



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Budesonidum
we wskazaniach:
postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko
gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.4321.34.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	5
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	5
3.2. Mikroskopowe zapalenie jelit	5
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy	6
3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	9
3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	9
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	10
4. Źródła	11
5. Załączniki	12
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMIT-BOR-434-18/2015 [Zal 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 260/2015 [Zal 2] z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Entocort (*budesonidum*) kod EAN 5909990430315, we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit oraz Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2016 [Zal 3] z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją w zakresie leku Cortiment (*budesonidum*), we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 27.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2015 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polska Unia Onkologii (PUO),
- europejskie i/lub międzynarodowe: *TRIP Database*, *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network*, *American Gastroenterological Association (AGA)*, *Spanish microscopic colitis group*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego tematu, tj. zastosowania budesonidu w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) oraz w mikroskopowym zapaleniu jelita grubego.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających *budesonidum* w leczeniu postaci jelitowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.11.2018 r. w bazie medycznej *Medline* (via *PubMed*) oraz w dniu 26.11.2018 r. w bazach medycznych *EMBASE* (via *Ovid*) oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 18.12.2015 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr AOTMIT-BOR-434-18/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: jelitowa postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi

Interwencja: *budesonidum*

Komparator: dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *budesonidum* w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, serie przypadków, opisy przypadków

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W trakcie przeszukiwania nie zidentyfikowano publikacji (bardziej aktualnych niż te zawarte w raporcie nr AOTMIT-BOR-434-18/2015) opisujących przeglądy systematyczne, badania kliniczne lub obserwacyjne, czy też serie lub opisy pojedynczych przypadków dotyczących ocenianej technologii medycznej. Nie zidentyfikowano też żadnych raportów HTA czy rekomendacji klinicznych na zadany temat.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

Szczegółowe zapisy dotyczące bezpieczeństwa innych produktów leczniczych zawierających budesonid refundowanych w Polsce – patrz ich Charakterystyki Produktów Leczniczych.

3.2. Mikroskopowe zapalenie jelit

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających *budesonidum* w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.11.2018 r. w bazie medycznej *Medline* (via *PubMed*) oraz w dniu 26.11.2018 r. w bazach medycznych

EMBASE (via Ovid) oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 18.12.2015 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr AOTMIT-BOR-434-18/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: mikroskopowe zapalenie jelit

Interwencja: *budesonidum*

Komparator: dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *budesonidum* w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, serie przypadków, opisy przypadków

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności klinicznej wykorzystano wyłącznie dowody naukowe o najwyższej wiarygodności spośród wszystkich zidentyfikowanych opracowań dla danego problemu zdrowotnego.

Do niniejszego opracowania włączono dwa przeglądy systematyczne randomizowanych badań z grupą kontrolną (RCT). Oba przeglądy dotyczyły oceny korzyści i ryzyka wynikającego ze stosowania różnych form leczenia mikroskopowego zapalenia jelit, z czego *Kafil 2017* dotyczył kolagenowego zapalenia jelit, a *Chande 2017* zapalenia limfocytowego.

Charakterystykę ww. przeglądów systematycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki i wnioski ograniczono do ocenianej interwencji (*budesonidum*).

