezależnie od tego, który preparat będzie podstawą limitu, wysokość limitu finansowania zawsze będzie taka sama.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. W analizie wykorzystano 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)i EoE w stanie remisji brak leczenia podtrzymującego (1/2/3 linia leczenia). Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badań EOS-1 i EOS-2 (badania bezpośrednio porównujące budezonid z BSC). W badaniu EOS-1 oceniano indukcję remisji, natomiast w badaniu EOS-2 podtrzymanie remisji. Punktem końcowym, który wybrano jako ocenę odpowiedzi na leczenie było uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej, pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu EOS-1. W przypadku podtrzymania remisji, w ocenianym modelu ekonomicznym oddzielnie analizowano dwa alternatywne schematy dawkowania budezonidu (2 mg/dzień oraz 1 mg/dzień). W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano prac w których raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, 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. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę, dane z obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe NFZ oraz dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

2.2 Opis modelu

W analizie wykorzystano 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).

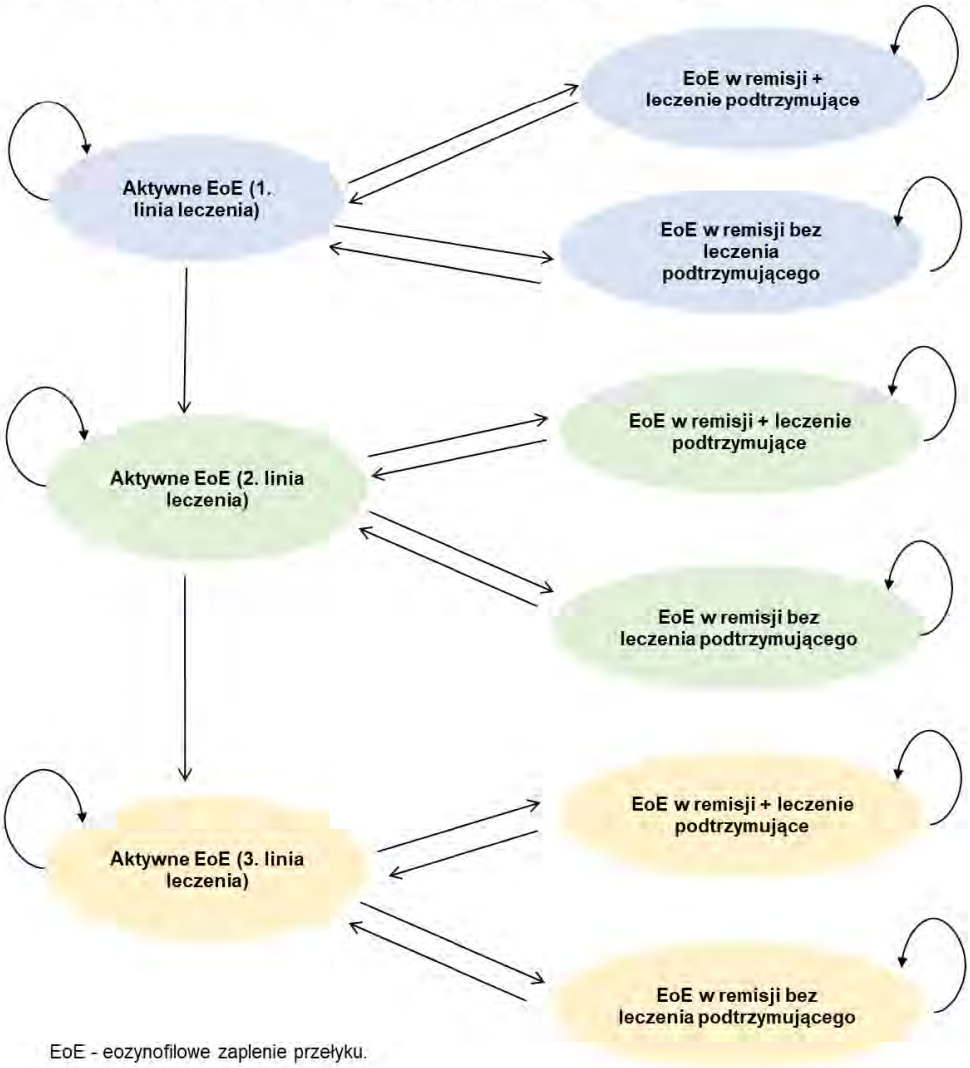
W modelu uwzględniono 12-tygodniowe cykle, co jest zgodne z oceną odpowiedzi na leczenie w przypadku budezonidu. Zgodnie z ChPL okres leczenia indukcyjnego wynosi zazwyczaj 6 tygodni. U pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedniej reakcji na leczenie w ciągu 6 tygodni, leczenie można wydłużyć do 12 tygodni [ChPL Jorveza].

Pacjenci ze zdiagnozowanym EoE, wchodzą do modelu w stanie aktywnej choroby (aktywna choroba 1. linia leczenia) i mogą otrzymać budezonid + BSC lub samo BSC. Zgodnie z przyjęta długością cyklu, pacjenci są leczeni przez 12 tygodni i po 12. tygodniach następuje ocena odpowiedzi na leczenie. Punktem końcowym, który wybrano jako ocenę odpowiedzi na leczenie było uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej, pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu EOS-1, w którym oceniano indukcję remisji. Powyższy punkt końcowy wybrano również jako ocenę odpowiedzi na leczenie w zidentyfikowanym w ramach przeglądu analiz ekonomicznych, modelu ekonomicznym złożonym do kanadyjskiej agencji CADTH. Pacjenci, którzy uzyskają remisję, przechodzą do stanu remisji. W modelu wyróżniono dwa stany remisji: remisja + leczenie podtrzymujące oraz remisja i brak leczenia podtrzymującego. Budezonid jest zarejestrowany do stosowania w celu podtrzymania remisji, w związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy przyjęto, że wszyscy pacjenci (zarówno pacjenci z ramienia budezonidu + BSC, jak i pacjenci z ramienia BSC), którzy uzyskają odpowiedź na leczenie przechodzą do stanu remisji z leczeniem podtrzymującym. Pacjenci znajdujący się w stanie remisji mogą w dowolnym momencie powrócić do stanu aktywnej choroby (nawrót choroby, zgodnie z danymi dotyczącymi odsetka pacjentów utrzymujących remisję kliniczno-histologiczną w badaniu EOS-2), 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.

W ramach niniejszej analizy, za autorami modelu założono, że pacjent, który wejdzie do stanu remisji EoE i pozostanie w nim przez cztery cykle (48 tygodni), to pozostaje w tym stanie zdrowia przez cały czas trwania modelu (założenie testowane w ramach analizy wrażliwości, patrz szczegółowy opis w rozdziale 2.3.2), tj. pozostaje w stanie permanentnej remisji i nie może powrócić do stanu aktywnej choroby ani żadnego innego stanu zdrowia wyodrębnionego w modelu. W celu realizacji tego założenia, w modelu uwzględniono stany tunelowe, dzięki którym możliwe jest policzenie liczby pacjentów, którzy wchodzą do stanu permanentnej remisji. Stany tunelowe zaimplementowano dla pierwszej, drugiej i trzeciej linii leczenia, co oznacza, że pacjent może wejść w stan trwałej remisji EoE będąc na dowolnej linii leczenia (1., 2. lub 3. linia leczenia). Podsumowując, w modelu uwzględniono 24 stany tunelowe (po 8 stanów tunelowych dla każdej analizowanej linii leczenia, tj. 4 stany tunelowe dla remisji z leczeniem podtrzymującym oraz 4 stany tunelowe dla remisji bez leczenia podtrzymującego, adekwatnie dla każdej linii leczenia).

Ze względu na 12-tygodniowe cykle w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu. Schemat modelu przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Schemat analizowanego modelu ekonomicznego.



EoE - eozynofilowe zaplenie przełyku.

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Odpowiedź na leczenie

Punktem końcowym, który wybrano jako ocenę odpowiedzi na leczenie było uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej, pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu EOS-1, w którym oceniano indukcję remisji. Powyższy punkt końcowy wybrano również jako ocenę odpowiedzi na leczenie w zidentyfikowanym w ramach przeglądu analiz ekonomicznych, modelu ekonomicznym złożonym do kanadyjskiej agencji CADTH.

Uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej, przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu EOS-1. W ramach niniejszej analizy, nie uwzględniono wyników z badania Miehlke 2015 ze względu na jego krótki horyzont obserwacji, tj. 2 tygodnie (cykl w modelu trwa 12. tygodni). W badaniu EOS-1, pierwszorzędowym punktem końcowym było uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej po 6. tygodniach leczenia. Remisję kliniczno-histologiczną zdefiniowano jako osiągnięcie zarówno remisji histologicznej (szczytowa liczba eozynofilii

<16 eos/mm^2 hpf; odpowiednik <5 eos/hpf) w 6. tygodniu (LOCF), jak i remisji klinicznej (nasilenie objawów: ≤2 punkty w skali 0-10 NRS dla dysfagii i ≤2 punkty w skali 0-10 NRS dla odynofagii każdego dnia tygodnia przed 6. tygodniem (LOCF). Pacjenci, u których doszło do utknięcia kęsa pokarmowego wymagającego interwencji endoskopowej, którzy wymagali przeprowadzenia dylatacji w trakcie badania lub przedwcześnie wycofali się z leczenia zostali uznani za pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia.

Po 6. tygodniach leczenia, odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczno-histologiczną w ramieniu budezonidu w badaniu EOS-1 wyniósł 57,6%, Natomiast zgodnie z danymi raportowanymi dla 12. tygodnia (faza otwarta badania EOS-1), odsetek wzrósł i wyniósł 84,7%. W modelu uwzględniono dane raportowane dla 12. tygodnia (cykl w modelu trwa 12. tygodni i zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Jorveza ocenę odpowiedzi na leczenie można przeprowadzić w 12. tygodniu). W przypadku ramienia BSC, po 6. tygodniach leczenia, żaden pacjent nie uzyskał odpowiedzi kliniczno-histologicznej. Nie dysponowano wynikami z zakresu remisji kliniczno-histologicznej, dla 12. tygodnia dla ramienia BSC. Na podstawie przeglądów systematycznych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej: de Heer 2021, Rawla 2018 i Rokkas 2021 [AEK Jorveza], wyodrębniono badania dla pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku, w których również uwzględniono jako ramię leczenia BSC (placebo zdefiniowane jako dieta + PPI). W żadnym badaniu nie oceniano punktu końcowego zdefiniowanego jako odpowiedź kliniczno-histologiczna, co uniemożliwiło weryfikację odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczno-histologiczną po 12. tygodniach stosowania BSC. Jedynie w badaniu Dellon 2016, oceniano odpowiedź histologiczną po 12. tygodniach leczenia i w przypadku ramienia placebo, tylko jeden pacjent (1/38, 3%), uzyskał remisję histologiczną. W przypadku wzięcia pod uwagę złożonego punktu końcowego, tj. zarówno remisja kliniczna i histologiczna, ten odsetek mógłby być niższy.

W modelu, przyjęto konserwatywne założenie (w celu uniknięcia 0% pacjentów z odpowiedzią kliniczno-histologiczną w ramieniu BSC) i odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczno-histologiczną w ramieniu BSC wyznaczono w oparciu o wynik OR (iloraz szans, ang. *odds ratio*). Ze względu na fakt, że w ramieniu BSC liczba pacjentów z odpowiedzią kliniczno-histologiczną wynosiła 0 (w przypadku gdy liczba zdarzeń w jednym z ocenianych ramion leczenia jest równa 0 nie można oszacować OR), w celu wyznaczenia OR, zgodnie z danymi raportowanymi w Cochrane Handbook zastosowano korektę polegającą na dodaniu 0,5 w każdym ramieniu (0,5 dla odpowiedzi i 0,5 dla braku odpowiedzi) [Cochrane Handbook] – patrz Tab. 3.

Tab. 3. OR dla porównania BSC z budezonidem, odpowiedź kliniczno-histologiczna w 12. tygodniu leczenia.

Liczba obserwacji		Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie		Liczba pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie		OR	
BSC	BOT	BSC	BOT	BSC	BOT	OR (95% CI)	Wartość p
Brak korekty zerowej liczby efektów w ramieniu BSC							
29	59	0	50	29	9	-	-

Liczba obserwacji		Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie		Liczba pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie		OR	
BSC	BOT	BSC	BOT	BSC	BOT	OR (95% CI)	Wartość p
Uwzględniona korekta zerowej liczby efektów w ramieniu BSC							
30	60	0,5	50,5	29,5	9,5	0,0032 (0,0002; 0,0568)	0,0001

BOT — budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); OR — iloraz szans (ang. *odds ratio*).

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów z odpowiedzią kliniczno-histologiczną w ramieniu BSC, OR oszacowane zgodnie z informacjami przedstawionymi w Tab. 3, odniesiono do odsetka pacjentów z odpowiedzią kliniczno-histologiczną z ramienia budezonidu, tj. 84,7%, wykorzystując następujący wzór:

$$P(BSC) = \frac{OR * S(BOT)}{1 + OR * S(BOT)}$$

gdzie: P(BSC) — prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi kliniczno-histologicznej w ramieniu BSC; S(B) — szansa wystąpienia analizowanego zdarzenia w grupie budezonidu.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi kliniczno-histologicznej testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości. W przypadku ramienia BSC, wykorzystano wartości wyznaczone w oparciu o 95% CI dla oszacowanego OR. W przypadku ramienia budezonidu dysponowano tylko jedną wartością. Ze względu na brak innych badań, na podstawie których można byłoby wyznaczyć alternatywny zestaw wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi kliniczno-histologicznej dla ramienia budezonidu, w ramach niniejszej analizy, wartości dla scenariuszowej analizy wrażliwości oszacowano z wykorzystaniem wyników z probabilistycznej analizy wrażliwości. W celu wygenerowania alternatywnych wartości dla prawdopodobieństwa odpowiedzi kliniczno-histologicznej, wykorzystano rozkład beta, opisany następującym wzorem:

$$\beta(k+1, n-k+1)$$

gdzie: k — liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; n — całkowita liczba pacjentów; k + 1 = parametr α; n - k = parametr β.

