

## Rekomendacja nr 30/2022

z dnia 4 kwietnia 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Jorveza (budezonid)

#### we wskazaniu: leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego leku Jorveza (budezonid) we wskazaniu: leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku **pod warunkiem** histologicznego potwierdzenia choroby przed rozpoczęciem leczenia wnioskowaną technologią i określenia kryteriów kontynuacji leczenia oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (BUD) u pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku (ang. *eosinophilic esophagitis*, EoE) jest skuteczne w porównaniu z placebo (PLC) w zakresie występowania m.in. remisji kliniczno-histologicznej (I-rzędowy punkt końcowy). Jednocześnie zgodnie z wynikami przedłożonych badań interwencja charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Należy jednak zauważyć ograniczenia wnioskowania z analizy w postaci braku wyników skuteczności leczenia z długoterminowych obserwacji (wyniki badania z fazy otwartej, przedłużonej do 96 tyg. nie są aktualnie dostępne). Ponadto istotne jest, że włączone badania (EOS-1 i EOS-2) dotyczą populacji węższej niż wnioskowana, ponieważ uczestniczyli w nich pacjenci oporni na terapię inhibitorami pompy protonowej (IPP).

Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie BUD w miejsce PLC jest

Na oszacowanie wpływa jednak fakt, że uwzględnione w analizie klinicznej badania, które stanowiły źródło danych o skuteczności leku Jorveza w analizie ekonomicznej, obejmowały wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu IPP.

Uwzględniono ponadto, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Jorveza

Niepewność podanych wyników związana jest ze sposobem określenia wielkości populacji, która docelowo może być wyższa niż oszacowana. Ze względu na istotny wpływ na budżet płatnika i niepewność oszacowań, rekomenduje się wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy przed nadmiernymi wydatkami.

W wytycznych postępowania medycznego zalecane są miejscowe steroidy (flutykazon lub budezonid) m.in. w postaci tabletek musujących. Z kolei w rekomendacjach

refundacyjnych podkreśla się korzyści kliniczne budesonidu stosowanego w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do placebo, zaznaczając jednocześnie brak danych długoterminowych oraz brak bezpośredniego porównania ze steroidami miejscowymi dotychczas stosowanymi off-label. W pozytywnej rekomendacji refundacyjnej NICE 2021 podkreślono ponadto, że istnieje niezaspokojona potrzeba skutecznego leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku. Z kolei w negatywnej rekomendacji PBAC zwrócono uwagę na niepewność opłacalności zarówno w przypadku terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej. Ta kwestia dodatkowo wspiera wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka.

Z uwagi na powyższe, w tym niepewność oszacowań analizy wpływu na budżet uzasadnione jest zaproponowanie RSS oraz zabezpieczenie całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii.

Uwzględniając ponadto stanowisko Rady Przejrzystości wskazuje się, że koniecznym warunkiem wdrożenia leczenia jest udokumentowane wykonanie badania endoskopowego przełyku i pobrania do oceny histologicznej co najmniej 6 wycinków błony śluzowej zarówno z proksymalnej, jak i dystalnej części przełyku oraz potwierdzenie w tym badaniu rozpoznania EoE (tj obecność co najmniej 15 eozynofili w polu widzenia przy dużym powiększeniu). Natomiast kontynuacja leczenia produktem leczniczym Jorveza (budesonid) po okresie indukcji wymaga potwierdzenia klinicznego ustąpienia objawów choroby po przyjęciu leczenia indukcyjnego budesonidem.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w nowej grupie limitowej.

[REDACTED]

#### **Problem zdrowotny**

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

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest schorzeniem zaliczanym do chorób rzadkich. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale wyraźny szczyt zachorowań przypada na dorosłych w wieku 30-50 lat. Eozynofilowe zapalenie przełyku częściej jest rozpoznawane u mężczyzn rasy białej i u pacjentów chorujących na choroby alergiczne. W zależności od szerokości geograficznej zachorowalność na EoE wynosi od 3 do 13 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców/rok w Europie, USA i Kanadzie. Chorobowość roczna waha się pomiędzy 40-56 przypadków na 100 000 mieszkańców w Europie i USA.

