



IGNORANTIA NOCET

Cortiment MMX[®] (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Ferring Pharmaceuticals Poland sp. z o.o.

Warszawa, 23.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 23.04.2021 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS.19. Pierwotnie analiza została zakończona 2 grudnia 2020 r. W ramach uzupełnienia do AKL dodano wyniki dla BSC.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis punktów końcowych; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opis badań wtórnych włączonych do analizy; ⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opracowywanie wniosków i podsumowania; ⊗ Opis badań wtórnych włączonych do analizy; ⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Ferring Pharmaceuticals Poland sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	12
3. Przegląd systematyczny	14
3.1. Źródła danych	14
3.2. Selekcja odnalezionych badań	15
3.3. Ocena jakości badań.....	15
3.4. Strategia wyszukiwania	16
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	17
3.6. Badania włączone	19
3.6.1. Opracowania wtórne	21
3.6.2. Badania pierwotne	21
3.6.3. Dodatkowe publikacje	34
3.7. Ekstrakcja danych	35
3.8. Ocena jakości informacji	36
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	39
3.10. Ocena skuteczności BUD vs MES na podstawie badań randomizowanych.....	42
3.10.1. Remisja kliniczna	43
3.10.2. Czas do wystąpienia remisji klinicznej.....	46

3.10.3. Zmiana liczby wodnistych/stałych stolców	46
3.10.4. Ból brzucha	48
3.10.5. Jakość życia.....	49
3.11. Ocena długoterminowej skuteczności BUD na podstawie badań przedłużonych	50
3.11.1. Wystąpienie trwałej remisji / nawrotu choroby	50
3.11.2. Czas do wystąpienia nawrotu choroby	51
3.11.3. Objawy choroby podczas nawrotu.....	52
3.11.4. Skuteczność BUD w leczeniu nawrotu choroby.....	52
3.12. Ocena skuteczności BUD na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej..	54
3.12.1. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie	54
3.12.2. Wystąpienie nawrotu	55
3.12.3. Czas do wystąpienia nawrotu choroby	56
3.13. Ocena bezpieczeństwa BUS vs MES na podstawie badań randomizowanych ...	56
3.13.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	56
3.13.2. Zdarzenia niepożądane.....	59
3.14. Ocena długoterminowego bezpieczeństwa BUD na podstawie badań przedłużonych.....	64
3.14.1. Zgony	64
3.14.2. Zdarzenia niepożądane.....	64
3.15. Ocena bezpieczeństwa BUD na podstawie badania rzeczywistej praktyki klinicznej	65
3.15.1. Działania niepożądane	65
3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	66

3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	66
3.16.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	71
3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	73
4. Ograniczenia.....	74
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	75
6. Dyskusja	81
7. Załączniki	86
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	86
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	89
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	89
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	91
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	96
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	99
7.6.1. Badanie <i>Miehlke 2014</i>	99
7.6.2. Badanie <i>Miehlke 2018</i>	102
7.6.3. Badanie <i>Miehlke 2005a</i>	104
7.6.4. Badanie <i>Loreau 2019</i>	106
7.6.5. Badanie <i>Gentile 2013</i>	108
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	110
7.8. Skale oceny jakości badań	119
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	125

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	126
8. Spis tabel	128
9. Spis rysunków	131
10. Bibliografia	132

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
ADRReports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
BUD	budezonid
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GIQLI	ang. <i>Gastrointestinal Quality of Life Index</i> – kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IEL	ang. <i>intraepithelial lymphocytes</i> – limfocyty śródnamionkowe
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat analysis</i> – analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KZJG	kolagenowe zapalenie jelita grubego
LZJG	limfocytowe zapalenie jelita grubego
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MES	mesalazyna
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
MZJG	mikroskopowe zapalenie jelita grubego
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
Peto OR	ang. Peto <i>odds ratio</i> – iloraz szans metodą Peto