W ramach analizy PSA wygenerowano 1000 alternatywnych wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano 95% przedział ufności wyznaczony przez percentyle 2,5 oraz 97,5. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Zmienność parametrów", w załączonym modelu ekonomicznym (Excel).

Prawdopodobieństwo odpowiedzi kliniczno-histologicznej testowano również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. W przypadku ramienia budezonidu zmienność parametru, tj. błąd standardowy (SE, ang. *standard error*), wyznaczono przy wykorzystaniu następującego wzoru:

$$SE = \sqrt{\frac{p * (1-p)}{N}}$$

gdzie: p — prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia, N — liczba pacjentów uwzględnionych w badaniu.

W przypadku ramienia BSC, SE przyjęto jako 10% wartości podstawowej.

W Tab. 4 podsumowano wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi wykorzystane w ramach niniejszej analizy.

Tab. 4. Prawdopodobieństwo odpowiedzi kliniczno-histologicznej po 12. tygodniach leczenia.

Wariant analizy	Budezonid	SE na potrzeby PSA	BSC	SE na potrzeby PSA
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza wrażliwości — wariant minimalny	[redacted]		[redacted]	
Analiza wrażliwości — wariant maksymalny	[redacted]		[redacted]	

BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); SE — błąd standardowy (ang. *standard error*).

* Dane wyznaczone w oparciu o analizę PSA (probabilistyczną analizę wrażliwości); ** Dane wyznaczone w oparciu o 95% CI dla OR oszacowanego dla porównania BSC z budezonidem; ^ SE wyznaczone jako 10% wartości podstawowej.

2.3.2 Nawrót choroby

Pacjenci znajdujący się w stanie remisji mogą w dowolnym momencie powrócić do stanu aktywnej choroby. Odsetek pacjentów z nawrotem choroby przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu EOS-2, dla punktu końcowego dotyczącego utrzymania remisji po 48. tygodniach leczenia. Powyżej wymieniony punkt końcowy w badaniu zdefiniowano jako: odsetek pacjentów z remisją w 48. tygodniu, tj. niespełniających żadnego z tych kryteriów:

- nawrót kliniczny (tj. dysfagia lub odynofagia [7-dniowy okres przypomnienia] o nasileniu ≥4 punkty, potwierdzona przez 4 punkty w co najmniej 1 dniu następnego tygodnia w odpowiedniej 0-10 punktowej skali NRS dla dysfagii lub odynofagii [24-godzinny okres przypomnienia]);
- nawrót histologiczny (tj. szczytowa wartość ≥48 eos/mm2 hpf [odpowiadająca ≥15 eos/hpf] pod koniec badania;
- utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej, potrzeba dylatacji lub przedwczesne wycofanie udziału w badaniu z jakichkolwiek powodów.

W przypadku podtrzymania remisji, w ocenianym modelu ekonomicznym oddzielnie analizowano dwa alternatywne schematy dawkowania budezonidu (2 mg/dzień oraz 1 mg/dzień). W badaniu EOS-2, raportowano wyniki dla dwóch odrębnych schematów leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Jorveza, dawka 2 mg/dobę jest zalecana pacjentom z długotrwałą historią choroby i (lub) z rozległym stanem zapalnym

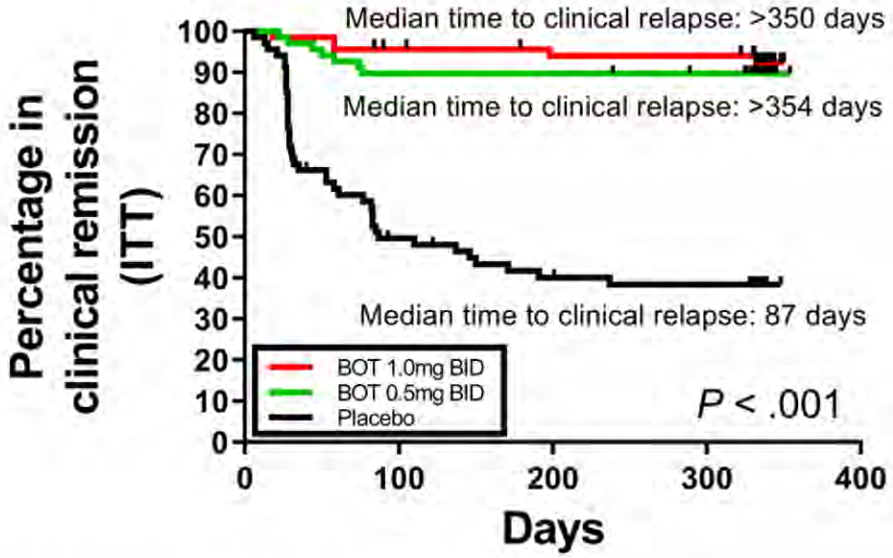
przełyku w przebiegu zaostrzenia choroby. Natomiast w badaniu EOS-2, pacjentów przydzielano losowo do analizowanych dawek wnioskowanej substancji (bez względu na zapisy przedstawione w ChPL), co stanowi ograniczenia analizowanego badania. Przy czym należy podkreślić, że różnice w wynikach dla obu odrębnych schematów dawkowania są nieznaczne. W rozdziale 3 przedstawiono wyniki dla obu schematów łącznie, tj. wyniki dla poszczególnych schematów dawkowania zważono z wykorzystaniem wag podanych przez eksperta klinicznego w przeprowadzonej ankiecie – patrz Tab. 5. W aneksie 6 przedstawiono szczegółowe wyniki dla obu analizowanych schematów.

Tab. 5. Udział poszczególnych analizowanych schematów leczenia.

Schemat dawkowania budezonidu w celu podtrzymania remisji	Odsetek pacjentów stosujących dany schemat
1 mg, tj. 2 tabletki po 0,5 mg na dobę	[redacted]
2 mg, tj. 2 tabletki po 1 mg na dobę	[redacted]

Zgodnie z przyjęta długością cyklu, tj. 12. tygodni, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, wyznaczony dla 48. tygodniowego horyzontu obserwacji przeliczono na 12. tygodniowe prawdopodobieństwo. W ramach niniejszej analizy, za autorami modelu założono, że pacjent, który wejdzie do stanu remisji EoE i pozostanie w nim przez cztery cykle (48 tygodni), to pozostaje w tym stanie zdrowia przez cały czas trwania modelu, tj. pozostaje w stanie permanentnej remisji i nie może powrócić do stanu aktywnej choroby ani żadnego innego stanu zdrowia wyodrębnionego w modelu. W badaniu EOS-2 raportowano odsetek pacjentów w stanie klinicznej remisji względem czasu badania. Jak przedstawiono na Rys. 2, odsetek pacjentów w stanie remisji klinicznej w przypadku ramienia budezonidu utrzymuje się na stałym poziomie, można przypuszczać, że tak samo będzie w przypadku odpowiedzi kliniczno-histologicznej. W związku z powyższym, przyjęte założenie można uznać za słuszne. Założenie dotyczące odsetka pacjentów wchodzących do stanu trwałej remisji testowano w ramach analiz wrażliwości, tj. uwzględniono scenariusz, w którym przyjęto, że po roku przebywania w stanie remisji, 74%/75% pacjentów w przypadku ramienia budezonidu odpowiednio 0,5 mg i 1 mg oraz 4% w przypadku ramienia BSC pozostanie w stanie trwałej remisji, pozostali pacjenci przejdą do stanu aktywnej choroby (dane wyznaczone w oparciu o punkt końcowy dotyczący odsetka pacjentów utrzymujących remisję kliniczno-histologiczną). W ramach testowania wyników dla powyżej opisanego założenia uwzględniono również jeden dodatkowy skrajny scenariusz, w którym przyjęto, że żaden pacjent po roku przebywania w stanie remisji (zarówno z ramienia budezonidu jak i z ramienia BSC) nie pozostanie w stanie permanentnej remisji.

Rys. 2. Odpowiedź kliniczna w badaniu EOS-2.



W Tab. 6 przedstawiono dane z badania EOS-2 dla punktu końcowego dotyczącego utrzymania remisji, dane wykorzystane w celu oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby.

Tab. 6. Odsetek pacjentów utrzymujących remisję — podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 — 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Pacjenci utrzymujący remisję n/N (%)	Pacjenci bez remisji po 48. tygodniach leczenia %	Odsetek pacjentów z nawrotem (12. tygodniowe prawdopodobieństwo)
BOT 0,5 mg BID	50/68 (73,5%)	26,5%	7,4%
BOT 1 mg BID	51/68 (75,0%)	25,0%	6,9%
BSC	3/68 (4,4%)	95,6%	54,2%

BID — dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); BOT — budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best suppoortive care*).

Prawdopodobieństwo nawrotu choroby testowano w ramach scenariuszowej jak i probabilistycznej analizy wrażliwości. Testowany zakres w scenariuszowej analizie wrażliwości wyznaczono adekwatnie jak w przypadku prawdopodobieństwa odpowiedzi kliniczno-histologicznej dla ramienia budezonidu (patrz opis w rozdziale 2.3.1 oraz szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Zmienność parametrów", w załączonym modelu ekonomicznym). Zmienność uwzględnionych parametrów (tj. SE, dane wykorzystane w PSA), wyznaczono przy wykorzystaniu wzoru opisanego w rozdziale 2.3.1.

W Tab. 7 podsumowano wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi wykorzystane w ramach niniejszej analizy.

Tab. 7. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby, 12-tygodniowe.

Wariant analizy	Budezonid 0,5 mg	SE na potrzeby PSA	Budezonid 1 mg	SE na potrzeby PSA	BSC	SE na potrzeby PSA
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza wrażliwości — wariant minimalny		[redacted]		[redacted]		[redacted]
Analiza wrażliwości — wariant maksymalny		[redacted]		[redacted]		[redacted]

BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

* Dane wyznaczone w oparciu o analizę PSA (probabilistyczną analizę wrażliwości).

W modelu uwzględniono możliwość zróżnicowania odsetka pacjentów z nawrotem choroby dla stanu remisji + leczenie podtrzymujące oraz dla stanu remisji i brak leczenia podtrzymującego [*Relapse rate (maintenance)*]. Opcja niewykorzystywana w ramach niniejszej analizy, ponieważ przyjęto, że wszyscy pacjenci w stanie remisji otrzymują leczenie podtrzymujące. W modelu uwzględniono również możliwość zróżnicowania odsetka pacjentów pozostający w stanie remisji z leczeniem podtrzymującym oraz w stanie remisji bez leczenia podtrzymującego (*Proportion on maintenance*). Jak wspomniano powyżej w ramach niniejszej analizy uwzględniono, że wszyscy pacjenci w stanie remisji otrzymują leczenie podtrzymujące, tj. uwzględniono, że 100% pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie przechodzi do stanu remisji + leczenie podtrzymujące (opcja: *variable number of patients with maintenance*).

2.3.3 Dylatacja przełyku

Eozynofilowe zapalenie przełyku prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia i wraz z przebudową przełyku do rozwoju zwężeń przełyku i konieczności przeprowadzenia zabiegów dylatacyjnych [EMA EPAR]. W modelu ekonomicznym uwzględniono częstotliwość zabiegu dylatacji przełyku. Zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu EOS-2 (badanie z najdłuższym horyzontem obserwacji), w trakcie 48-tygodniowej obserwacji, żaden pacjent z ramienia budezonidu (zarówno w przypadku budezonidu stosowanego w dawce 2 mg/dzień jak i 1 mg/dzień) nie miał wykonanego zabiegu dylatacji, natomiast w przypadku ramienia BSC, u jednego pacjenta przeprowadzono zabieg dylatacji. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono prawdopodobieństwo wykonania zabiegu dylatacji w przypadku ramienia BSC. Dane uzyskane z badania EOS-2 dla 48-tygodniowego horyzontu obserwacji przeliczono na 12-tygodniwoe prawdopodobieństwo — patrz Tab. 8. W badaniu EOS-2 podano sprzeczne informacje dotyczące liczby pacjentów z ramienia BSC, którym wykonano zabieg dylatacji. W tabeli, w której raportowano dane z zakresu zdarzeń niepożądanych, podano, że zabieg dylatacji w przypadku ramienia BSC wykonano u 1 pacjenta (tabela 3 w publikacji do badania EOS-2). Natomiast w tabeli 2 w publikacji do badania EOS-2, podano że w żadnym uwzględnionym ramieniu badania, w tym BSC, żaden pacjent nie wymagał zabiegu dylatacji, a jedynie 1 pacjent z ramienia BSC wymagał wykonania interwencji endoskopowej w celu usunięcia zalegającego pokarmu. Ze względu na rozbieżności, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym w przypadku pacjentów z ramienia BSC, prawdopodobieństwo wykonania zabiegu dylatacji było równe 0%.

Tab. 8. Prawdopodobieństwo zabiegu dylatacji.