Tabela 1. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Wyniki
<i>Chande 2017</i> ¹	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia klinicznie aktywnego limfocytowego zapalenia jelit</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 11 sierpnia 2016 r.</p> <p>Populacja: pacjenci z limfocytowym zapaleniem jelit potwierdzonym w biopsji</p> <p>Interwencja: różne formy leczenia (w tym m.in. budesonidem)</p> <p>Komparatory: placebo lub inny lek</p> <p>Punkty końcowe: Pierwszorzędowe: odpowiedź kliniczna, Drugorzędowe: odpowiedź histologiczna, jakość życia, występowanie zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny RCT</p>	<p>Włączone badania: Przeszukano bazy <i>Medline</i>, <i>Pubmed</i> oraz <i>Embase</i> od daty utworzenia do 11 sierpnia 2016 r. Dokonano również przeglądu piśmiennictwa włączonych badań oraz istotnych publikacji przeglądowych. Przeszukano również abstrakty ważnych spotkań środowisk gastroenterologicznych oraz rejestry badań, w tym stronę <i>ClinicalTrials.gov</i>. w kierunku nieopublikowanych badań. Ponadto dokonano wyszukiwania w bazach <i>Cochrane</i> (w tym <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> oraz <i>Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Group Specialized Trials Register</i>).</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT, • populacja pacjentów cierpiących na klinicznie aktywne limfocytowe zapalenie jelit potwierdzone biopsją bez innych znaczących objawów stwierdzonych w badaniu radiologicznym lub endoskopowym, • wszystkie rodzaje interwencji, • pierwszorzędowe punkty końcowe obejmujące odpowiedź kliniczną (zdefiniowaną we włączonych badaniach), np. zmniejszenie częstości wypróżnień i/lub masy stolca, • drugorzędowe punkty końcowe obejmujące odpowiedź histologiczną (zgodnie z definicją włączonych badań), jakość życia (mierzoną przy użyciu zwalidowanych narzędzi) oraz występowanie zdarzeń niepożądanych. <p>Weryfikacja odnalezionych badań pod kątem spełniania ww. kryteriów włączenia, ekstrakcja danych oraz ocena jakości przeprowadzone zostały przez co najmniej dwóch niezależnych badaczy. Nieporozumienia rozwiązywane były poprzez konsensus. Jakość metodologiczną włączonych badań oceniano przy pomocy narzędzia <i>Cochrane risk of bias tool</i>, natomiast jakość dowodów oceniano zgodnie z kryteriami GRADE.</p>

¹ Chande, N., Al Yatama, N., Bhanji, T., Nguyen, T. M., McDonald, J. W., & MacDonald, J. K. (2017). Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD006096.

		<p>Heterogeniczność badań oceniano przy użyciu testu Chi² (wartość P równa 0,10 uważana była za statystycznie istotną). Jeżeli stwierdzona została istotna statystycznie heterogeniczność, ryzyko względne (RR) oraz 95% przedział ufności (CI) obliczano przy pomocy modelu efektów losowych.