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PP	ang. <i>per-protocol</i> – analiza dla populacji zgodnej z protokołem badania
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SHS	ang. <i>Short Health Scale</i> – kwestionariusza oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji w Uppsali
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Cortiment MMX[®] (budezonid) stosowanego w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego (MZJG) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	Populację stanowią chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG)
	INTERWENCJA	Budezonid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cortiment MMX[®]</i> w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 9 mg raz na dobę.
	KOMPARATOR	Mesalazyna w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>
	PUNKTY KOŃCOWE	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.
	METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje pełnotekstowe • Publikacje w językach: polskim i angielskim

Badania pierwotne włączone do analizy:

- *Miehlke 2014*;
- *Miehlke 2018*;
- *Miehlke 2005a*;
- *Loreau 2019*;
- *Gentile 2013*.

Badania *Miehlke 2018* oraz *Miehlke 2014* to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badania fazy III, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu indukcyjnym LZJG (publikacja *Miehlke 2018*) oraz KZJG (publikacja *Miehlke 2014*) względem mesalazyny i PLC. Badania prowadzone były w sposób podwójnie zaślepiony z dodatkowym maskowaniem. Badanie *Miehlke 2005a* to jednoramienne, długookresowe, badanie otwarte, które dotyczyło oceny przebiegu klinicznego u chorych na kolagenowe zapalenie jelita grubego, którzy wzięli udział w prospektywnym badaniu z randomizacją i uzyskano u nich remisję kliniczną po 6-tygodniowej terapii budezonidem. Badanie *Loreau 2019* jest przekrojowym, obserwacyjnym, retrospektywnym badaniem, którego celem była ocena długoterminowego przebiegu MZJG oraz ocena wskaźnika remisji długoterminowej, skuteczności leczenia i ryzyka wystąpienia powikłań. Badanie *Gentile 2013* to obserwacyjne, przekrojowe, retrospektywne badanie kohortowe, które miało na celu określenie cech klinicznych i wyników w kohorcie chorych z KZJG i LZJG, którzy byli leczeni kortykosteroidami. Porównano również wyniki leczenia chorych leczonych prednizonem z wynikami leczenia budezonidem.

Badania wtórne włączone do analizy obejmowały 5 przeglądów systematycznych:

- *Sebastian 2019*;
- *Chande 2017*;
- *Kafil 2017*;
- *Stewart 2011*;
- *Feyen 2004*.

Celem dwóch przeglądów *Sebastian 2019* oraz *Stewart 2011* była ocena oraz podsumowanie dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego. W publikacji *Chande 2017* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo budezonidu w leczeniu klinicznie aktywnego limfocytowego zapalenia jelita grubego. Z kolei w przeglądach *Kafil 2017* oraz *Feyen 2004* oceniano wpływ leczenia budezonidem na kolagenowe zapalenie jelita grubego. We wszystkich przeglądach włączono wyłącznie badania randomizowane oraz przeprowadzono metaanalizę wyników. W ramach uzupełnienia dodano również wyniki dla BSC, definiowanego jako PLC z publikacji *Miehlke 2014*, *Miehlke 2018* oraz metaanalizy *Sebastian 2019* (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS).