Rodzaj zdarzenia	Budezonid 1 mg/dzień n/N (%)	Budezonid 2 mg/dzień n/N (%)	BSC
48-tygodniowy horyzont badania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza podstawowa, 12-tygodniowe prawdopodobieństwo	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza wrażliwości, 12-tygodniowe prawdopodobieństwo	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

2.3.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu o najdłuższym horyzoncie obserwacji (tj. badanie EOS-2), co podnosi wiarygodność analizy. Wybrano tylko te zdarzenia, które występowały z częstotliwością ≥5% w jakimkolwiek ramieniu leczenia. W badaniu EOS-2 analizowano oba schematy dawkowania budezonidu stosowane w celu podtrzymania remisji, tj. dawka 1 mg/dzień oraz dawka 2 mg/dzień (dawka 2 mg/dzień, stosowana jest również w celu indukcji remisji). Jak zaznaczono w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej obie dawki BOT były dobrze tolerowane i nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem [AEK Jorveza]. Oba schematy dawkowania charakteryzowały się porównywalnym profilem bezpieczeństwa, w związku z czym dane z zakresu zdarzeń niepożądanych analizowano łącznie dla obu schematów dawkowania budezonidu. Jedynymi zdarzenia niepożądanymi, które występowały z częstotliwością ≥5% w ramieniu budezonidu były zdarzenia żołądkowo-jelitowe oraz infekcje i zakażenia pasożytnicze. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono tylko te zdarzenia niepożądane. W przypadku ramienia BSC, żadne zdarzenie niepożądane nie występowało z częstotliwością ≥5% (infekcje i zakażenia pasożytnicze występowały z częstotliwością 1,5%). W przypadku BSC przyjęto konserwatywne założenie i dla tego ramienia leczenia nie uwzględniono żadnych zdarzeń niepożądanych.

Dane z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych, uwzględnione w analizowanym modelu ekonomicznym podsumowano w Tab. 9.

Tab. 9. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Rodzaj zdarzenia	Budezonid 1 mg/dzień n/N (%)	Budezonid 2 mg/dzień n/N (%)	Budezonid łącznie mg/dzień
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.3.5 Prawdopodobieństwo zgonu

Nie zidentyfikowano żadnych dowodów sugerujących, że EoE wpływa na oczekiwaną długość życia/śmiertelność. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej oraz ze względu na fakt uwzględnienia 5-letniego horyzontu obserwacji w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono śmiertelności pacjentów. Śmiertelność pacjentów uwzględniono w ramach jednego scenariusza analizy wrażliwości, tj. scenariusza w którym testowano dłuższy horyzont analizy równy 40 lat. Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2020 r. [GUS 2020a]), tj. prawdopodobieństwo zgonu pacjentów zależy jedynie od ich wieku. W celu oszacowania średniego prawdopodobieństwa zgonu, uwzględnionego w analizowanym modelu, wykorzystano dane dotyczące odsetka mężczyzn i kobiet uwzględnionych w badaniach klinicznych dla budezonidu – patrz Tab. 1. Jako wejściowy wiek pacjentów w modelu, przyjęto 37 lat (średni wiek pacjentów uwzględnionych w badaniach dla budezonidu, zaokrąglony do liczb całkowitych).

2.3.6 Kolejne linie leczenia

W modelu uwzględniono trzy linie leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku. W Polsce jest brak jakichkolwiek refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku budezonidu, pacjenci którzy nie uzyskają odpowiedzi na leczenie po 12. tygodniach stosowania budezonidu przechodzą na samo leczenie BSC. BSC stosowane jest zarówno w II jak i III linii leczenia. Natomiast pacjenci z ramienia BSC cały czas stosują BSC (w każdej z uwzględnionych linii leczenia).

2.4 Użyteczności

W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnej pracy, w której raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z EoE (patrz aneks 1). W związku z powyższym, w kolejnym kroku przeprowadzono przegląd ukierunkowany na wartości użyteczności dla pacjentów z GERD. 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 połykaniu. Przed 2011 rokiem, EoE uważano nawet za przejaw choroby refluksowej przełyku (GERD) [Lucendo 2017]. W związku z powyższym wartości użyteczności raportowane dla pacjentów z GERD, można uznać za reprezentatywne dla pacjentów z EoE. Ponadto, takie same podejście zastosowali również autorzy modelu ekonomicznego złożonego do kanadyjskiej agencji CADTH oraz autorzy analizowanego modelu ekonomicznego.

W toku poszukiwania wartości użyteczności dla pacjentów z GERD, zidentyfikowano 3 prace, w których raportowano wartości użyteczności możliwe do wykorzystania w analizowanym modelu ekonomicznym. Dwie prace opisujące to samo badanie [Jones 2003, Kartman 2004] oraz 1 analizę ekonomiczną, przeprowadzoną w populacji pacjentów z GERD [Grant 2008]. W ramach analizy podstawowej, za autorami analizowanego modelu ekonomicznego jak i autorami modelu złożonego do CADTH, dla stanu aktywnej choroby uwzględniono wartości użyteczności raportowane w badaniu Jones 2003/Kartman 2004. W badaniu Jones 2003/Kartman 2004 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.

W przypadku stanu remisji, za autorami analizowanego modelu jak i modelu złożonego do agencji CADTH, przyjęto, że wartość użyteczności pacjentów, ze względu na brak objawów choroby, jest taka sama jak dla populacji ogólnej (nie dysponowano wartością użyteczności dla pacjentów z EoE w stanie remisji, w związku z czym wykorzystano wartości raportowane dla populacji ogólnej). W modelu możliwe było uwzględnienie tylko jednej wartości użyteczności, natomiast wartości użyteczności dla populacji ogólnej raportowane są w zależności od wieku [Golicki 2021], wartości użyteczności opracowane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-5L. Ze względu, że analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci w wieku powyżej 18 lat (wejściowy wiek pacjentów wynosi 37 lat), w modelu uwzględniono średnią wartość użyteczności ważoną liczebnością populacji dla danej kategorii wiekowej [GUS 2020] — patrz Tab. 10.

Tab. 10. Wartości użyteczności dla ogólnej populacji raportowane w opracowaniu Golicki 2021.

Kategoria wiekowa	Wartość użyteczności z Golicki 2021	Ludność Polski w 2020 roku	Średnia wartość użyteczności ważona liczebnością populacji
18-24	0,9830	2 688 690	0,921
25-34	0,9750	5 222 883	
35-44	0,9670	6 300 861	
45-54	0,9350	4 975 279	
55-64	0,9000	5 003 676	
65-74	0,8600	4 422 523	
75+	0,7600	2 697 462	

W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywny zestaw użyteczności raportowany w opracowaniu Grant 2008. W opracowaniu Grant 2008 raportowano wartość użyteczności dla pacjentów stosujących stabilne dawki leków w fazie podtrzymania (wartość wykorzystana dla stanu remisji) oraz wartość użyteczności dla pacjentów z nawrotem choroby (wartość wykorzystana dla stanu aktywnej choroby). Obie wartości z Grant 2008 podane były dla pacjentów z GERD. Wartości z Grant 2008 nie wykorzystano w ramach analizy podstawowej ze względu na brak możliwości zweryfikowania sposobu oszacowania wartości użyteczności dla nawrotu choroby.

W modelu przyjęto, że wartości użyteczności będą takie same dla wszystkich analizowanych ramion leczenia. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu podsumowano w Tab. 11.

Tab. 11. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu.

Wariant analizy	Zestaw wartości użyteczności	Źródło
Analiza podstawowa	[redacted]	Aktywna choroba: Jones 2003/Kartman 2004, średnia wartość użyteczności dla wszystkich stanów nasilenia GERD Remisja: Golicki 2021 + GUS 2020
Analiza wrażliwości	[redacted]	Aktywna choroba: Jones 2003/Kartman 2004, wartość użyteczności dla łagodnego GERD Remisja: Golicki 2021 + GUS 2020
Analiza wrażliwości	[redacted]	Aktywna choroba: Jones 2003/Kartman 2004, wartość użyteczności dla umiarkowanego GERD Remisja: Golicki 2021 + GUS 2020
Analiza wrażliwości	[redacted]	Aktywna choroba: Jones 2003/Kartman 2004, wartość użyteczności dla ciężkiego GERD Remisja: Golicki 2021 + GUS 2020
Analiza wrażliwości	[redacted]	Aktywna choroba: Grant 2008 Remisja: Grant 2008

2.5 Koszty i struktura zużycia zasobów

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków [koszt substancji czynnych (budezonid];
- kosztem BSC (głównie koszt PPI);
- kosztem dylatacji przełyku;
- kosztem ponoszonym na monitorowanie leczenia;
- kosztem leczenia zdarzeń niepożądanych.

Jako podstawę konstrukcji zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

Zarówno budezonid jak i inhibitory pompy protonowej, są lekami podawanymi doustnie, w związku z czym nie generują żadnych kosztów podania.

Podstawowy koszt budezonidu przyjęto od wnioskodawcy. Koszty pozostałych leków szacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. oraz

danych sprzedażowych NFZ (rzeczywiste koszty ponoszone na refundacje poszczególnych substancji refundowanych w katalogu aptecznym). Ceny obliczono na podstawie informacji dotyczącej liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwocie refundacji przeznaczonej na dany lek w ostatnim dostępnym miesiącu, tj. sierpniu 2021 roku (najnowsze dostępne dane sprzedażowe NFZ). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat dla danej substancji czynnej, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych.

2.5.1 Koszt budezonidu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Jorveza®:

- 0,5 mg x 90 tabletek;
- 1 mg x 90 tabletek.

Cenę zbytu netto preparatów Jorveza® wyznaczono w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę.

Zgodnie z ChPL, zalecany sposób dawkowania budezonidu w przypadku indukowania remisji wynosi 2 mg budezonidu w postaci jednej 1 mg tabletki rano i jednej 1 mg tabletki wieczorem. W przypadku podtrzymywania remisji zalecana dawka dobowa 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. W ramach niniejszej analizy uwzględniono dwa alternatywne schematy dawkowania budezonidu, opisane w ChPL w zakresie podtrzymania remisji.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, niezależnie od stosowanej dawki, budezonid przyjmowany jest w postaci dwóch tabletek na dobę. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wnioskodawca wnosi o zrównanie ceny wszystkich wnioskowanych preparatów budezonidu. W praktyce, podstawą do szacowania kosztów leczenia budezonidem jest PDD (najczęściej stosowana dobowa dawka leku), a nie DDD, która niezależnie od dawki w tabletce (1; 0,5 mg) wynosi 2 tabletki na dobę.

Oszacowanie cen i odpłatności budezonidu przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Koszt preparatów Jorveza®.

Kategoria	Jorveza® 0,5 mg x 90 tabletek	Jorveza® 1 mg x 90 tabletek
Cena zbytu netto [PLN]		[redacted]
Urzędowa cena zbytu [PLN]		[redacted]
Cena hurtowa brutto [PLN]		[redacted]
Cena detaliczna [PLN]		[redacted]
Wysokość limitu finansowania [PLN]		[redacted]
Odpłatność		[redacted]

Kategoria	Jorveza® 0,5 mg x 90 tabletek	Jorveza® 1 mg x 90 tabletek
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	[redacted]	
Koszt NFZ [PLN]	[redacted]	
Koszt jednego cyklu leczenia*, perspektywa NFZ [PLN]	[redacted]	
Koszt jednego cyklu leczenia*, perspektywa wspólna [PLN]	[redacted]	

NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia.
* Koszt 12. tygodni leczenia.

[redacted]

2.5.2 Koszt BSC

Ze względu na brak zarejestrowanych i refundowanych opcji terapeutycznych, jako technologię opcjonalną dla budezonidu przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), które w praktyce najczęściej sprowadza się do odpowiedniego postępowania dietetycznego oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej [stosowanie poza zarejestrowanym wskazaniem (ang. *off-label*)]. W zakresie kosztów ponoszonych na BSC, uwzględniono koszty inhibitorów pompy protonowej. Nie uwzględniano kosztów wizyt u dietetyka, ponieważ powyżej wymieniona kategoria kosztów została już uwzględniona w ramach monitorowania leczenia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanych badaniach klinicznych, PPI stosuje jedynie część pacjentów. Udział PPI w kosztach BSC przyjęto na podstawie informacji raportowanych w badaniach zidentyfikowanych dla budezonidu (badania zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej) — patrz Tab. 6. BSC stosują zarówno pacjenci z ramienia budezonidu jak i ramienia komparatora. W związku z powyższym udział pacjentów stosujących PPI ma niewielki wpływ na inkrementalne wyniki dla porównania budezonidu + BSC vs samo BSC, dlatego nie testowano tego parametru w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 13. Udział PPI w kosztach BSC.

Badanie	% pacjentów stosujących PPI w danym badaniu	N	Średnia wartość
EOS-1	11,4%	88	15,5%
EOS-2	18,1%	204	
Miehlke 2015	13,2%	76	

PPI — inhibitory pompy protonowej.

PPI nie są zarejestrowane do stosowania w populacji pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku. W populacji pacjentów z EOE stosowane są *off label*. Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych *off-label* (Wykaz obowiązujących opinii konsultantów krajowych, o których mowa w art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wraz z terminem ich obowiązywania z dnia 01.09.2021 roku), inhibitory PPI nie są refundowane w eozynofilowym zapaleniu przełyku. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej koszt PPI uwzględniono jedynie w przypadku perspektywy wspólnej. Koszt z perspektywy wspólnej wyznaczono w oparciu o dane dotyczące cen detalicznych PPI — dane raportowane w obwieszczeniu MZ, uwzględniono średnie ceny, ważone liczbą zrefundowanych mg danego preparatu (refundacja w innych wskazaniach niż EoE). Udział poszczególnych PPI w kosztach BSC uwzględniono na podstawie aktualnych danych sprzedażowych NFZ (dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań w aktualnie refundowanych wskazaniach dla PPI).