Nieleczone eozynofilowe zapalenie przełyku najczęściej może powodować dysfunkcję przełyku spowodowaną przewlekłym zapaleniem, przebudową ściany przełyku, zwłóknieniem lub zwężeniem, a w konsekwencji zaburzenia połykania. Nie zaobserwowano wpływu choroby na ogólną długość życia.

## Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wybór komparatorów uznano za zasadny, niemniej jako potencjalne komparatory można również uwzględnić miejscowe kortykosteroidy (budezonid i flutykazon) w postaci płynnej lub wziewnej.

Wytyczne kliniczne (amerykańskie AGA/JTF 2020 oraz europejskie UEG 2017) rekomendują stosowanie miejscowych kortykosteroidów (budezonidu i flutykazonu) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku. Rekomendacje te oparto o badania, w których stosowano nie tylko preparaty steroidów opracowane specjalnie do podawania do przełyku, ale również steroidy przeznaczone do leczenia astmy. Ponadto według eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, miejscowe steroidy stosowane ze wskazań pulmonologicznych są obecnie stosowane u ok. 5% pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Budezonid jest niehalogenowym glikokortykosteroidem, który wywiera swoje działanie przeciwzapalne głównie za pośrednictwem wiązania do receptora glikokortykosteroidowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Jorveza to lek wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo budezonidu (Jorveza) stosowanego u dorosłych (>18 lat) pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku (ang. eosinophilic esophagitis, EoE).

Do analizy klinicznej włączono dwa badania pierwotne bezpośrednio porównujące stosowanie budezonidu (BUD) w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej z placebo (PLC):

- badanie EOS-1 (publikacja Lucendo 2019 i abstrakt Miehlike 2019) - wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie fazy III dotyczące indukcji remisji (N=88). Dodatkowo uwzględniono wyniki z fazy otwartej przedłużonej badania EOS-1, do której włączono pacjentów z brakiem kliniczno-histologicznej remisji pod koniec 6-tyg. zaślepionej fazy badania EOS-1 lub którzy przegrali udział w badaniu po co najmniej 4 tyg. zaślepionej fazy z powodu braku efektywności;
- badanie EOS-2 (publikacja Straumann 2020) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie fazy III dotyczące podtrzymania remisji (N=204).

Uwzględniono ponadto abstrakt konferencyjny (Lee 2020) odnoszący się do skuteczności praktycznej ocenianej interwencji (N=59, z czego 20 pacjentów stosowało BUD) oraz 4 opracowania wtórne

dotyczące zastosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w analizowanej populacji (de Heer 2021, Hao 2021, Rawla 2018 i Rokkas 2021).

Ocenę wiarygodności głównych badań EOS-1 i EOS-2 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W każdej z rozpatrywanych domen ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2. Charakteryzowały się one umiarkowaną (Rokkas 2021, Hao 2021) lub niską jakością (de Heer 2021, Rawla 2018).

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu EOS-1 był odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną w 6. tyg. (LOCF), natomiast w badaniu EOS-2 odsetek pacjentów utrzymujących remisję kliniczno-histologiczną, u których nie wystąpiło niepowodzenie leczenia po 48 tyg. (nawrót kliniczny lub histologiczny).

### Skuteczność

#### BUD vs PLC (EOS-1, EOS-2)

- Remisja kliniczno-histologiczna oceniana w 6. tyg. i podtrzymanie remisji (48 tyg.)

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

Wyniki badania EOS-2 dotyczące podtrzymania remisji wskazują, że odsetek pacjentów utrzymujących remisję kliniczno-histologiczną w 48. tyg. terapii wyniósł odpowiednio 73,5% i 75% w grupach BUD (1 mg x 2 dobę i 0,5 mg x 2 dobę) oraz 4,4% w grupie PLC. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej BUD niezależnie od dawki w porównaniu do PLC.