	<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Porównanie bezpośrednie BUD vs MES</p> <p>Częstość występowania remisji klinicznej będącej pierwszorzędownym punktem końcowym, definiowanej jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni oraz remisji klinicznej wg kryteriów Hjortswang'a jest znacząco wyższa u chorych stosujących budezonid, w porównaniu do grupy otrzymującej mesalazynę. Wykazano istotną statystycznie przewagę budezonidu nad mesalazyną zarówno na podstawie pierwszorzędownego punktu końcowego, jak i według kryteriów Hjortswang'a. Ponadto wykazano, że czas do osiągnięcia remisji klinicznej był istotnie statystycznie krótszy wśród chorych stosujących budezonid niż u chorych leczonych mesalazyną. Analiza przeprowadzona dla budezonidu w odniesieniu do zmiany w średniej liczbie dni z wodnistym i stałym stolcem względem wartości początkowej, na podstawie badań <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i> wykazała korzystny wpływ badanej interwencji. Analiza skuteczności budezonidu względem mesalazyny wykazała znamienne przewagę BUD dla kluczowych efektów zdrowotnych.</p> <p>Porównanie bezpośrednie BUD vs PLC</p> <p>Wyniki badań <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i> oraz metaanalizy <i>Sebastian 2019</i> dla porównania budezonidu z placebo potwierdzają przewagę interwencji kontrolnej dla kluczowych efektów zdrowotnych.</p>
	<p>BEZPIECZEŃSTWO</p>	<p>Porównanie bezpośrednie BUD vs MES</p> <p>Zdarzenia niepożądane, które raportowano w przypadku chorych leczonych BUD wystąpiły u 46,7% oraz u 47,4%, natomiast wśród chorych otrzymujących MES wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 68% oraz u 68,4% odpowiednio w badaniu <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i>. Liczba zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z badanym lekiem w badaniu <i>Miehlke 2018</i> w obu grupach wyniosła 15,8%. W badaniu <i>Miehlke 2014</i> w grupie chorych stosujących MES wystąpiło 5 zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z badanym lekiem, natomiast w grupie chorych stosujących BUD żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z badanym lekiem.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu <i>Miehlke 2018</i> wystąpiły z taką samą częstością (10,5%) w obydwu grupach. W badaniu <i>Miehlke 2014</i> w grupie chorych leczonych budezonidem nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych, a w grupie otrzymującej mesalazynę, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 3 chorych. Analiza profilu bezpieczeństwa budezonidu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna.</p> <p>Porównanie bezpośrednie BUD vs PLC</p> <p>Wyniki porównania profilu bezpieczeństwa BUD i PLC wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Różnica między interwencją badaną a komparatorem nie była istotna statystycznie. Wyniki te potwierdza metaanaliza <i>Sebastian 2019</i>, obejmująca szerszą populację chorych.</p>

	<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W dokumencie <i>ChPL Cortiment MMX[®]</i> wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bezsenność, ból głowy, nudności, ból w nadbrzuszu, rozdęcie brzucha, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, trądzik, ból mięśni, zmęczenie oraz zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi.</p> <p>Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC oraz ADRReports należały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń układu nerwowego.</p>
	<p>WNIOSKI</p>	<p>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie budezonidu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii mikroskopowego zapalenia jelita grubego.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Cortiment MMX® (budezonid) stosowanego w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;

- ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami* przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Ovid),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych

działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało każdorazowo niezależnie dwóch analityków z trzech analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego) oraz interwencji badanej (budezonid). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWmiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla budezonidu w leczeniu chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊕ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- ⊕ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG)	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.
Interwencja	Budezonid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cortiment MMX®</i> w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 9 mg raz na dobę	Inna niż wymieniona.
Komparatory ²	Mesalazyna w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ jakość życia; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

² w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4230.7.2021.MKS.19 z dnia 8 kwietnia 2021 r. jako dodatkowy komparator uwzględniono BSC. Kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 336 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 329 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 536 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord dla substancji czynnej;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord dla nazwy handlowej.