</p> <p>Spśród 335 odnalezionych publikacji (333 z wyszukiwania i 2 z innych źródeł), do oceny jakościowej włączono 7 raportów dotyczących 5 RCT (149 uczestników), natomiast do metaanalizy włączono 5 badań, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Fine 1999</i> – opublikowane w formie abstraktu, podwójnie zaślepienie RCT, dotyczące porównania salicylanu bizmutawy z placebo, • <i>Calabrese 2007</i> – otwarte RCT porównujące zastosowanie mesalazyny z mesalazyną w połączeniu z cholestyraminą, • <i>Latella 2010</i> – opublikowane w formie abstraktu otwarte RCT porównujące beklometazon z mesalazyną. <p><u>(Ze względu na tematykę niniejszego opracowania, poniżej nie odnoszono się do wyników ww. badań)</u></p> <p>Dwa z włączonych badań (z niskim ryzykiem błędu systematycznego) dotyczyły stosowania budesonidu w porównaniu z placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Miehlke 2009</i> – podwójnie zaślepienie RCT, 42 pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelit (28 kobiet, 14 mężczyzn, średnia wieku 61 lat); randomizacja 1:1; w grupie badanej przez okres 6 tygodni stosowano leczenie przy pomocy budesonidu podawanego doustnie (9 mg/dziennie); w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w 6. tygodniu, poszczególni pacjenci (już w ramach RCT bez zaślepienia) poddawani byli leczeniu przez dodatkowych 6 tygodni; • <i>Pardi 2009</i> – podwójnie zaślepienie RCT, 15 pacjentów z biegunką i limfocytowym zapaleniem jelit potwierdzonym w badaniu mikroskopowym; pacjentom podawano budesonid o kontrolowanym uwalnianiu w obrębie jelita krętego (9 mg/dziennie, 3x3 mg; n=11) lub placebo (3 kapsułki, n=4). <p>Ograniczenia analizy:</p> <p>W odniesieniu do badań dotyczących stosowania budesonidu, autorzy zwracają uwagę, że zostały one przeprowadzone na małej próbie pacjentów oraz że ich jakość w skali GRADE oceniona została jako niska. W związku z powyższym, ich wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <p>Budesonid (9mg/ dziennie przez 6 do 8 tygodni) był znacznie bardziej skuteczny w indukcji odpowiedzi klinicznej i histologicznej w porównaniu z placebo.</p> <p>Odpowiedź kliniczną stwierdzono u 88% pacjentów leczonych budesonidem, w porównaniu do 38% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (2 badania, 57 pacjentów, w tym 32 w grupie budesonidu i 25 w grupie placebo; RR [95%CI] = 2,03 [1,25; 3,33]; heterogeniczność: Chi²=0,69; df=1; P=0,41; I²=0%).</p> <p>Odpowiedź histologiczną stwierdzono u 78% pacjentów leczonych budesonidem, w porównaniu z 33% pacjentów otrzymujących placebo (2 badania, 39 pacjentów, w tym 23 w grupie budesonidu i 16 w grupie placebo; RR [95%CI] = 2,44 [1,13; 5,28]; heterogeniczność: Chi²=0,01; df=1; P=0,92; I²=0%).</p>
<p>Kafil 2017²</p>	<p>Cel: ocena korzyści i szkód wynających z leczenia kolagenowego zapalenia jelit</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 7 listopada 2016 r.</p> <p>Populacja: pacjenci z kolagenowym zapaleniem jelit potwierdzonym w biopsji</p> <p>Interwencja: różne formy leczenia (w tym m.in. budesonidem)</p> <p>Komparatory: placebo lub aktywny komparator</p> <p>Punkty końcowe:</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>Przeszukano bazy <i>Medline (Ovid)</i>, <i>Embase (Ovid)</i>, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> oraz <i>The Cochrane IBD Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group Specialized Trials Register</i>.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT, • pacjenci z kolagenowym zapaleniem jelit potwierdzonym w biopsji, • w przypadku badań oceniających indukcję odpowiedzi – pacjenci z kolagenowym zapaleniem jelit, aktywnym klinicznie w momencie randomizacji,