Dawki PPI stosowane w eozynofilowym zapaleniu przełyku uwzględniono zgodnie z DDD podanym na stronie WHO dla poszczególnych substancji [WHO DDD]. W modelu uwzględniono ciągłe stosowanie PPI. Koszt ponoszony na BSC podsumowano w Tab. 14.

Tab. 14. Koszt BSC.

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

BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; PPI — inhibitory pompy protonowej.
* Wyznaczony w oparciu o liczbę sprzedanych mg danej substancji; ** Koszt 12. tygodni leczenia.

2.5.3 Koszt dylatacji przełyku

Zabiegi dylatacji realizowane są w ramach grupy: F03 średnie i endoskopowe zabiegi przełyku. Koszt hospitalizacji w ramach powyżej wymienione grupy przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w Zarządzeniu Nr 177/2021/DSOZ — patrz Tab. 15

Tab. 15. Koszt dylatacji przełyku.

Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Koszt hospitalizacji [PLN]
F03 średnie i endoskopowe zabiegi przełyku	3 300	3 070

2.5.4 Koszt monitorowania leczenia

W modelu w zakresie kosztów monitorowania leczenia uwzględniono następujące kategorie:

- koszty badań laboratoryjnych, tj. badanie poziomu eozynofilów oraz poziomu białka kationowego eozynofilów;
- wizyty u specjalistów, tj. dietetyk, otolaryngolog i gastroenterolog;
- inne elementy, tj. hospitalizacja pacjenta na oddziale gastroenterologicznym oraz badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopsji.

W modelu oprócz powyżej wymienionych kategorii uwzględniono również koszt wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Finansowanie świadczeń w POZ, odbywa się na podstawie rocznych stawek kapitacyjnych, określonych w zarządzeniu prezesa NFZ oraz listy świadczeniobiorców objętych opieką na podstawie deklaracji wyboru. W związku z powyższym, w warunkach polskich w modelu nie uwzględniono kosztów POZ. W modelu uwzględniono również kategorię dotyczącą znieczulenia pacjenta. W warunkach polskich, znieczulenie pacjenta zostało uwzględnione w kosztach hospitalizacji pacjenta w ramach grup: F07E choroby przełyku >65 r.ż. i F07F choroby przełyku <66 r.ż. (hospitalizacja pacjenta na oddziale gastroenterologicznym) oraz grupy F04 diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego (badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopsji), w związku z powyższym tę kategorię kosztów również pominięto.

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. Szczegółowe informacje podane przez eksperta podsumowano w aneksie 5.

Tab. 16. Zużycie zasobów uwzględnionych w kosztach monitorowania leczenia.

Rodzaj	Aktywna choroba		Remisja	
	Zużycie na cykl*	Odsetek pacjentów	Zużycie na cykl*	Odsetek pacjentów
Badania laboratoryjne				
Poziom eozynofilów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Poziom białka kationowego eozynofilów (ECP)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wizyty u specjalistów				
Wizyta u dietetyka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wizyta u otolaryngologa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pierwsza wizyta u gastroenterologa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kolejne wizyty u gastroenterologa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne elementy				
Hospitalizacja pacjenta na oddziale gastroenterologicznym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopsji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

n.d. – nie dotyczy.

Rodzaj	Aktywna choroba		Remisja	
	Zużycie na cykl*	Odsetek pacjentów	Zużycie na cykl*	Odsetek pacjentów

* Zużycie na cykl oszacowane w oparciu o dane przekazane przez eksperta klinicznego, cykl równy 12 tygodni.

W modelu nie uwzględniono odrębnych kosztów dla wyszczególnionych badań laboratoryjnych. Badania laboratoryjne wykonywane są w ramach wizyty u lekarza POZ bądź w ramach wizyty u gastroenterologa. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zarządzeniu nr 129/2021/DSOZ badanie poziomu eozynofilów, realizowane jest w ramach morfologii, która jest refundowana w ramach listy podstawowej W1 (w celu przyjęcia kosztu świadczenia na poziomie wyceny W12, konieczne jest wykazanie co najmniej 3 kodów z listy W1, w związku z powyższym koszt samej morfologii nie podwyższa kosztu wizyty u specjalisty – zgodnie z informacjami przedstawionymi poniżej koszt wizyty u specjalisty przyjęto na poziomie W11). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zarządzeniu nr 129/2021/DSOZ, badanie poziomu białka kationowego eozynofilów (ECP) nie jest refundowane. Najczęściej pojawiającą się ceną na stronach różnych laboratoriów był koszt 160 zł [Synevo, Medistore], taką też cenę badania uwzględniono z perspektywy wspólnej w analizowanym modelu ekonomicznym.

Zgodnie z załącznikiem nr 4 do zarządzenia nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ, wizyty specjalistyczne rozliczane są w ramach grupy W-11 (świadczenia specjalistyczne 1-go typu), którą wyceniono na [redacted] PLN – patrz Tab. 17.

Tab. 17. Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – wycena wizyt specjalistycznych.

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Koszt [PLN]
W11 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000011	[redacted]

Hospitalizacja pacjenta na oddziale gastroenterologicznym realizowana jest w ramach grup: F07E choroby przełyku >65 r.ż. i F07F choroby przełyku <66 r.ż. Wartość hospitalizacji w poszczególnej grupie opracowano na podstawie danych przedstawionych w załączniku nr 1a do zarządzenia nr 177/2021/DSOZ, liczbę hospitalizacji oszacowano zgodnie z danymi raportowanymi w statystykach NFZ [NFZ JGP] – patrz Tab. 18.

Tab. 18. Koszt hospitalizacji pacjenta na oddziale gastroenterologicznym.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Wartość hospitalizacji [PLN]	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]
F07E choroby przełyku >65 r.ż.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
F07F choroby przełyku <66 r.ż.	[redacted]	[redacted]	

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów.

Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopsji realizowane jest w ramach grupy F04 diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego.

W ramach powyższej grupy refundowana jest m.in procedura gastroskopii diagnostycznej z biopsją (44.162). Wartość hospitalizacji w grupie F04 opracowano na podstawie danych przedstawionych w załączniku nr 1a do zarządzenia nr 177/2021/DSOZ — patrz Tab. 19.

Tab. 19. Koszt badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopsji.

Grupa JGP	Wartość hospitalizacji [PLN]
F04 diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego	[redacted]

JGP — Jednorodne Grupy Pacjentów.

Poniżej podsumowano koszty monitorowania leczenia wyznaczone na cykl, tj. koszt monitorowania leczenia na cykl dla stanu aktywnej choroby oraz koszt monitorowania leczenia na cykl dla stanu remisji — patrz Tab. 20.

Tab. 20. Koszt monitorowanie leczenia na cykl, tj. 12 tygodni.

Stan	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Aktywna choroba	[redacted]	[redacted]
Remisja	[redacted]	[redacted]

NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.5.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w pierwszym cyklu trwania analizy. W ramach niniejszej analizy ekonomicznej, uwzględniono jedynie dwa rodzaje zdarzeń niepożądanych (patrz szczegółowe wyjaśnienie w rozdziale 2.3.4):

- Infekcje i zakażenia pasożytnicze;
- Zdarzenia żołądkowo-jelitowe.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EOS-2, w przypadku infekcji i zakażeń pasożytniczych, najczęściej występującymi infekcjami/zakażeniami były miejscowe kandydozy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, które ustępowały po zastawaniu leków przeciwgrzybicznych. W związku z powyższym, w zakresie kosztów ponoszonych na leczenie infekcji i zakażeń pasożytniczych uwzględniono koszty leków przeciwgrzybicznych, tj. flukonazol i itrakonazol. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL i aktualnym obwieszczeniu MZ, obie powyżej wymienione substancje są refundowane w leczeniu kandydozy jamy ustnej oraz kandydozy przełyku. Wśród leków przeciwgrzybiczych w Polsce refundowany jest również worykonazol i posakonazol. Obie powyżej wymienione substancje wskazane są do stosowania w ciężkich zakażeniach grzybiczych, w związku z czym ich kosztów nie uwzględniono w ramach leczenia kandydoz przełyku/jamy ustnej. Dawkowanie oraz czas trwania terapii przeciwgrzybiczej, przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystykach produktów zawierających flukonazol lub itrakonazol [ChPL Flucofast, ChPL Itrax]. Koszt leczenia infekcji i zakażeń pasożytniczych podsumowano w Tab. 21.

Tab. 21. Koszt leczenia infekcji i zakażeń pasożytniczych.

Parametr	Flukonazol	Itrakonazol
Dawka w 1. dniu leczenia [mg]	[redacted]	[redacted]
Dawka w kolejnych dniach/dobę [mg]	[redacted]	[redacted]
Liczba dni terapii	[redacted]	[redacted]
Koszt za mg z perspektywy NFZ [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt za mg z perspektywy wspólnej [PLN]	[redacted]	[redacted]
Udział danej substancji*	[redacted]	[redacted]
Średni koszt terapii z perspektywy NFZ[PLN]	[redacted]	
Średni koszt terapii z perspektywy wspólnej[PLN]	[redacted]	

NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia.
* Wyznaczony w oparciu o liczbę sprzedanych mg danej substancji.

W zakresie zdarzeń żołądkowo-jelitowych, w modelu uwzględniono koszt leczenia GERD (choroba refluksowa przełyku). W leczeniu GERD, w Polsce refundowane są inhibitory pompy protonowej. Dawkowanie oraz czas trwania terapii, przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystykach produktów PPI [ChPL Helides, ChPL Lanzul, ChPL Bioprazol, ChPL Panrazol]. Koszt leczenia zdarzeń żołądkowo-jelitowych podsumowano w Tab. 22.

Tab. 22. Koszt leczenia zdarzeń żołądkowo-jelitowych.

Parametr	Ezomeprazol	Lansoprazol	Omeprazol	Pantoprazol
Dawka/dobę [mg]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba dni terapii*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt za mg z perspektywy NFZ [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt za mg z perspektywy wspólnej [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udział danej substancji**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średni koszt terapii z perspektywy NFZ[PLN]				[redacted]
Średni koszt terapii z perspektywy wspólnej[PLN]				[redacted]

NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia.
* Uwzględniono 4 tygodnie, w ChPL raportowano, że ustąpienie objawów uzyskuje się w ciągu 2-4 tygodni; ** Wyznaczony w oparciu o liczbę sprzedanych mg danej substancji.

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od przyjętych założeń i wartości parametrów.

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obarczone największą niepewnością:

- dyskontowanie kosztów i efektów;
- horyzont analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia, tj. wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, nawrotu choroby oraz prawdopodobieństwa wykonania zabiegu dylatacji;
- wartości użyteczności.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego. W Tab. 23 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Tab. 23. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	[redacted]	[redacted]	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6
B	Horyzont czasowy	[redacted]	[redacted]	Za autorami modelu, w analizie podstawowej uwzględniono 5-letni horyzont czasowy, który uznano za odpowiedni do uchwycenia wszystkich istotnych kosztów i wyników związanych z przewlekłym EoE. W ramach analizy wrażliwości testowano dłuższy horyzont czasowy, rozdział 1.6

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
C1	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie i prawdopodobieństwo nawrotu choroby	[redacted]	[redacted]	Parametry oraz zakres zmienności wyznaczony w oparciu o wyniki raportowane w badaniach zidentyfikowanych dla budezonidu, rozdział 2.3.1 i 2.3.2
C2			[redacted]	
C3		[redacted]	[redacted]	
C3			[redacted]	
D	Prawdopodobieństwo wykonania dylatacji przełyku	[redacted]	[redacted]	Dane wyznaczone w oparciu o wyniki badania EOS-2, rozdział 2.3.3
E1	Wartość użyteczności	[redacted]	[redacted]	Nie zidentyfikowano wartości użyteczności dla pacjentów z EoE, w związku z czym w analizie wykorzystano wartości użyteczności dla pacjentów z GERD. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności dla pacjentów z GERD, rozdział 2.4
E2			[redacted]	
E3			[redacted]	
E4			[redacted]	

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); EoE – eozynofilowe zapalenie przełyku; GERD – choroba refluksowa przełyku.

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (1000 powtórzeń, ilość powtórzeń można modyfikować w komórce E7 w arkuszu „PSA"): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją, a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 166 758 PLN/QALY).

W Tab. 24 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadku braku danych dotyczących zmienności parametrów, założono SE na poziomie 10% wartości wyjściowej. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład beta do użyteczności i parametrów których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 [Briggs 2006].

Tab. 24. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Beta	Parametry z zakresu skuteczności leczenia tj. prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo nawrotu choroby, wartości użyteczności, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu budezonidu

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).
2. Zrównywano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

W przypadku przypisania BSC skuteczności budezonidu tj. przyjęcia po stronie BSC danych z zakresu skuteczności leczenia budezonidu, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano tylko jedno badanie z zakresu efektywności praktycznej, w którym oceniano stosowanie budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w populacji pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku [AEK Jorveza], badanie Lee 2020 – badanie opublikowanie w formie abstraktu konferencyjnego. W Lee 2020 pacjenci otrzymywali budezonid jedynie przez 12 tygodni. Ze względu na krótki horyzont, badania Lee 2020 nie można było wykorzystać w celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej parametrów uwzględnionych w modelu. Nie zidentyfikowano innych badań, z dłuższym horyzontem obserwacji, które można wykorzystać do walidacji zewnętrznej.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną: CADTH 2020, w której oceniano budezonid stosowany populacji 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 analizie oceniano jedynie indukcję leczenia budezonidem, natomiast w ramach niniejszej analizy ekonomicznej oceniano zarówno indukcję jak i podtrzymanie remisji. W CADTH 2020 uwzględniono jedynie roczny horyzont analiz, w ramach niniejszej analizy w wariancie podstawowym 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.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[redacted]

Rys. 3 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ.