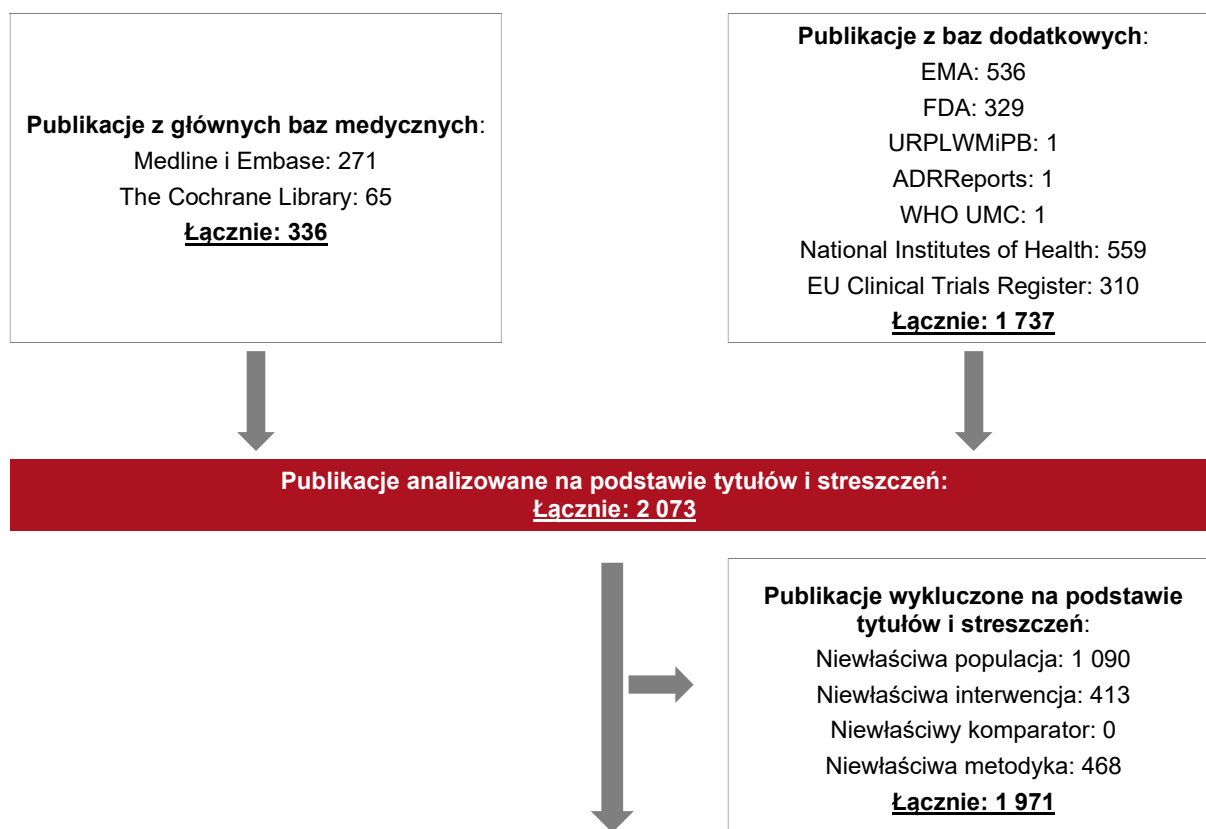
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji dotyczących badań pierwotnych i wtórnych oraz 3 publikacje dotyczące dodatkowego bezpieczeństwa.

W związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS w ramach uzupełnienia analizy klinicznej dodano również wyniki dla BSC, definiowanego jako PLC, z włączonych do

raportu publikacji *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. Dodatkowo przedstawiono wyniki odnalezionej w toku przeglądu systematycznego metaanalizy *Sebastian 2019*, w której uwzględniono szerszą populację z wszystkich aktualnie dostępnych badań randomizowanych dla porównania budezonidu z PLC, cechujących się odpowiednią wiarygodnością. Aktualizacja wyszukiwania wykazała, że nie są dostępne inne badania RCT dla porównania z PLC spełniające kryteria włączenia do tego przeglądu.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁴ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

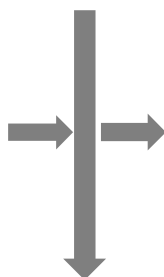
Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Publikacje włączone do analizy pełnych tekstów:
Łącznie: 102**

**Publikacje włączone na podstawie
odniesień bibliograficznych / otrzymane
od Zamawiającego:
Łącznie: 0**



**Publikacje wykluczone na podstawie
pełnych tekstów:**

Niewłaściwa populacja: 2
Niewłaściwa interwencja: 4
Niewłaściwy komparator: 8
Niewłaściwa metodyka: 75
Łącznie: 89