² Kafil, T. S., Nguyen, T. M., Patton, P. H., MacDonald, J. K., Chande, N., & McDonald, J. W. (2017). Interventions for treating collagenous colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD003575

	<p>Pierwszorzędowe: wystąpienie lub utrzymanie się odpowiedzi klinicznej (analiza ITT),</p> <p>Drugorzędowe: wystąpienie lub utrzymanie się odpowiedzi histologicznej, jakość życia, występowanie zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny RCT, metaanaliza</p>	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku badań oceniających utrzymywanie się odpowiedzi – pacjenci z wyciszonymi objawami choroby w momencie randomizacji, pacjenci ze zdiagnozowanym m kroskopowym zapaleniem jelit – tylko w przypadku gdy w wyniku biopsji stwierdzona zostanie obecność podnabłonkowego pogrubienia kolagenu, badania z randomizacją porównujące terapię z placebo lub z aktywnym komparatorem w leczeniu kolagenowego zapalenia jelit, pierwszorzędowe punkty końcowe: w przypadku badań oceniających leczenie aktywnej postaci choroby – liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna (analiza <i>intention-to-treat</i>), definiowana jako zmniejszenie częstości wypróżnień i/lub masy stolca; w przypadku badań oceniających utrzymywanie się odpowiedzi – liczba pacjentów, u których utrzymana została odpowiedź kliniczna (analiza <i>intention-to-treat</i>), definiowana jako brak nawrotów, drugorzędowe punkty końcowe: w przypadku badań oceniających leczenie aktywnej postaci choroby – odpowiedź histologiczna, wpływ na jakość życia (mierzony przy pomocy zwalidowanych narzędzi) oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych; w przypadku badań oceniających utrzymanie się odpowiedzi – utrzymanie się odpowiedzi histologicznej, okres jaki upłynął do nawrotu choroby, wpływ na jakość życia (mierzony przy pomocy zwalidowanych narzędzi) oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych. <p>Weryfikacja odnalezionych badań pod kątem spełnienia ww. kryteriów włączenia, ekstrakcja danych oraz ocena jakości przeprowadzone zostały przez dwóch niezależnych badaczy. Nieporozumienia rozwiązywane były poprzez konsensus lub poprzez zaczerpnięcie opinii trzeciego badacza. Jakość metodologiczną włączonych badań oceniano przy pomocy narzędzia <i>Cochrane risk of bias tool</i>, natomiast jakość dowodów oceniano zgodnie z kryteriami GRADE.</p> <p>W zależności od występowania heterogeniczności między badaniami, stosowano model efektów stałych (przy braku heterogeniczności) lub zmiennych. W przypadku stwierdzenia wysokiego poziomu heterogeniczności ($I^2 > 75\%$), gdy możliwa była identyfikacja pojedynczego badania wpływającego na jej wielkość, było ono wyłączone z metaanalizy.</p> <p>Spośród 390 odnalezionych publikacji (386 w wyniku wyszukiwania oraz 4 z dodatkowych źródeł), do metaanalizy włączono 12 RCT (476 uczestników), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Fine 1999</i> – opublikowane w formie abstraktu, dotyczące porównania salicylanu bizmutawy z placebo, <i>Madisch 2007</i> – porównujące wyciąg z <i>Boswellia serrata</i> z placebo, <i>Wildt 2006</i> – porównujące probiotyki z placebo, <i>Munck 2003</i> – porównujące prednizolon z placebo, <i>Calabrese 2007</i> – porównujące mesalazynę z mesalazyną w połączeniu z cholestyraminą. <p><u>(Ze względu na tematykę niniejszego opracowania, poniżej nie odnoszono się do wyników ww. badań)</u></p> <p>W odniesieniu do indukcji odpowiedzi klinicznej w ramach ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji, 3 RCT (<i>Baeret 2002</i>, <i>Miehlke 2002</i> oraz <i>Bonderup 2003</i>) porównywały stosowanie budesonidu z placebo oraz w 1 RCT (<i>Miehlke 2014</i>) uczestników losowo przypisywano do grup otrzymujących leczenie z zastosowaniem budesonidu, mesalazyny lub placebo. W 3 RCT (<i>Bonderup 2009</i>, <i>Miehlke 2008</i> oraz <i>Munch 2016</i>) budesonid porównywano z placebo w odniesieniu do utrzymania odpowiedzi klinicznej.</p> <p>Ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (<i>bias</i>) włączonych badań określono jako niskie.</p> <p>Ograniczenia analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> W odniesieniu do oceny wystąpienia odpowiedzi klinicznej w wyniku leczenia budesonidem w porównaniu z placebo, w metaanalizie 4 włączonych RCT, stwierdzono statystycznie istotny poziom heterogeniczności ($P=0,001$; $I^2=81\%$). Na podstawie wykresu <i>forest plot</i>, zidentyfikowano RCT <i>Miehlke 2014</i>, w którym wykazano nadzwyczaj wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie w grupie placebo (59,5%, podczas gdy wyniki z pozostałych badań kształtowały się na poziomie 12-
--	---	---