[redacted]

Rys. 4 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ.

[redacted]

Rys. 5 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna.

Rys. 6 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna.

4 Ograniczenia

- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań, które idealnie odpowiadałyby wnioskowanej populacji. Wnioskowaną populację stanowią dorośli pacjenci z eozynofilowym zapaleniem przełyku. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 badania RCT (Miehlke 2015 i EOS-1, w których oceniano fazę indukcji i EOS-2, w którym oceniano fazę podtrzymania), które spełniły kryteria włączenia do analizy. 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 (badanie EOS-1 i EOS-2, w badaniu Miehlke 2015 nie uwzględniono takiego kryterium włączenia, przy czy badanie Mhielke 2015 trwało tylko 2 tygodnie). Należy podkreślić, że restrykcyjne przestrzeganie kryteriów włączenia skutkowałoby brakiem włączenia jakichkolwiek badań, a badania EOS-1 i EOS-2, stanowią główne źródło danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej we wnioskowanych populacjach pacjentów.
- W przypadku podtrzymania remisji, w ocenianym modelu ekonomicznym oddzielnie analizowano dwa alternatywne schematy dawkowania budezonidu (2 mg/dzień oraz 1 mg/dzień). W badaniu EOS-2, raportowano wyniki dla dwóch odrębnych schematów leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Jorveza, dawka 2 mg/dobę jest zalecana pacjentom z długotrwałą historią choroby i (lub) z rozległym stanem zapalnym przełyku w przebiegu zaostrzenia choroby. Natomiast w badaniu EOS-2, pacjentów przydzielano losowo do analizowanych dawek wnioskowanej substancji (bez względu na zapisy przedstawione w ChPL), co stanowi ograniczenia analizowanego badania. Przy czym należy podkreślić, że różnice w wynikach dla obu odrębnych schematów dawkowania są nieznaczne.
- W zakresie danych dotyczących odpowiedzi na leczenie, w modelu wykorzystano dane raportowane w badaniu EOS-1. W modelu jako moment oceny odpowiedzi na leczenie uwzględniono 12. tydzień. W badaniu EOS-1 wyniki dla 12. tygodnia raportowano tylko dla ramienia budezonidu (wyniki z fazy przedłużonej), w przypadku ramienia BSC dysponowano jedynie wynikami z 6. tygodnia, w zakresie których wykazano, że po 6. tygodniach leczenia żaden pacjenta z ramienia BSC nie uzyskał odpowiedzi kliniczno-histologicznej. W modelu, przyjęto konserwatywne założenie (w celu uniknięcia 0% pacjentów z odpowiedzią kliniczno-histologiczną w ramieniu BSC) i odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczno-histologiczną w ramieniu BSC wyznaczono w oparciu o wynik OR (iloraz szans, ang. *odds ratio*). Ze względu na fakt, że w ramieniu BSC liczba pacjentów z odpowiedzią kliniczno-histologiczną wynosiła 0 (w przypadku gdy liczba zdarzeń w jednym z ocenianych ramion leczenia jest równa 0 nie można oszacować OR), w celu wyznaczenia OR, zgodnie z danymi raportowanymi w Cochrane Handbook zastosowano korektę polegającą na dodaniu 0,5 w każdym ramieniu (0,5 dla odpowiedzi i 0,5 dla braku odpowiedzi). W wariancie podstawowym, odpowiedź na leczenie w ramieniu BSC

w 12. tygodniu oszacowano na 2%. Oszacowana wartość testowano w ramach analizy wrażliwości (testowano szeroki przedział od <1% do 24%). Na podstawie przeglądów systematycznych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano jedno badanie (Dellon 2016), w którym oceniano odpowiedź histologiczną po 12. tygodniach leczenia (nie zidentyfikowano żadnych badań w których oceniano odpowiedź kliniczno-histologiczną) i w przypadku ramienia placebo, tylko jeden pacjent (1/38, 3%), uzyskał remisję histologiczną. W przypadku wzięcia pod uwagę złożonego punktu końcowego, tj. zarówno remisja kliniczna i histologiczna, ten odsetek mógłby być niższy, co świadczy o tym, że wartość oszacowana w ramach niniejszej analizy jest poprawna.

- W ramach analizy podstawowej, za autorami modelu założono, że pacjent, który wejdzie do stanu remisji EoE i pozostanie w nim przez cztery cykle (48 tygodni), to pozostaje w tym stanie zdrowia przez cały czas trwania modelu, tj. pozostaje w stanie permanentnej remisji i nie może powrócić do stanu aktywnej choroby ani żadnego innego stanu zdrowia wyodrębnionego w modelu. W ramach analizy klinicznej, nie zidentyfikowano żadnych badań z horyzontem obserwacji >1 roku, które umożliwiłyby weryfikacje powyższego założenia (najdłuższe badanie, EOS-2 trwało 48 tygodni). W badaniu EOS-2 raportowano odsetek pacjentów w stanie klinicznej remisji względem czasu badania. Odsetek pacjentów w stanie remisji klinicznej w przypadku ramienia budezonidu utrzymuje się na stałym poziomie, można przypuszczać, że tak samo będzie w przypadku odpowiedzi kliniczno-histologicznej. W związku z powyższym, przyjęte założenie można uznać za słuszne. Założenie dotyczące odsetka pacjentów wchodzących do stanu trwałej remisji testowano w ramach analiz wrażliwości.
- W badaniu EOS-2 podano sprzeczne informacje dotyczące liczby pacjentów z ramienia BSC, którym wykonano zabieg dylatacji. W tabeli, w której raportowano dane z zakresu zdarzeń niepożądanych, podano, że zabieg dylatacji w przypadku ramienia BSC wykonano u 1 pacjenta (tabela 3 w publikacji do badania EOS-2). Natomiast w tabeli 2 w publikacji do badania EOS-2, podano że w żadnym uwzględnionym ramieniu badania, w tym BSC, żaden pacjent nie wymagał zabiegu dylatacji, a jedynie 1 pacjent z ramienia BSC wymagał wykonania interwencji endoskopowej w celu usunięcia zalegającego pokarmu. Ze względu na rozbieżności, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym w przypadku pacjentów z ramienia BSC, prawdopodobieństwo wykonania zabiegu dylatacji było równe 0%.
- W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnej pracy, w której raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z EoE. W związku z powyższym, w kolejnym kroku przeprowadzono przegląd ukierunkowany na wartości użyteczności dla pacjentów z GERD. 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 połykaniu. Przed 2011 rokiem, EoE uważano nawet za przejaw choroby refluksowej przełyku (GERD) [Lucendo 2017]. W związku z powyższym wartości użyteczności raportowane dla pacjentów z GERD, można uznać za reprezentatywne dla pacjentów z EoE. Ponadto, taki same podejście zastosowali również autorzy

modelu ekonomicznego złożonego do kanadyjskiej agencji CADTH oraz autorzy analizowanego modelu ekonomicznego.

- W przypadku stanu remisji, za autorami analizowanego modelu jak i modelu złożonego do agencji CADTH, przyjęto, że wartość użyteczności pacjentów, ze względu na brak objawów choroby, jest taka sama jak dla populacji ogólnej (nie dysponowano wartością użyteczności dla pacjentów z EoE w stanie remisji, w związku z czym wykorzystano wartości raportowane dla populacji ogólnej). W modelu możliwe było uwzględnienie tylko jednej wartości użyteczności, natomiast wartości użyteczności dla populacji ogólnej raportowane są w zależności od wieku [Golicki 2021], wartości użyteczności opracowane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-5L. Ze względu, że analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci w wieku powyżej 18 lat (wejściowy wiek pacjentów wynosi 37 lat), w modelu uwzględniono średnią wartość użyteczności ważoną liczebnością populacji dla danej kategorii wiekowej.
- BSC zdefiniowano jako dietę oraz stosowanie inhibitorów PPI *off-label*. Inhibitory PPI nie są refundowane w eozynofilowym zapaleniu przełyku. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej koszt PPI uwzględniono jedynie w przypadku perspektywy wspólnej. Koszt z perspektywy wspólnej wyznaczono w oparciu o dane dotyczące cen detalicznych PPI — dane raportowane w obwieszczeniu MZ, uwzględniono średnie ceny, ważone liczbą zrefundowanych mg danego preparatu (refundacja w innych wskazaniach niż EoE). W rzeczywistości pacjenci mogą również dostawać inne preparaty PPI, które nie są na obwieszczeniu i ceny PPI stosowanych *off-label*, mogą się różnić od tych podanych na obwieszczeniu. Przy czym należy podkreślić, że BSC stosują zarówno pacjenci z ramienia budezonidu jak i ramienia komparatora. W związku z powyższym ich cena ma niewielki wpływ na inkrementalne wyniki dla porównania budezonidu + BSC vs samo BSC, dlatego nie testowano tego parametru w ramach analizy wrażliwości.
- Odsetek pacjentów stosujących PPI w przypadku ramienia BSC przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w badaniach klinicznych. Kryterium włączenia do badań EOS-1 i EOS-2 stanowili pacjenci po nieskutecznym leczeniu inhibitorami pompy protonowej (powyższego kryterium nie uwzględniono jedynie w badaniu Mhielke 2015), co w rzeczywistości może oznaczać, że więcej pacjentów z wnioskowanej populacji stosuje PPI. Należy podkreślić, że odsetek pacjentów stosujących PPI był zbliżony w trzech analizowanych badaniach (od 11% w badaniu EOS-1 do 18% w badaniu EOS-2). Ponadto BSC stosują zarówno pacjenci z ramienia budezonidu jak i ramienia komparatora. W związku z powyższym udział pacjentów stosujących PPI ma niewielki wpływ na inkrementalne wyniki dla porównania budezonidu + BSC vs samo BSC, dlatego nie testowano tego parametru w ramach analizy wrażliwości.
- W przypadku kosztów monitorowania leczenia pacjenci mają sprawdzany poziom białka kationowego eozynofilów (ECP). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zarządzeniu nr 129/2021/DSOZ, powyższe badanie nie jest refundowane. Jego koszt uwzględniono na podstawie informacji podanych na stronach dwóch laboratoriów (w przypadku obu laboratoriów podano taką samą cenę badania). W rzeczywistości,

w różnych laboratoriach koszt tego badania może być inny. Przy czym należy podkreślić, że koszt badania ECP wpływa jedynie na wyniki z perspektywy wspólnej.

- Brak parametrów zmienności. W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE stanowi 10% wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było 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*).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Jorveza®:

- 0,5 mg x 90 tabletek;
- 1 mg x 90 tabletek.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. We wszystkich wariantach analizy podstawowej jak i we wszystkich wariantach analizy wrażliwości, uzyskano [redacted] obowiązującego w Polsce progu opłacalności (166 758 PLN/QALY).

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną: CADTH 2020, w której oceniano budezonid stosowany populacji 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 analizie oceniano jedynie indukcję leczenia budezonidem, natomiast w ramach niniejszej analizy ekonomicznej oceniano zarówno indukcję jak i podtrzymanie remisji. W CADTH 2020 uwzględniono jedynie roczny horyzont analiz, w ramach niniejszej analizy w wariancie podstawowym 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.

[redacted]

[redacted]

6 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że terapia budezonidem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej stosowanym w leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych pacjentów, [redacted]

Obecnie żaden produkt leczniczy nie jest w Polsce refundowany w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku, a inne metody leczenia są obarczone albo ograniczoną skutecznością czy też problemami z zastosowaniem się pacjentów do zaleceń terapeutycznych. W związku z powyższym pacjenci chorujący na eozynofilowe zapalenie przełyku mają w obecnej chwili niezaspokojoną potrzebę medyczną, co może przekładać się na efekty zdrowotne, a także na jakość życia. Preparat Jorveza® zawiera bezpieczny i skuteczny w analizowanym wskazaniu oraz zalecany przez wytyczne kliniczne steroid miejscowy, tj. budezonid. Spośród innych preparatów budezonidu wyróżnia go rejestracja w eozynofilowym zapaleniu przełyku oraz specyficzna forma preparatu, tj. tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, która jest optymalna dla dostarczenia odpowiedniej dawki leku w zmienione chorobowo miejsce, celem szybkiej i skutecznej eliminacji stanu zapalnego leżącego u podłoża eozynofilowego zapalenia przełyku.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku aktualnych przeglądów systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. W pierwszym kroku poszukiwano wartości użyteczności opublikowanych dla pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku, tj. z wnioskowanym wskazaniem. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, aktualny przegląd zdefiniowano jako opublikowany w ciągu ostatnich 5 lat. W związku z powyższym, w strategii zastosowano filtr dotyczący momentu publikacji. Zastosowaną strategię podsumowano w Tab. 28.