**Publikacje włączone do analizy:
Łącznie: 13**

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 5 przeglądów systematycznych (*Sebastian 2019*, *Chande 2017*, *Kafil 2017*, *Stewart 2011* oraz *Feyen 2004*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem dwóch przeglądów *Sebastian 2019* oraz *Stewart 2011* była ocena oraz podsumowanie dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego. W publikacji *Chande 2017* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo budezonidu w leczeniu klinicznie aktywnego limfocytowego zapalenia jelita grubego. Z kolei w przeglądach *Kafil 2017* oraz *Feyen 2004* oceniano wpływ leczenia budezonidem na kolagenowe zapalenie jelita grubego. We wszystkich przeglądach włączono wyłącznie badania randomizowane oraz przeprowadzono metaanalizę wyników.

W celu oceny metodologicznej jakości przeglądów systematycznych zastosowano narzędzie AMSTAR 2. Stwierdzono, że publikacje *Chande 2017* i *Kafil 2017* to przeglądy systematyczne o wysokiej jakości. Niską jakość określono dla przeglądów *Sebastian 2019* i *Stewart 2011*, natomiast publikację *Feyen 2004* sklasyfikowano jako przegląd o bardzo niskiej jakości.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.4 i 7.5.

3.6.2. Badania pierwotne

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu do analizy włączono 5 badań pierwotnych przedstawionych w publikacjach: *Miehlke 2014*, *Miehlke 2018*, *Miehlke 2005a*, *Loreau 2019* oraz *Gentile 2013*.

Międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane badania fazy III: *Miehlke 2018* oraz *Miehlke 2014* dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu indukcyjnym LZJG (publikacja *Miehlke 2018*) oraz KZJG (publikacja *Miehlke 2014*) względem mesalazyny i PLC. Badania prowadzone były w sposób podwójnie zaślepiiony z dodatkowym maskowaniem.

Badanie *Miehlke 2005a* to jednoramienne, długookresowe, badanie otwarte, które dotyczyło oceny przebiegu klinicznego u chorych na kolagenowe zapalenie jelita grubego, którzy wzięli udział w prospektywnym badaniu z randomizacją i uzyskano u nich remisję kliniczną po 6-tygodniowej terapii budezonidem.

Badanie *Loreau 2019* jest przekrojowym, obserwacyjnym, retrospektywnym badaniem, którego celem była ocena długoterminowego przebiegu MZJG u chorych z obszaru Sommy w latach 2005-2007 oraz ocena wskaźnika remisji długoterminowej, skuteczności leczenia indukcyjnego i ryzyka wystąpienia powikłań.

Badanie *Gentile 2013* to obserwacyjne, przekrojowe, retrospektywne badanie kohortowe. Badanie to miało na celu określenie cech klinicznych i wyników w kohorcie chorych z KZJG i LZJG, którzy byli leczeni indukcyjnie kortykosteroidami. Porównano również wyniki leczenia chorych leczonych prednizonem z wynikami leczenia budezonidem.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.6).