		<p>25%). Po wykluczeniu ww. badania stwierdzono spadek wartości I^2 do 0%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podobnie w przypadku oceny odpowiedzi histologicznej stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność między badaniami ($P=0,04$; $I^2=63\%$), natomiast po wykluczeniu badania <i>Miehlke 2014</i> spadła ona do 32% ($P=0,23$). <p>W kluczowych wynikach i wnioskach przedstawiono wyniki już po wykluczeniu ww. badania.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <p><u>Budezonid vs. mesalazyna</u></p> <p>Odpowiedź kliniczną stwierdzono u 80% (24/30) pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu do 44% (11/25) pacjentów leczonych mesalazyną (1 badanie; 55 pacjentów; RR [95%CI] = 1,82 [1,13; 2,93]).</p> <p>Odpowiedź histologiczną zaobserwowano u 87% (26/30) pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu z 44% (11/25) w przypadku grupy leczonej mesalazyną (1 badanie; 55 pacjentów; RR [95%CI] = 1,97 [1,24; 3,13]).</p> <p>Nie stwierdzono różnic między grupami w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych (RR [95%CI] = 0,69 [0,43; 1,10], rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR [95%CI] = 0,09 [0,01; 1,65]) oraz wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR [95%CI] = 0,12 [0,01; 2,21]).</p> <p><u>Budezonid vs. placebo</u></p> <p>Odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 81% (38/47) pacjentów stosujących budezonid (9 mg/dziennie przez 6 do 8 tygodni) w porównaniu z 17% (8/47) pacjentów z grupy przyjmującej placebo (3 badania; 94 pacjentów; RR [95%CI] = 4,56 [2,43; 8,55]; $I^2=0\%$).</p> <p>Odpowiedź histologiczna była wyższa w przypadku pacjentów z grupy leczonej budezonidem (72%, 34/47) w porównaniu do placebo (17%, 8/47) (RR [95%CI] = 4,15 [2,25; 7,66]; $I^2=32\%$; $P=0,23$).</p> <p>Odpowiedź kliniczna utrzymywała się w przypadku 68% (57/84) pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu do 20% (18/88) pacjentów z grupy placebo (3 badania; 172 pacjentów; RR [95%CI] = 3,30 [2,13; 5,09]; $P=0,21$; $I^2=35\%$).</p> <p>Utrzymywanie się odpowiedzi histologicznej, stwierdzono u 48% (19/40) pacjentów stosujących budezonid oraz u 15% (6/40) pacjentów z grupy placebo (2 badania; 80 uczestników; RR [95%CI] = 3,17 [1,44; 6,95]; $P=0,60$; $I^2=0\%$).</p> <p>Nie stwierdzono różnic między grupami w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych (5 badań; 290 pacjentów; RR [95%CI] = 1,18 [0,92; 1,51], rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (5 badań; 290 uczestników; RR [95%CI] = 0,97 [0,43; 2,17]) oraz wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (4 badania; 175 pacjentów; RR [95%CI] = 1,11 [0,15; 8,01]).</p>
--	--	---

3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Zgodnie z wnioskami przedstawianymi przez autorów wyżej opisanych przeglądów systematycznych, dowody niskiej jakości sugerują, że budezonid może być skuteczny w leczeniu aktywnego limfocytowego zapalenia jelit, a także w indukowaniu i utrzymywaniu odpowiedzi klinicznej i histologicznej u pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelit. Korzyści z jego stosowania powinny jednak zostać potwierdzone w dużym badaniu z grupą kontrolną.

3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W opisywanych wyżej przeglądach systematycznych, zarówno w przypadku limfocytowego, jak i kolagenowego zapalenia jelit, jako najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane występujące w wyniku stosowania budezonidu (9 mg/dziennie) wymieniano: mdłości, wymioty, ból szyi, ból brzucha, nadmierną potliwość oraz ból głowy.

Ponadto, odnaleziono wieloośrodkowe RCT *Miehlke 2018*³ z podwójnie zaślepioną próbą, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo budezonidu (9 mg/dziennie) w porównaniu z mesalazyną (3 g/dziennie) lub

³ Miehlke, S., Aust, D., Mihaly, E., Armerding, P., Böhm, G., Bonderup, O., ... & Nacak, T. (2018). Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology*.

placebo jako leczenia indukcyjnego w limfocytowym zapaleniu jelit. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy wskazano remisję kliniczną, definiowaną jako ≤ 21 wypróżnień (w tym ≤ 6 stolców wodnistych), w ciągu 7 dni przed upływem 8 tygodni trwania badania. Do końcowej analizy włączono 57 pacjentów (19 w każdej z grup, 72% stanowiły kobiety, średnia wieku wynosiła 59 lat). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wynosił 47,4% w grupie budesonidu, 68,4% w grupie mesalazyny oraz 42,1% w grupie placebo. Zgodnie z wnioskami przedstawionymi przez autorów badania, budesonid stosowany doustnie (9 mg/dziennie) jest skuteczny i bezpieczny w odniesieniu do indukcji klinicznej i histologicznej remisji, wśród pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelit w porównaniu z placebo.