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla EoE (opracowania wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"eosinophilic esophagitis" [MeSH Terms]	1 896
#2	eosinophilic esophagitis [Text Word]	3 183
#3	eosinophilic esophagitides [Text Word]	1
#4	esophagitides, eosinophilic [Text Word]	3 564
#5	chronic esophagitis, eosinophilic [Text Word]	3
#6	chronic esophagitides, eosinophilic [Text Word]	702
#7	eosinophilic chronic esophagitis [Text Word]	10
#8	esophagitides, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#9	esophagitis, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#10	esophagitis, eosinophilic [Text Word]	26
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3 566
#12	"Quality of Life"[Mesh]	220 045
#13	Quality of Life[Text Word]	369 286
#14	Life Quality[Text Word]	8 436
#15	Health-Related Quality Of Life[Text Word]	50 183
#16	Health Related Quality Of Life[Text Word]	50 183
#17	HRQOL[Text Word]	19 720
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	372 927
#19	#11 AND #18	148
#20	#19 Review, Systematic Review, in the last 5 years	33

Spośród 33 prac, po pełnym tekście przejrzano 3 prace [Luccendo 2017, Mukkada 2018, CADTH 2020]. Dwie prace [Luccendo 2017, Mukkada 2018] stanowiły przeglądy systematyczne, w których uwzględniono badania oceniające jakość życia związaną ze zdrowiem w populacji pacjentów z EoE. W ramach niniejszej analizy, przejrzano wszystkie

prace pierwotne zidentyfikowane przez autorów dwóch powyżej wymienionych przeglądów. W żadnym z pierwotnych badań nie zidentyfikowano poszukiwanych wartości użyteczności. Jedną z prac zidentyfikowanych w trakcie przeglądu abstraktów, stanowił wniosek refundacyjny złożony do kanadyjskiej agencji CADTH. W ramach powyższego wniosku, oceniano model ekonomiczny, w którym porównano koszty i efekty stosowania budezonidu względem braku leczenia w populacji dorosłych pacjentów z EoE. Autorzy wniosku złożonego do kanadyjskiej agencji, zaznaczyli, że nie zidentyfikowali żadnych prac w których raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z EoE, w związku z czym w modelu przyjęli wartości użyteczności raportowane dla pacjentów z GERD. Podobne założenie przyjęli również autorzy modelu ekonomicznego omawianego w ramach niniejszej analizy. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w kolejnym kroku wykonano przegląd ukierunkowany na zidentyfikowanie wartości użyteczności raportowanych dla pacjentów z GERD. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z GERD z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Zastosowaną strategię podsumowano w Tab. 29.

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla GERD bazie MEDLINE (PubMed), 01.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Gastroesophageal Reflux"[Mesh]	27 685
#2	Gastroesophageal Reflux[Text Word]	33 949
#3	Gastric Acid Reflux[Text Word]	56
#4	Acid Reflux, Gastric[Text Word]	2
#5	Reflux, Gastric Acid[Text Word]	7
#6	Gastric Acid Reflux Disease[Text Word]	1
#7	Gastro-Esophageal Reflux Disease*[Text Word]	918
#8	Gastro Esophageal Reflux Disease*[Text Word]	918
#9	Reflux Disease, Gastro-Esophageal[Text Word]	4
#10	Gastro-oesophageal Reflux[Text Word]	4 151
#11	Gastro oesophageal Reflux[Text Word]	4 151
#12	Reflux, Gastro-oesophageal[Text Word]	6

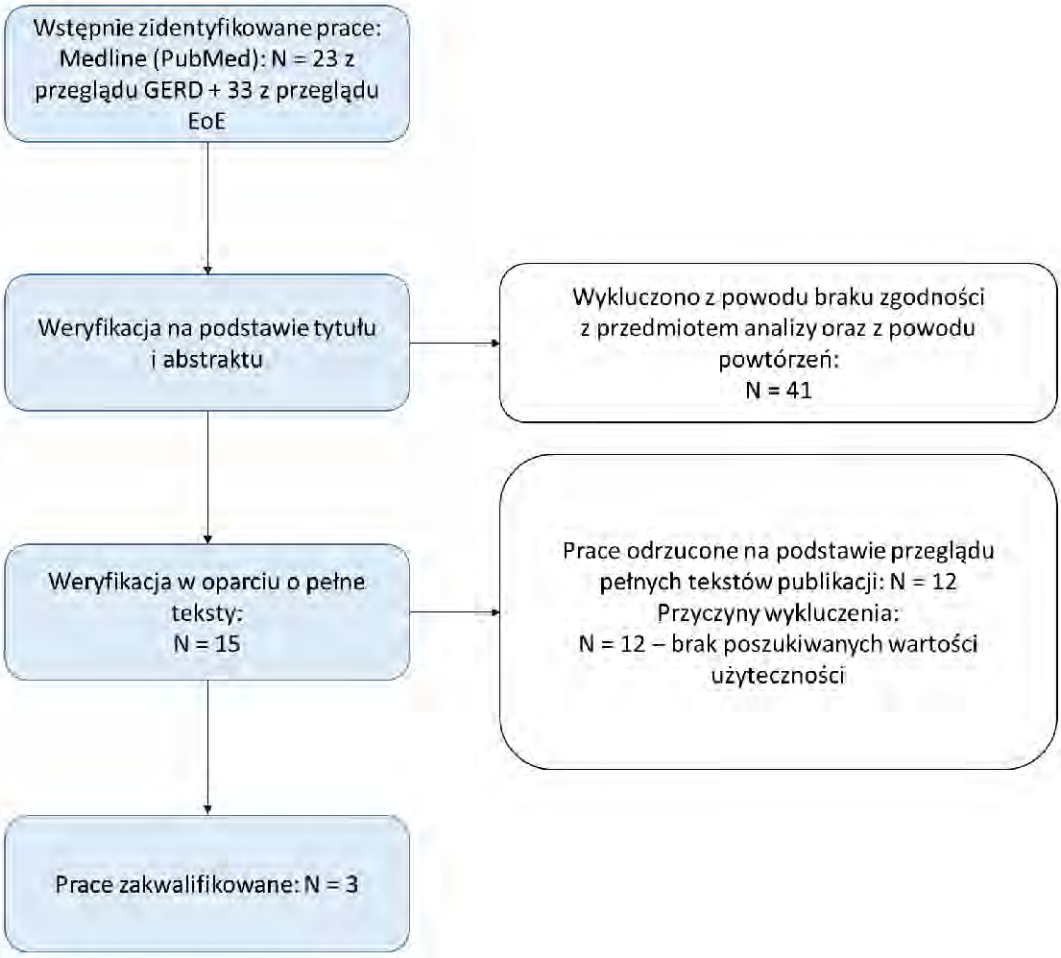
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#13	Gastroesophageal Reflux Disease[Text Word]	12 157
#14	GERD[Text Word]	9 416
#15	Reflux, Gastroesophageal[Text Word]	27
#16	Esophageal Reflux[Text Word]	2 442
#17	Gastro-Esophageal Reflux[Text Word]	1 723
#18	Gastro Esophageal Reflux[Text Word]	1 723
#19	Reflux, Gastro-Esophageal[Text Word]	1
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	37 320
#21	Euroqol [Text Word]	6 621
#22	EQ-5D [Text Word]	9 708
#23	#21 OR #22	12 670
#24	#20 AND #23	23

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.P., T.M.). W toku przeszukiwań baz danych 56 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono trzy prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 7.

Rys. 7. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 30 oraz Tab. 31 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 30. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Jones 2003	Jones R, Horbach S, Sander P, Rydén-Bergsten T. Heartburn in patients with gastro-oesophageal reflux disease in Germany and Sweden: a study on patients' burden of disease. Pharmacoeconomics. 2003;21(15):1091-102.
Kartman 2004	Kartman B, Gatz G, Johannesson M. Health state utilities in gastroesophageal reflux disease patients with heartburn: a study in Germany and Sweden. Med Decis Making. 2004 Jan-Feb;24(1):40-52.
Grant 2008	Grant A, Wileman S, Ramsay C, Bojke L, Epstein D, Sculpher M, Macran S, Kilonzo M, Vale L, Francis J, Mowat A, Krukowski Z, Heading R, Thursz M, Russell I, Campbell M; REFLUX Trial Group. The effectiveness and cost-effectiveness of minimal access surgery amongst people with gastro-oesophageal reflux disease - a UK collaborative study. The REFLUX trial. Health Technol Assess. 2008 Sep;12(31):1-181, iii-iv.

Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Przegląd opracowań wtórnych dla EoE		
CADTH 2020	Pharmacoeconomic Review Report: Budesonide (Jorveza): (AVIR Pharma Inc.): Indication: For the induction of clinicopathologic remission in adults with eosinophilic esophagitis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Dec.	W CADTH 2020 uwzględniono wartości użyteczność raportowane dla GERD, tj. wartości użyteczności z publikacji Kartman 2004. Powyższą pracę omówiono w ramach badań zidentyfikowanych w trakcie przeglądu ukierunkowanego na GERD.
Luccendo 2017	Lucendo AJ, Arias-González L, Molina-Infante J, Arias Á. Systematic review: health-related quality of life in children and adults with eosinophilic oesophagitis-instruments for measurement and determinant factors. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Aug;46(4):401-409.	Brak prac, w których raportowano poszukiwane wartości użyteczności.
Mukkada 2018	Mukkada V, Falk GW, Eichinger CS, King D, Todorova L, Shaheen NJ. Health-Related Quality of Life and Costs Associated With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Apr;16(4):495-503.e8.	Brak prac, w których raportowano poszukiwane wartości użyteczności.
Przegląd opracowań dla GERD		
Bergquist 2013	Bergquist H, Agréus L, Tillander L, Johnsson F, Sörngård H, Sjöstedt S, Hellström PM. Structured diagnostic and treatment approach versus the usual primary care approach in patients with gastroesophageal reflux disease: a cluster-randomized multicenter study. J Clin Gastroenterol. 2013 Aug;47(7):e65-73.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Ekesbo 2011	Ekesbo R, Sjöstedt S, Sörngård H. Effects of structured follow-up and of more effective acid inhibitory treatment in the management of GORD patients in a Swedish primary-care setting: a randomized, open-label study. Clin Drug Investig. 2011;31(3):181-9.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Goeree 2011	Goeree R, Hopkins R, Marshall JK, Armstrong D, Ungar WJ, Goldsmith C, Allen C, Anvari M. Cost-utility of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for chronic and controlled gastroesophageal reflux disease: a 3-year prospective randomized controlled trial and economic evaluation. Value Health. 2011 Mar-Apr;14(2):263-73.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Ponadto badanie przeprowadzono w populacji pacjentów z Kanady, natomiast w ramach niniejszej analizy poszukiwano przede wszystkim badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z krajów europejskich.
Gong 2017	Gong EJ, Choi KD, Jung HK, Youn YH, Min BH, Song KH, Huh KC. Quality of life, patient satisfaction, and disease burden in patients with	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Ponadto badanie przeprowadzono

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
	gastroesophageal reflux disease with or without laryngopharyngeal reflux symptoms. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jul;32(7):1336-1340.	w populacji pacjentów z Azji, natomiast w ramach niniejszej analizy poszukiwano przede wszystkim badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z krajów europejskich.
Grant 2008	Grant AM, Wileman SM, Ramsay CR, Mowat NA, Krukowski ZH, Heading RC, Thursz MR, Campbell MK; REFLUX Trial Group. Minimal access surgery compared with medical management for chronic gastro-oesophageal reflux disease: UK collaborative randomised trial. BMJ. 2008 Dec 15;337:a2664.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Grant 2013	Grant AM, Boachie C, Cotton SC, Faria R, Bojke L, Epstein DM, Ramsay CR, Corbacho B, Sculpher M, Krukowski ZH, Heading RC, Campbell MK; REFLUX trial group. Clinical and economic evaluation of laparoscopic surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: 5-year follow-up of multicentre randomised trial (the REFLUX trial). Health Technol Assess. 2013 Jun;17(22):1-167.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Moayyedi 2010	Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, Lei Y, Bukoski M, White RJ. The gain in quality-adjusted life months by switching to esomeprazole in those with continued reflux symptoms in primary care: EncomPASS--a cluster-randomized trial. Am J Gastroenterol. 2010 Nov;105(11):2341-6.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Ponadto badanie przeprowadzono w populacji pacjentów z Kanady, natomiast w ramach niniejszej analizy poszukiwano przede wszystkim badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z krajów europejskich.
Monroy 2018	Monroy M, Ruiz MA, Rejas J, Soto J. Mapping of the Gastrointestinal Short Form Questionnaire (GSF-Q) into EQ-5D-3L and SF-6D in patients with gastroesophageal reflux disease. Health Qual Life Outcomes. 2018 Sep 10;16(1):177.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Ponadto w badaniu raportowano wartości użyteczności uzyskane w wyniku mapowania kwestionariusza: *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Symptom Frequency Questionnaire.* Mapowanie kwestionariuszy do miar użyteczności zawsze wiąże się z niepewnością i bardziej wiarygodnym źródłem danych są badania w których podano wartości użyteczności uzyskane bezpośrednio z kwestionariusza EQ-5D, czy też innych kwestionariuszy.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Raghunath 2008	Raghunath AS, Hungin AP, Mason J, Jackson W. Symptoms in patients on long-term proton pump inhibitors: prevalence and predictors. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Feb 15;29(4):431-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03897.x. Epub 2008 Nov 17.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnej pracy, w której raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z EoE. W związku z powyższym, w kolejnym kroku przeprowadzono przegląd ukierunkowany na wartości użyteczności dla pacjentów z GERD. 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 połykaniu. Przed 2011 rokiem, EoE uważano nawet za przejaw choroby refluksowej przełyku (GERD) [Lucendo 2017].W związku z powyższym wartości użyteczności raportowane dla pacjentów z GERD, można uznać za reprezentatywne dla pacjentów z EoE. W toku poszukiwania wartości użyteczności dla pacjentów z GERD, zidentyfikowano 3 prace, w których raportowano wartości użyteczności możliwe do wykorzystania w analizowanym modelu ekonomicznym. Dwie prace opisujące to samo badanie [Jones 2003, Kartman 2004] oraz 1 analizę ekonomiczną, przeprowadzoną w populacji pacjentów z GERD [Grant 2008]. Wyniki przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach podsumowano w Tab. 32.