Tabela 2.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Miehke 2014</i>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>Skala Jadad: 5/5</p>	<p><u>Etap podwójnie zaślepiony:</u></p> <p>8 tyg.;</p> <p><u>Etap obserwacji:</u></p> <p>16 tyg.</p>	<p>Dorośli chorzy na KZJG.</p>	<p>92 chorych, w tym:</p> <p><u>BUD:</u> N=30</p> <p><u>MES:</u> N=25</p> <p><u>PLC:</u> N=37</p>	<p>Budezonid w dawce 9 mg raz na dobę (3 x 3 mg kapsułki o zmodyfikowanym pH, Budenofalk®) 30 minut przed śniadaniem przez 8 tygodni. Okresowe wizyty odbyły się w 2., 4. i 6 tygodniu.</p> <p>W przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie po 4 tygodniach trwania badania dozwolone było przerwanie etapu podwójnie zaślepionego oraz rozpoczęcie podawania 9 mg budezonidu raz dziennie przez 4 tygodnie.</p>	<p>Mesalazyna w dawce 3 g raz na dobę (2 saszetki zawierające 1,5 g mesalazyny w postaci granulatu, Salofalk®) rano lub placebo przez 8 tygodni.</p>
<p>Uwagi:</p> <p><u>Etap obserwacji:</u> chorzy w remisji klinicznej po zakończeniu podwójnie zaślepionego etapu badania przechodzili do 16-tygodniowego etapu obserwacji bez aktywnego leczenia, który obejmował wizyty po 8 i 16 tygodniach oraz w przypadku nawrotu objawów, tj. >4 wodniste/miękkie stolce co najmniej 4 dni w tygodniu przed wizytą i >3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni przed wizytą. U chorych z nawrotem objawów stosowano</p>							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						niezaślepioną terapię budezonidem w dawce 9 mg na dzień przez 4 tygodnie. Stosowanie się do zaleceń lekarskich monitorowano pod względem liczby przyjmowanych kapsułek podczas każdej wizyty i na podstawie dzienników chorych. <u>Leczenie wspomagające:</u> przez cały okres badania niedozwolone było stosowanie innych leków przeciwzapalnych, immunosupresyjnych, cholestyraminy, przeciwbiegunkowych, innych leków powodujących zaparcia oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (przez ponad 2 tygodnie; z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego do 100 mg/d i paracetamolu do stosowania przeciwbólowego).	
<i>Miehke 2018</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III. Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 5/5	<u>Etap podwójnie zaślepiony:</u> 8 tyg.; <u>Etap obserwacji:</u> 16 tyg.	Dorośli chorzy na LZJG.	57 chorych, w tym: <u>BUD:</u> N=19 <u>MES:</u> N=19 <u>PLC:</u> N=19	Budezonid w dawce 9 mg raz na dobę (1 saszетка granulatu Budenofalk® 9 mg i 2 saszетки placebo Salofalk® 1,5 g w postaci granulatu) rano przez 8 tygodni. Przestrzeganie leczenia badanego monitorowano na podstawie liczby saszetek podczas każdej wizyty badawczej. W przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie w podwójnie zaślepionym etapie	Mesalazyna w dawce 3 g raz dziennie (2 saszетки granulatu Salofalk® 1,5 g i 1 saszетка placebo Budenofalk® 9 mg w postaci granulatu). Placebo (1 saszетка placebo Budenofalk® 9 mg w postaci granulatu i 2 saszетки placebo Salofalk® 1,5 g w postaci granulatu) rano przez 8 tygodni.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>badania dozwolone było jego przerwanie oraz rozpoczęcie podawania 9 mg budezonidu raz dziennie przez 4 tygodnie.</p>	<p>Przestrzeganie leczenia badanego monitorowano na podstawie liczby saşetek podczas kaźdej wizyty badawczej.</p>
						<p>Uwagi: <u>Etap obserwacji:</u> chorzy w remisji klinicznej po zakończenu podwójnie zaślepionego etapu badania przechodzili do 16-tygodniowego etapu obserwacji bez aktywnego leczenia. U chorych z nawrotem objawów stosowano niezależpioną terapię budezonidem w dawce 9 mg na dzień przez 4 tygodnie. <u>Leczenie wspomagające:</u> przez cały okres badania niedozwolone było stosowanie innych leków przeciwzapalnych, wyciągu <i>Boswellia serrata</i>, leków immunosupresyjnych, przeciwbiegunkowych, spazmolitycznych (z wyjątkiem butylskopolaminy w leczeniu bólu brzucha) i doustnych antybiotyków (z wyjątkiem trwającego do 7 dni leczenia stanów chorobowych niezwiązanych z limfocytowym zapaleniem jelita grubego).</p>	