Szczegółowe zapisy dotyczące bezpieczeństwa innych produktów leczniczych zawierających budesonid refundowanych w Polsce – patrz ich Charakterystyki Produktów Leczniczych.

3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W toku prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono aktualnych dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania budesonidu we wskazaniu postaci jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

W odniesieniu do wskazania mikroskopowe zapalenie jelit, w wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa budesonidu w leczeniu limfocytowego (*Chande 2017*) i kolagenowego (*Kafil 2017*) zapalenia jelit. Dodatkowo, zidentyfikowano jedno RCT (*Miehlke 2018*) dotyczące limfocytowego zapalenia jelit, którego nie uwzględniono w ww. przeglądzie *Chande 2017*. Ze względu na przyjęte założenie, o włączaniu do analizy skuteczności klinicznej wyłącznie dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności spośród wszystkich zidentyfikowanych opracowań dla danego problemu zdrowotnego, wspomnianego RCT nie włączono do analizy skuteczności, gdyż nie zmieniało ono wnioskowania z przeglądu. Uwzględniono je natomiast w analizie bezpieczeństwa.

Należy również wskazać, że leczenie budesonidem, stanowiło tylko jedną z interwencji badanej we włączonych przeglądach systematycznych. W tabeli zawartej w pkt. 3.2.2. niniejszego opracowania przedstawiono wyniki i wnioski odnoszące się jedynie do ocenianej substancji leczniczej, tj. budesonidu.

Dowody niskiej jakości sugerują, że budesonid może być skuteczny w leczeniu aktywnego limfocytowego zapalenia jelit, a także w indukowaniu i utrzymywaniu odpowiedzi klinicznej i histologicznej u pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelit. Korzyści z jego stosowania powinny jednak zostać potwierdzone w dużym badaniu z grupą kontrolną. W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była odpowiedź kliniczna, bądź jej utrzymanie, w przeglądzie systematycznym dotyczącym limfocytowego zapalenia jelit, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 88% pacjentów leczonych budesonidem, w porównaniu do 38% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (RR [95%CI] = 2,03 [1,25; 3,33]; $\text{Chi}^2=0,69$; $\text{df}=1$; $P=0,41$; $I^2=0\%$). Również w przeglądzie dotyczącym kolagenowego zapalenia jelit odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 81% pacjentów stosujących budesonid w porównaniu z 17% pacjentów z grupy przyjmującej placebo (RR [95%CI] = 4,56 [2,43; 8,55]; $I^2=0\%$). Utrzymywanie się odpowiedzi klinicznej stwierdzono w przypadku 68% pacjentów leczonych budesonidem w porównaniu do 20% pacjentów z grupy placebo (RR [95%CI] = 3,30 [2,13; 5,09]; $P=0,21$; $I^2=35\%$).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Chande 2017	Chande, N., Al Yatama, N., Bhanji, T., Nguyen, T. M., McDonald, J. W., & MacDonald, J. K. (2017). Interventions for treating lymphocytic colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD006096.
Kafil 2017	Kafil, T. S., Nguyen, T. M., Patton, P. H., MacDonald, J. K., Chande, N., & McDonald, J. W. (2017). Interventions for treating collagenous colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD003575
Mieh ke 2018	Miehlke, S., Aust, D., Mihaly, E., Armerding, P., Böhm, G., Bonderup, O., ... & Nacak, T. (2018). Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. Gastroenterology.
Pozostałe publikacje	
ChPL Cortiment MMX	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortiment MMX, 9 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu (styczeń, 2015)
ChPL Entocort	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entocort, 3 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu (lipiec, 1999)