- Jakość życia

Po 6 tyg. terapii w grupie BUD, w porównaniu do PLC, wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia względem wartości początkowych mierzonej w skali SHS<sup>1</sup> w zakresie:

- funkcjonowania społecznego (MD=-15,00 [95% CI: -26,75; -3,25], p=0,0143);
- obaw związanych z chorobą (MD=-13,00 [95% CI: 24,10; -1,90], p=0,0242).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie jakości życia w zakresie: obciążenia objawami i ogólnego samopoczucia.

Po 48 tyg. terapii podtrzymującej wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenionej w kwestionariuszu EoE-QoL-A 30-elementowym<sup>2</sup>, w stosunku do wartości wyjściowych, w grupie BUD niezależnie od dawki, w porównaniu do PLC (dawka 1 mg x 2/dobę: MD= 0,40, [95% CI: 0,21; 0,59], p=0,0001; dawka 0,5 mg x 2/dobę: MD= 0,50, [95% CI: 0,30; 0,70], p<0,0001).

#### Skuteczność praktyczna - Lee 2020

U połowy pacjentów stosujących BUD odnotowano całkowite ustąpienie objawów, w tym u wszystkich pacjentów wcześniej nieleczonych (n=14) i u 67% (n=4) pacjentów, którzy wcześniej stosowali wziewny steroid przyjmowany doustnie.

<sup>1</sup> SHS - zmodyfikowana krótka skala zdrowia (Short Health Scale) to wizualna analogowa skala służąca do oceny jakości życia. Ma postać kwestionariusza (zakres 0–100 z niższymi wartościami wskazującymi na lepszą jakość życia) reprezentującego 4 wymiary zdrowia: obciążenie objawami, funkcjonowanie społeczne, obawy związane z chorobą i ogólne samopoczucie.

<sup>2</sup> EoE-QoL-A (Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire) - kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów dorosłych z eozynofilowym zapaleniem przełyku, to zwalidowana 24-elementowa skala z dodatkiem 6 pytań dla osób stosujących dietę eliminacyjną. Im wyższy wynik tym lepsza jakość życia.

Nie wykazano istotnych różnic w zakresie odsetków odpowiedzi pomiędzy grupami BUD vs stosowanie doustnie sterydów wziewnych ( $p=0,74$ ).

#### Opracowania wtórne

Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawionej w publikacji Rokkas 2021 wskazują, że terapia BUD (1 mg x 2/dobę) wiąże się z istotnie statystycznie (IS) większą skutecznością (ang. relative treatment effects), niż terapia flutykazonem/budezonidem w postaci zawiesiny doustnej. Zgodnie z rankingiem SUCRA terapia BUD w dawce 1 mg x 2/dobę ma najwyższą skuteczność (SUCRA=0,91) spośród ocenianych interwencji.

Zestawienie wyników przedstawione w publikacji Hao 2021 wskazuje na różnicę OR budezonidu (bez rozróżnienia na formę podania) w porównaniu do flutykazonu (odpowiednio OR=3,30 vs OR=1,27).

Ponadto wyniki przeglądu de Heer 2020 wskazują na lepszą skuteczność histologiczną budezonidu (RR=13,5), w porównaniu do flutykazonu (RR=10,4). Jednocześnie terapia budezonidem w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej może wiązać się z lepszą skutecznością histologiczną (RR=46,2) w porównaniu do budezonidu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej (RR=11,5) i budezonidu w postaci nebulizowanej formuły/sprayu (RR=10,4).

#### *Bezpieczeństwo*

##### BUD vs PLC (EOS-1, EOS-2)

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

##### Opracowania wtórne

Do głównych, przejściowych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu budezonidu zalicza się grzybicę jamy ustnej, gardła lub przełyku.

##### ChPL Jorveza

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

##### *Ograniczenia*

Brak jest wyników dotyczących długotrwałego stosowania terapii budezonidem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki badania EOS-2 dostępne są jedynie dla 48 tyg. leczenia. Wyniki z fazy otwartej, przedłużonej (do 96 tyg.) nie są aktualnie dostępne. Ponadto włączone badania (EOS-1 i EOS-2) dotyczą populacji węższej niż wnioskowana, uczestniczyli w nich pacjenci oporni na terapię inhibitorami pompy protonowej.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w 5-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Budezonid (BUD) w skojarzeniu z BSC (najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*) porównano z BSC składającym się z odpowiedniego postępowania dietetycznego oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) poza zarejestrowanym wskazaniem.