Miehke 2005a	<p>Badanie jednoramienne, długookresowe, otwarte.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID. Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	<p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji o liczbie ośrodków)</p>	<p>Mediana (zakres) okresu obserwacji: 16 (7,5; 29) miesięcy.</p>	<p>Dorośli chorzy na KZJG (potwierdzone histologicznie), będący w remisji klinicznej po leczeniu BUD przez okres 6 tygodni (w etapie podwójnie zaślepionym lub w ramach leczenia otwartego po jego zakończenu).</p>	<p>33 chorych z remisją kliniczną na początku badania, tj. pod koniec leczenia BUD, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy 	<p>Wszyscy chorzy włączeni do badania przed jego rozpoczęciem stosowali budezonid w dawce 9 mg (trzy kapsułki po 3 mg o kontrolowanym uwalnianiu) przez 6 tygodni.</p>	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
					<p>stosowali BUD w indukcji remisji w ramach otwartego leczenia po zakończeniu etapu podwójnie zaślepionego badania głównego: N=13</p> <p>chorzy, którzy stosowali BUD w indukcji remisji w fazie podwójnie zaślepionej badania głównego: N=17</p>	<p>Uwagi:</p> <p>W odniesieniu do 16 (80%) z 20 chorych, u których wystąpił nawrót dostępne były dane dotyczące leczenia nawrotu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 13 chorych leczonych było BUD w dawkach 3-9 mg ustalonych przez miejscowego lekarza ogólnego/gastroenterologa w zależności od nasilenia objawów; ⊗ po jednym chorym sortowało salicylanu bizmutu, mesalazynę i leki przeciwbiegunkowe. 	
Loreau 2019	<p>Badanie obserwacyjne (rejestr), retrospektywne, przekrojowe, opisowe. Klasyfikacja AOTMiT: IVC. Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	<p>Skala NOS (kohortowe): Dobór próby: ***; Porównywalność: *; Punkt końcowy: **</p>	<p>Mediana okresu obserwacji 9,5 lat (IQR: 7,69; 10,6), dane z okresu obserwacji zebrano retrospektywnie do 28 lutego 2017 r.</p>	<p>Chorzy z MZJG mieszkający na obszarze Sommy w momencie rozpoznania KZJG lub LZJG, u których rozpoznanie było zgodne z międzynarodowymi definicjami.</p>	<p><u>MZJG:</u> 130 chorych, w tym: KZJG: N=87 LZJG: N=43</p>	<p>Budezonid stosowało 74 (56,9%) ze 130 chorych.</p> <p>Uwagi: Chorzy stosowali następujące leki: 31 (23,8%) chorych kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA), kortykosteroidy ogólnoustrojowe, leki immunosupresyjne, leki przeciwbiegunkowe, leki przeciwwydzielnicze, cholestyraminę, antybiotyki, probiotyki. Ponadto u niektórych chorych nie zastosowano leczenia lub jedynie odstawiono leki związane z zaostrzeniem objawów MZJG.</p>	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Gentile 2013</i>	Badanie obserwacyjne (rejestr), przekrojowe, retrospektywne, kohortowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIIC. Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	Skala NOS (kohortowe): Dobór próby: ***; Porównywalność: *; Punkt końcowy: **	Mediana okresu obserwacji 4 lata (zakres: 0,2; 14); 1 stycznia 1985 r. do 31 grudnia 2010 r.	Dorośli chorzy na MZJG (KZJG lub LZJG potwierdzone w badaniu histopatologicznym) z hrabstwa Olmsted w stanie Minnesota, leczeni kortykosteroidami (budezonidem lub prednizonem).	80 chorych, w tym: <u>BUD:</u> N=63 <u>Prednizon:</u> N=17	Mediana (zakres) początkowej dobowej dawki budezonidu wynosiła 9 mg (6; 9 mg). Uwagi: przed rozpoczęciem stosowania kortykosteroidów u chorych wystąpiło niepowodzenie stosowania wcześniejszej terapii, w tym loperamidu, salicylanu bizmutu, mesalazyny, difenoksydanu/atropiny, nasion babki płesznik, błonnika i cholestyraminy.	Mediana (zakres) początkowej dawki prednizonu wynosiła 25 mg (7; 40 mg) na dobę.