5. Załączniki

- Zal 1.** Raport nr AOTMIT-BOR-434-18/2015 ws. budesonid w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych
- Zal 2.** Opinia RP nr 260/2015 z dnia 28 grudnia 2015 r. ws. zasadności objęcia refundacją leku Entocort (budesonidum) we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit
- Zal 3.** Opinia RP nr 53/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku ws. zasadności objęcia refundacją w zakresie leku Cortiment (budesonidum) we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego								
CortimentMMX, tabl. o przedł. uwalnianiu, 9 mg	30 szt.	5909991205966	372,60	391,23	413,51	413,51	ryczałt	3,20
11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid								
Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	100 szt.	5909990430314	246,24	258,55	277,51	277,51	ryczałt	3,56

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#59	Search (((((Budesonide) OR Budesonid*) OR Budezonid*) OR entocort)) AND (("Colitis, Microscopic"[Mesh]) OR (((Colitis) OR Coliti*)) AND ((Microscopi*) OR Microscopic))) Filters: Publication date from 2015/12/18	42
#58	Search (((((Budesonide) OR Budesonid*) OR Budezonid*) OR entocort)) AND (("Colitis, Microscopic"[Mesh]) OR (((Colitis) OR Coliti*)) AND ((Microscopi*) OR Microscopic)))	180
#57	Search ("Colitis, Microscopic"[Mesh]) OR (((Colitis) OR Coliti*)) AND ((Microscopi*) OR Microscopic)	2059
#56	Search (((Colitis) OR Coliti*)) AND ((Microscopi*) OR Microscopic)	1844
#55	Search (Colitis) OR Coliti*	72062
#54	Search (Microscopi*) OR Microscopic	190861
#53	Search Coliti*	71822
#52	Search Colitis	71991
#51	Search Microscopic	160322
#50	Search Microscopi*	190861
#49	Search "Colitis, Microscopic"[Mesh]	594

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#47	Search ((((((Budesonide) OR Budesonid*) OR Budezonid*) OR entocort)) AND (((("Graft versus Host Disease" OR "Graft vs Host Disease")) OR "Graft vs Host Disease"[Mesh])) Filters: Publication date from 2015/12/18	8
#46	Search ((((((Budesonide) OR Budesonid*) OR Budezonid*) OR entocort)) AND (((("Graft versus Host Disease" OR "Graft vs Host Disease")) OR "Graft vs Host Disease"[Mesh]))	34
#45	Search (((Budesonide) OR Budesonid*) OR Budezonid*) OR entocort	5816
#44	Search entocort	39
#43	Search Budezonid*	4
#42	Search Budesonid*	5814
#41	Search Budesonide	5797
#40	Search (((("Graft versus Host Disease" OR "Graft vs Host Disease")) OR "Graft vs Host Disease"[Mesh])	29572
#39	Search ("Graft versus Host Disease" OR "Graft vs Host Disease")	29572
#38	Search "Graft vs Host Disease"[Mesh]	21308

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2018r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp graft versus host reaction/	54131
2	Graft versus Host Disease.af.	35238
3	Graft vs Host Disease.af.	3097
4	1 or 2 or 3	57899
5	exp budesonide/	19015
6	Budesonide.af.	20938
7	"Budesonid*".af.	20974
8	"Budezonid*".af.	18
9	entocort.af.	384
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	20978
11	4 and 10	285
12	limit 11 to yr="2015 -Current"	103
13	exp microscopic colitis/	1122
14	"Microscopi*".af.	171544
15	Microscopic.af.	139641
16	Colitis.af.	113723
17	"Coliti*".af.	113875
18	14 or 15	171544
19	16 or 17	113875
20	18 and 19	3270
21	13 or 20	3270
22	10 and 21	376
23	limit 22 to yr="2015 -Current"	131

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Graft vs Host Disease] explode all trees	595

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Graft versus Host Disease or Graft vs Host Disease	1719
#3	#1 or #2	1719
#4	Budesonide or Budesonid* or Budezonid* or entocort	4046
#5	#3 and #4 with Cochrane Library publication date Between Dec 2015 and Dec 2018	5
#6	Microscopi* or Microscopic	2429
#7	Colitis or Coliti*	4709
#8	#6 and #7	71
#9	MeSH descriptor: [Colitis, Microscopic] explode all trees	28
#10	#8 or #9	86
#11	#4 and #10 with Cochrane Library publication date Between Dec 2015 and Dec 2018	17