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

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

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi odpowiednio:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### Ograniczenia

Uwzględnione w analizie klinicznej badania, które stanowiły źródło danych o skuteczności leku Jorveza w analizie ekonomicznej, obejmowały wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu IPP.

Ponadto wnioskodawca nie przedstawił porównania ze steroidami miejscowymi. Obecnie dostępne preparaty zarejestrowane są we wskazaniach pulmonologicznych, jednak zgodnie z opinią eksperta stosowane są u 5% pacjentów.

### Obliczenia własne Agencji



### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

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

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

W analizie przyjęto koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[Redacted text]

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań dotyczących określenia wielkości populacji docelowej. Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących liczebności chorych na eozynofilowe zapalenie przełyku w Polsce, wnioskodawca oparł analizę na danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów z Europy. Przy uwzględnieniu maksymalnych oszacowań populacji docelowej [Redacted text]

#### Obliczenia własne Agencji

[Redacted text]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text]

#### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

[Redacted text]



## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E 2019);
- American Gastroenterological Association (AGA/JTF 2020);
- United European Gastroenterology (UEG 2017);

Uwzględniono również polskie zalecenia postępowania w eozynofilowym zapaleniu przełyku (EoE) opisane w pracy poglądowej (Iwańczak 2018).

Wszystkie wytyczne dotyczące EoE w indukcji remisji choroby zalecają stosowanie kortykosteroidów (podawanych miejscowo do przełyku) wobec braku leczenia, natomiast nie zalecają steroidów stosowanych systemowo.

Rekomendację AGA/JTF 2020 oparto na wynikach badań steroidów miejscowych opracowanych specjalnie do podawania do przełyku, jak i przeznaczonych do leczenia astmy. Jako konkretne substancje wymieniany jest flutykazon lub budezonid, stosowane w postaci lepkiej zawiesiny, tabletek musujących lub substancji podawanych przez inhalator (Iwańczak 2018, UEG 2017). Autorzy wytycznych wskazali, że lepsze efekty osiągnąć można w przypadku podawania leków w postaci lepkiej zawiesiny niż w postaci nebulizatora. Wytyczne wskazują również, że u części pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie miejscowymi steroidami, terapia jest skuteczna także w podtrzymaniu remisji.

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

### *Rekomendacje refundacyjne*

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

W pozytywnej rekomendacji NICE 2021 podkreślono, że istnieje niezaspokojona potrzeba skutecznego leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku.

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

W rekomendacji ZIN 2018 zaznaczono, że miejscowe kortykosteroidy są równie skuteczne w wywoływaniu remisji histologicznej co terapia budezonidem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, przy jednoczesnym braku różnic w zakresie bezpieczeństwa.

Rekomendacje pozytywne warunkowe zalecają finansowanie leku u pacjentów po nieskutecznym leczeniu inhibitorami pompy protonowej, tym samym u pacjentów odpowiadających na IPP terapia nie jest zalecana. Dodatkowo w rekomendacji kanadyjskiej agencji CADTH z 2021 roku warunkiem było

m.in. obniżenie ceny leku oraz potwierdzenie skuteczności leczenia (ustąpienie objawów choroby po przyjęciu leczenia indukcyjnego budezonidem).

W negatywnej rekomendacji PBAC zwrócono uwagę na niepewność opłacalności zarówno w przypadku terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Jorveza (budezonid) jest finansowany w ocenianym wskazaniu XXXXXXXXXX

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.01.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3594.2021.5.PTO, PLR.4500.3595.2021.5.PTO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Jorveza (budezonid) we wskazaniu: leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Jorveza (budezonid) we wskazaniu: leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Jorveza (budezonid) we wskazaniu: leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku
2. Raport nr OT.4230.2.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Jorveza (budezonid) we wskazaniu: leczenie eozynofilowego zapalenia przełyku