Tab. 32. Wartości użyteczności przestawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Jones 2003, Kartman 2004	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z Niemiec i Szwecji. W badaniu uwzględniono 1011 pacjentów, u których wystąpiły objawy GERD, w tym zgaga. Pacjenci wypełnili kwestionariusz EQ-5D-5L.	W badaniu uwzględniono pacjentów z łagodną, umiarkowaną oraz ciężką postacią choroby. Wartości użyteczności raportowano w zależności od stanu nasilenia. **Wartości użyteczności dla pacjentów z Niemiec** Łagodna: 0,78 Umiarkowana: 0,67 Ciężka: 0,46 **Wartości użyteczności dla pacjentów z Szwecji** Łagodna: 0,78 Umiarkowana: 0,67 Ciężka: 0,51 **Wartości użyteczności łącznie dla wszystkich pacjentów** Łagodna: 0,78 Umiarkowana: 0,67

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
		Ciężka: 0,49
Grant 2008	W Grant 2008 omówiono wyniki modelu ekonomicznego, opracowanego dla populacji pacjentów z GERD. Model ekonomiczny umożliwiał porównanie farmakoterapii i leczenia chirurgicznego (fundoplikacji laparoskopowej), stosowanych w leczeniu GERD z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii.	W Grant 2008 uwzględniono następujące stany zdrowia, odpowiadające stanom uwzględnionym w analizowanym modelu ekonomicznym: Pacjenci stosujące stabilne dawki leków w fazie podtrzymania: 0,72 — wartość użyteczności wyznaczona w oparciu o dane z badania REFLUX — badanie opisane w Grant 2008, Nawrót choroby: 0,56 — wartość oszacowana na podstawie danych z badania REFLUX i danych z Heudebert 1997, wartość niemożliwa do weryfikacji, ponieważ w Grant 2008 nie przedstawiono szczegółowych obliczeń jak ją oszacowano.

GERD — choroba refluksowa przełyku.

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania budezonidu w ramach wnioskowanych populacji pacjentów. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania budezonidu (budezonid stosowany w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej) z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. najlepsze leczenie wspomagające i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 33 i Tab. 34.

Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 01.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"eosinophilic esophagitis" [MeSH Terms]	1 896
#2	eosinophilic esophagitis [Text Word]	3 183
#3	eosinophilic esophagitides [Text Word]	1
#4	esophagitides, eosinophilic [Text Word]	3 564

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	chronic esophagitis, eosinophilic [Text Word]	3
#6	chronic esophagitides, eosinophilic [Text Word]	702
#7	eosinophilic chronic esophagitis [Text Word]	10
#8	esophagitides, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#9	esophagitis, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#10	esophagitis, eosinophilic [Text Word]	26
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3 566
#12	„budesonide" [MeSH Terms]	4 747
#13	budesonide [Text Word]	6 663
#14	Jorveza [Text Word]	4
#15	orodispersible [Text Word]	403
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	7 048
#17	#11 AND #16	160
#18	„economics" [MeSH]	626 038
#19	economic* [Text Word]	725 465
#20	cost* [Text Word]	777 213
#21	#18 OR #19 OR #20	1 444 366
#22	#17 AND #21	4

Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 01.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Eosinophilic Esophagitis] explode all trees	101
#2	eosinophilic esophagitis	343
#3	eosinophilic esophagitides	0
#4	esophagitides, eosinophilic	0
#5	chronic esophagitis, eosinophilic	59
#6	chronic esophagitides, eosinophilic	0
#7	eosinophilic chronic esophagitis	59
#8	esophagitides, eosinophilic chronic	0
#9	esophagitis, eosinophilic chronic	59
#10	esophagitis, eosinophilic	343
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	343
#12	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1 888
#13	budesonide	5 152
#14	Jorveza	4
#15	orodispersible	193
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	5 320

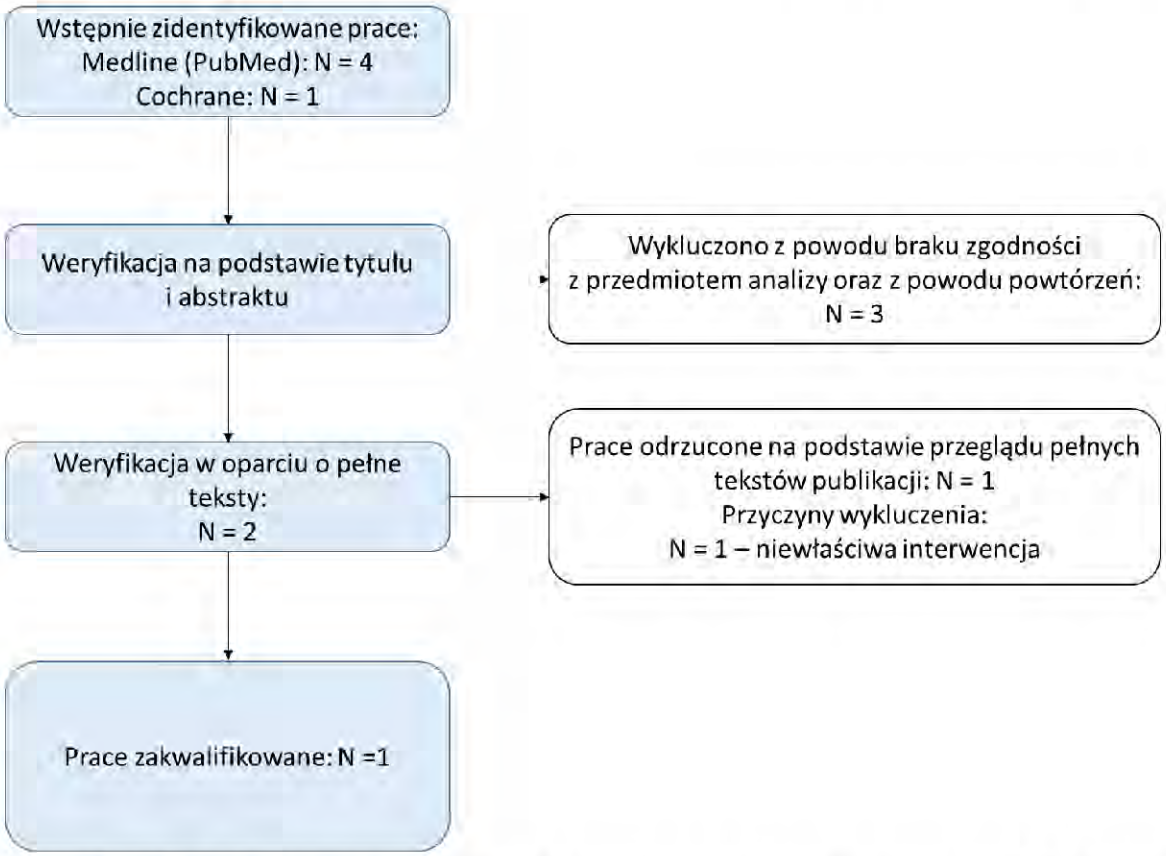
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#17	#11 AND #16	114
#18	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	13 080
#19	economic*	34 321
#20	cost*	88 186
#21	#18 OR #19 OR #20	101 338
#22	#17 AND #21	1

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (B.P., T.M.). W toku przeszukiwań baz danych 5 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 1 pracę.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 8.

Rys. 8. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 30 oraz Tab. 31 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 35. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
CADTH 2020	Pharmacoeconomic Review Report: Budesonide (Jorveza): (AVIR Pharma Inc.): Indication: For the induction of clinicopathologic remission in adults with eosinophilic esophagitis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Dec.

Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Cotton 2017	Cotton CC, Erim D, Eluri S, Palmer SH, Green DJ, Wolf WA, Runge TM, Wheeler S, Shaheen NJ, Dellon ES. Cost Utility Analysis of Topical Steroids Compared With Dietary Elimination for Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Jun;15(6):841-849.e1.	Niewłaściwa interwencja. W analizie ekonomicznej oceniano budezonid podawany miejscowo, przy czym nie sprecyzowano czy jest to budezonid stosowany w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. Zdecydowana większość badań, uwzględnionych w analizie ekonomicznej Cotton 2017, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania budezonidu, dotyczyła budezonidu podawanego w innej postaci niż wnioskowana (tj. w postaci zawiesiny do nebulizacji). Tylko w jednym badaniu [Miehlke 2015] uwzględniono budezonid podawany we wnioskowanej postaci, przy czy w powyższym badaniu uwzględniono również budezonid podawany w postaci zawiesiny i najprawdopodobniej autorzy modelu wykorzystali wyniki raportowane dla tego ramienia leczenia.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia – CADTH 2020. W CADTH 2020 autorzy porównali budezonid vs brak leczenia (jako brak leczenia uwzględniono dane dla ramienia placebo z badania EOS-1 [Lucendo 2019]). W analizie oceniano jedynie indukcję leczenia budezonidem. W ramach analizy CADTH 2020 wykazano, że leczenie budezonidem jest droższe od braku leczenia, ale wiąże się z wyższą skutecznością. W Tab. 37 podsumowano dane ze zidentyfikowanej analizy ekonomicznej.

Tab. 37. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	CADTH 2020
Wskazanie	Indukcja kliniczno-patologicznej remisji w populacji dorosłych pacjentów (w wieku od 18 do 75 lat) z rozpoznanym eozynofilowym zapaleniem przełyku opornym na leczenie PPI stosowane co najmniej w dawkach standardowych przez okres 4 tygodni.

Parametr	CADTH 2020
Kraj	Kanada
Porównanie	Budezonid stosowany w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej vs brak leczenia
Perspektywa	Płatnik publiczny w Kanadzie
Źródło danych klinicznych	Badanie EOS-1 [Lucendo 2019]. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby oszacowano na podstawie danych raportowanych w badaniu Dellon 2019, badanie obserwacyjne, w którym oceniano nawrót choroby u pacjentów z EoE, u których uzyskano odpowiedź histologiczną.
Stany wyróżnione w modelu	Model Markova, uwzględnione stany zdrowia: • brak odpowiedzi • odpowiedź • nawrót choroby
Źródło wartości użyteczności	Nie zidentyfikowano specyficznych wartości użyteczności dla pacjentów z EoE. W analizie wykorzystano wartości użyteczności raportowane dla pacjentów z refluksem żołądkowo-przełykowym (GERD). W modelu uwzględniono następujące wartości użyteczności: • w przypadku stanu zdrowia brak odpowiedzi uwzględniono wartość użyteczności raportowaną dla pacjentów z umiarkowaną chorobą refluksową przełyku, tj. 0,67 [Kartman 2004]; • w przypadku stanu nawrót choroby uwzględniono wartość użyteczności raportowaną dla pacjentów z łagodną chorobą refluksową przełyku, tj. 0,78 [Kartman 2004]; • w przypadku stanu odpowiedź, autorzy modelu przyjęli, że pacjenci mają jakość życia równoważną z jakością życia dla populacji ogólnej, tj. dla tego stanu zdrowia w modelu uwzględniono wartość użyteczności raportowaną dla grupy wiekowej od 25 do 44 lat (wybrano tę grupę wiekową, ponieważ średni wiek pacjentów z badania EOS-1 wynosił 37 lat) — 0,87.
Horyzont obserwacji	52 tygodnie
Długość cyklu	1 tydzień
Wyniki (ICUR)	**Wyniki raportowane przez wnioskodawcę**: Budezonid: koszt — 952 $; QALY — 0,760 Brak leczenia: koszt — 704 $; QALY — 0,662 ICUR = 2 538 $/QALY **Wyniki raportowane przez CADTH**: Budezonid: koszt — 987 $; QALY — 0,733 Brak leczenia: koszt — 702 $; QALY — 0,662 ICUR = 3 994 $/QALY

CADTH — *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; EoE — Eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. eosinophilic oesophagitis); GERD — choroba refluksowa przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy (ang. *gastroesophageal reflux disease*); ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); PPI — inhibitory pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*); QALY — lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life year*).

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 38. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	[redacted]	Nie	Rozporządzenie MZ 2021, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	[redacted]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	[redacted]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Odpowiedni do uchwycenia wszystkich istotnych kosztów i wyników związanych z przewlekłym EoE, rozdział 1.6
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek [lata]	[redacted]	Nie	Dane demograficzne dla pacjentów włączonych do badań zidentyfikowanych dla budezonidu, rozdział 1.3
Udział mężczyzn	[redacted]	Nie	
Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia			
Odpowiedź na leczenie po 12. tygodniach leczenia, tj. uzyskanie remisji kliniczno-histologicznej	[redacted]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości oraz w PSA	Parametry oszacowane w oparciu o badania zidentyfikowane dla budezonidu, EOS-1 i EOS-2, rozdział 2.3.1 i 2.3.2
Nawrót choroby, 12. tygodniowe prawdopodobieństwo	[redacted]		
Dylatacja przełyku, 12. tygodniowe prawdopodobieństwo	[redacted]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Oszacowane w oparciu o wyniki badania EOS-2, rozdział 2.3.3
Zdarzenia niepożądane	[redacted]	Tak, testowane w PSA	Oszacowane w oparciu o wyniki badania EOS-2, rozdział 2.3.4
Prawdopodobieństwo zgonu	[redacted]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów sugerujących, że EoE wpływa na oczekiwaną długość życia/śmiertelność, rozdział 2.3.5
Kolejne linie leczenia	[redacted]	Nie	Formy leczenia dostępne w Polsce, rozdział 2.3.6

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	[redacted]		
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu	[redacted]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości oraz w PSA	Badanie Katman 2004, Goliski 2021 + dane GUS, rozdział 2.4
Zużycie zasobów i koszty			
Dawkowanie budezonidu	[redacted]	Nie	Opracowane na podstawie dawkowania podanego w ChPL Jorveza, rozdział 2.5.1
Koszt terapii budezonidem/cykl	[redacted]	Nie	Ceny przekazane przez wnioskodawcę; dawkowanie na podstawie ChPL Jorveza, rozdział 2.5.1
Udział PPI w kosztach BSC	[redacted]	Nie	Dane raportowane w badaniach klinicznych zidentyfikowanych dla budezonidu, rozdział 2.5.2
Koszt BSC/cykl	[redacted]	Nie	PPI nie są refundowane w EoE, są stosowane *off-label*, rozdział 2.5.2
Koszt dylatacji przełyku	[redacted]	Nie	Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ, rozdział 2.5.3
Koszt monitorowania leczenia/cykl	[redacted]	Nie	Dane przekazane przez eksperta, statystyki NFZ, zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ, zarządzenie nr 129/2021/DSOZ, rozdział 2.5.4
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	Nie	Obwieszczenie MZ, dane sprzedażowe NFZ, rozdział 2.5.5

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EoE – eozynofilowe zapalenie przełyku; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PPI – inhibitory pompy protonowej; PSA – probabilistyczna analiza wrażliwości.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę.

Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie budezonidu stosowanego w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej względem BSC. W modelu uwzględniono również inne komparatory dla budezonidu (m.in. dieta eliminacyjna, flutykazon), które w warunkach polskich nie stanowią technologii opcjonalnej dla budezonidu, w związku z czym zostały pominięte w analizie.

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe kosztów wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe", a następnie podpięto w arkuszach „Medical Cost_Drug", „Medical Cost_MRU". W modelu uwzględniono również arkusz „Non-medical Cost". W ramach niniejszej analizy nie szacowano kosztów pośrednich leczenia EoE.

Model zawiera arkusze podzielone na następujące grupy:

- arkusze wprowadzające:
  - „Cover" – arkusz zawierający podstawowe informacje o modelu;
  - „Overview" – arkusz zawierający podstawowe informacje o modelu oraz zawierający informacje na temat kodowania kolorów komórek, tj. informacje dotyczące tego które komórki są modyfikowalne;
  - „Model structure" – arkusz zawierający opis struktury modelu;
- arkusze zawierające dane wejściowe:
  - „Model Settings" – arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu, tj. perspektywa, horyzont czasowy, stopy dyskontowania, wejściowe dane demograficzne, założenia dotyczące danych uwzględnionych z zakresu skuteczności leczenia, analizowane interwencje i technologie opcjonalne, analizowane kategorie kosztów;
  - „Utility" – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu;
  - „Adverse events" – arkusz, w którym zebrano dane z zakresu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji i komparatora;
  - „Skuteczność i bezpieczeństwo", „Zmienność paramentów" – arkusze, w którym definiowane są dane kliniczne, tj. prawdopodobieństwa odpowiedzi, dane z zakresu analizy bezpieczeństwa i dane demograficzne pacjentów;
  - „Medical Cost_Drug", „Medical Cost_MRU" – arkusze podsumowujące dane kosztowe uwzględnione w modelu;

- „Dane kosztowe" – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w Polsce;
- „Dane NFZ" – wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN (GTIN);
- „Life Table" – arkusz zawierający tablice trwania życia polskiej populacji;

- arkusze wynikowe:
  - „Result" – arkusz wynikowy podsumowujący wyniki analizy podstawowej;
  - „Results_SA" – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
  - „PSA", Rresults PSA"– arkusze wynikowe, podsumowujące wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości;
- arkusze obliczeniowe:
  - „Model_Jorveza", „Model_4" – silnik dla ramienia interwencji i BSC;
  - „Model_Jorveza_do_BIA", „Model_4_do_BIA" – silnik dla ramienia interwencji i BSC, posumowujący dane wykorzystywane w BIA;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem szarym):
  - „Calculations" – arkusz z kalkulacją kosztów dla poszczególnych kategorii uwzględnionych w modelu;
  - „Transition Matrix" – arkusz z macierzami przejść dla poszczególnych uwzględnionych ramion leczenia;
  - „Parameters" – arkusz podsumowujący wszystkie parametry wykorzystane w analizie;
  - „Options for the Drop-Down List" – arkusz zawierający definicje list rozwijanych w modelu.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA"), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu: „SA_Results". Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „PSA". Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce E7 należy zdefiniować liczbę iteracji, domyślne w komórce jest wartość 1000 iteracji. Czas takiej analizy to kilkanaście minut.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako *SA*) umieszczono w arkuszu „SA_Results". Czas takiej analizy to kilkanaście minut.

Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

Cel i zakres badania

Przeprowadzona ankieta miała na celu zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych dotyczących leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku. Odpowiedzi posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet [BIA Jorveza].

Metodyka

Ankietę w formie pliku Word przesłano do jednego eksperta klinicznego.

Wyniki

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych

Ankieta miała na celu uzyskanie informacji odnośnie do sposobów leczenia EoE w Polsce i nie zawierała pytań, na które odpowiedzi mogły być zmienione przez konflikt interesów osoby ankietowanej.

Aneks 6. Wyniki dla poszczególnych analizowanych schematów dawkowania budezonidu w stanie remisji

Budezonid stosowany w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji

Wyniki analizy podstawowej

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Scenariuszowa analiza wrażliwości

[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Rys. 9 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji.

Rys. 10 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji.

Rys. 11 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji.

Rys. 12 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji.

Budezonid stosowany w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji

Wyniki analizy podstawowej

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Scenariuszowa analiza wrażliwości

[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Rys. 13 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji.

[redacted]

Rys. 14 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji.

[redacted]

Rys. 15 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji.

Rys. 16 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat analizowanego modelu ekonomicznego..... 14

Rys. 2. Odpowiedź kliniczna w badaniu EOS-2. 19

Rys. 3 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ..... 41

Rys. 4 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ..... 41

Rys. 5 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna.... 42

Rys. 6 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna..... 42

Rys. 7. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności..... 52

Rys. 8. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych..... 59

Rys. 9 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji. 73

Rys. 10 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji..... 73

Rys. 11 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji. 74

Rys. 12 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji..... 74

Rys. 13 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji. 80

Rys. 14 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji..... 80

Rys. 15 Wykres rozrzutu dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji. 81

Rys. 16 Krzywa akceptowalności dla porównania budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji..... 81

Spis tabel

Tab. 1. Dane demograficzne uwzględnione w analizowanym modelu ekonomicznym. 8
Tab. 2. Ceny preparatu Jorveza®. 10
Tab. 3. OR dla porównania BSC z budezonidem, odpowiedź kliniczno-histologiczna w 12. tygodniu leczenia. 15
Tab. 4. Prawdopodobieństwo odpowiedzi kliniczno-histologicznej po 12. tygodniach leczenia..... 17
Tab. 5. Udział poszczególnych analizowanych schematów leczenia. 18
Tab. 6. Odsetek pacjentów utrzymujących remisję – podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 – 48. tydzień. 19
Tab. 7. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby, 12-tygodniowe..... 20
Tab. 8. Prawdopodobieństwo zabiegu dylatacji. 21
Tab. 9. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu ekonomicznym..... 21
Tab. 10. Wartości użyteczności dla ogólnej populacji raportowane w opracowaniu Golicki 2021. 23
Tab. 11. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu. 24
Tab. 12. Koszt preparatów Jorveza®..... 25
Tab. 13. Udział PPI w kosztach BSC. 26
Tab. 14. Koszt BSC. 27
Tab. 15. Koszt dylatacji przełyku. 27
Tab. 16. Zużycie zasobów uwzględnionych w kosztach monitorowania leczenia. 28
Tab. 17. Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – wycena wizyt specjalistycznych. 29
Tab. 18. Koszt hospitalizacji pacjenta na oddziale gastroenterologicznym. 29
Tab. 19. Koszt badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopsji..... 30
Tab. 20. Koszt monitorowanie leczenia na cykl, tj. 12 tygodni. 30
Tab. 21. Koszt leczenia infekcji i zakażeń pasożytniczych..... 31
Tab. 22. Koszt leczenia zdarzeń żołądkowo-jelitowych. 31
Tab. 23. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości..... 32
Tab. 24. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów. 34
Tab. 25. Wyniki analizy podstawowej: budezonid + BSC vs BSC. 36
Tab. 26. Wyniki analizy scenariuszowej: budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ..... 38
Tab. 27. Wyniki analizy scenariuszowej: budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna. 39

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla EoE (opracowania wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.09.2021. 49
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla GERD bazie MEDLINE (PubMed), 01.09.2021. 50
Tab. 30. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności. 52
Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności. 53
Tab. 32. Wartości użyteczności przestawione w zidentyfikowanych opracowaniach. 55
Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 01.09.2021. 57
Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 01.09.2021. 58
Tab. 35. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych. 60
Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych. 60
Tab. 37. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych. 60
Tab. 38. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej. 62
Tab. 39. Wyniki analizy podstawowej: budezonid + BSC vs BSC, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji. 68
Tab. 40. Wyniki analizy scenariuszowej: budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji. 70
Tab. 41. Wyniki analizy scenariuszowej: budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 1 mg/dobę w fazie remisji. 71
Tab. 42. Wyniki analizy podstawowej: budezonid + BSC vs BSC, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji. 75
Tab. 43. Wyniki analizy scenariuszowej: budezonid + BSC vs BSC, perspektywa NFZ, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji. 77
Tab. 44. Wyniki analizy scenariuszowej: budezonid + BSC vs BSC, perspektywa wspólna, budezonid w dawce 2 mg/dobę w fazie remisji. 78

Bibliografia

AEK Jorveza	Budezonid (Jorveza®) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2021.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
APD Jorveza	Budezonid (Jorveza®) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2021.
BIA Jorveza	Budezonid (Jorveza®) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2021
Briggs 2006	Briggs A. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2006.
ChPL Bioprazol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bioprazol, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Bioprazol_20mg_kaps_tw.pdf, dostęp online 2021.07.14.
ChPL Flucofast	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flucofast, http://leki.urpl.gov.pl/files/Flucofast_kapstward_100mg.pdf, dostęp online 2021.07.14.
ChPL Helides	Charakterystyka Produktu Leczniczego Helides, http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Helides_20_40.pdf, dostęp online 2021.07.14.
ChPL Itrax	Charakterystyka Produktu Leczniczego Itrax, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Itrax.pdf, dostęp online 2021.07.14.
ChPL Jorveza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jorveza, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jorveza-epar-product-information_pl.pdf, dostęp online 2021.07.14.
ChPL Lanzul	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lanzul, http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Lanzul_30mg_kaps.pdf, dostęp online 2021.07.14.
ChPL Panrazol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Panrazol, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Panrazol_20mg.pdf, dostęp online 2021.07.14.
Cochrane Handbook	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021, www.training.cochrane.org/handbook, dostęp online 2021.07.14.
de Heer 2021	de Heer J, Miehlke S, Rösch T, Morgner A, Werner Y, Ehlken H, Becher H, Aigner A. 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.
Dellon 2016	Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, Hamdani M, Gupta SK, Hirano I; MP-101-06 Investigators. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):776-786.e5.
Dellon 2019	Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation Phase of a Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019.
EMA EPAR	European Medicines Agency. Assessment Report EMA/774645/2017 Jorveza. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jorveza-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp online 2021.07.14.

EOS-1	Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, Hartmann D, Bredenoord AJ, Ciriza de Los Rios C, Schubert S, Brückner S, Madisch A, Hayat J, Tack J, Attwood S, Mueller R, Greinwald R, Schoepfer A, Straumann A; 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.
EOS-2	Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, Vaquero CS, Ciriza de Los Rios C, Schmoecker C, Madisch A, Hruz P, Hayat J, von Arnim U, Bredenoord AJ, Schubert S, Mueller R, Greinwald R, Schoepfer A, Attwood S; 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.
GUS 2020	Źródło: Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2020), https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html, dostęp online 2021.07.14.
GUS 2020a	Tablice trwania życia w 2020 roku, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html, dostęp online: 2021.09.01.
Heudebert 1997	Heudebert GR, Marks R, Wilcox CM, Centor RM. Choice of long-term strategy for the management of patients with severe esophagitis: a cost-utility analysis. Gastroenterology 1997;112:1078-86.
Kartman 2004	Kartman B, Gatz G, Johannesson M. Health state utilities in gastroesophageal reflux disease patients with heartburn: a study in Germany and Sweden. Med Decis Making. 2004;24(1):40-52.
Lee 2020	Lee JC, Hussien M, Stothard M, Johnston M, Dasgupta K, Beintaris I, Dallal H, Dhar A. 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). Date of Publication: 1 Oct 2020.
Lucendo 2017	Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):335-58.
Medistore	https://www.medistore.com.pl/eozynofilowe-bialko-kationowe-ecp, dostęp online: 2021.09.03.
Miehlke 2015	Miehlke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M, Schlag C, Madisch A, Fibbe C, Wittenburg H, Allescher HD, Reinshagen M, Schubert S, Tack J, Müller M, Krummenerl P, Arts J, Mueller R, Dilger K, Greinwald R, Straumann A. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. Gut. 2016 Mar;65(3):390-9.
NFZ JGP	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a, dostęp online: 2021.09.03.
Rawla 2018	Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. 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.
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.

Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Synevo	https://store.synevo.pl/eozynofilowe-bialko-kationowe-ecp, dostęp online: 2021.09.03.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
WHO DDD	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, dostęp online 2021.07.14.