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

W badaniu *Miehlke 2014* pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z remisją kliniczną w 8 tygodniu badania, definiowaną jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni. Natomiast w badaniu *Miehlke 2018* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła remisja kliniczna według kryteriów Hjortswang'a, definiowana jako ≤ 21 stolców na tydzień, w tym ≤ 6 wodnistych.

W badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych (populacja ITT), dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP, ang. *per-protocol*), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy nie naruszyli protokołu badania

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	<i>Miehlke 2014</i>	Remisja kliniczna w 8 tygodniu badania, definiowana jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a	<i>Miehlke 2014, Miehlke 2018</i>	Remisja kliniczna w 8 tygodniu badania według kryteriów Hjortswang'a, tj. < 3 stolce na dzień, w tym < 1 wodnisty stolec na dzień (badanie <i>Miehlke 2014</i>). Remisja kliniczna w 8 tygodniu badania według kryteriów Hjortswang'a, definiowana jako ≤ 21 stolców na tydzień, w tym ≤ 6 wodnistych (badanie <i>Miehlke 2018</i>).	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	Wykazano istotną korelację między remisją kliniczną wg kryteriów Hjortswang'a a jakością życia zależną od stanu zdrowia (HRQoL, ang. <i>health-related quality of life</i>) [Shor 2019].
Remisja histologiczna	<i>Miehlke 2014, Miehlke 2018</i>	Remisję histologiczną oceniano na podstawie zmiany wyników histologicznych między biopsją wykonaną na początku i na końcu etapu podwójnie zaślepionego.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Zmiana liczby wodnistych stolców	<i>Miehlke 2014, Miehlke 2018</i>	Zmiana w średniej liczbie dni w tygodniu z wodnistym stolcem względem wartości początkowych. Zmiana liczby wodnistych stolców na dzień względem wartości początkowych (badanie <i>Miehlke 2018</i>). Zmiana liczby wodnistych stolców na tydzień względem wartości początkowych (badanie <i>Miehlke 2014</i>).	Im niższa liczba, tym wyższa skuteczność leczenia.	
Zmiana liczby stałych stolców	<i>Miehlke 2014, Miehlke 2018</i>	Zmiana w średniej liczbie dni w tygodniu ze stałym stolcem względem wartości początkowych. Zmiana liczby stałych stolców na tydzień względem wartości początkowych (badanie <i>Miehlke 2014</i>).	Im wyższa liczba, tym wyższa skuteczność leczenia	
Ból brzucha	<i>Miehlke 2014, Miehlke 2018</i>	Zmiana w średniej liczbie dni w tygodniu z umiarkowanym do silnego bólem brzucha względem wartości początkowych (badanie <i>Miehlke 2014</i>).	Im niższa liczba, tym wyższa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Zmiana w średniej liczbie stolców na dzień z silnym bólem brzucha lub skurczami względem wartości początkowych (badanie <i>Miehlke 2018</i>).		
Jakość życia	<i>Miehlke 2018</i>	Jakość życia mierzono za pomocą krótkiej skali zdrowia (SHS, ang. <i>Short Health Scale</i>) w czterech obszarach: obciążenie chorobą, codzienne funkcjonowanie, obawy związane z chorobą, ogólne samopoczucie.	Wyższy wynik w skali świadczy o niższej jakości życia.	
Długoterminowa skuteczność				
Trwała remisja	<i>Miehlke 2005a</i>	Remisja kliniczna trwająca co najmniej 12 miesięcy.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Remisja kliniczna	<i>Loreau 2019</i>	Remisję kliniczną definiowano jako brak biegunki (< 3 stolce na dzień)	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	
Odpowiedź kliniczna	<i>Gentile 2013</i>	Odpowiedź kliniczną definiowaną jako poprawę w liczbie wypróżnień po pierwszym cyklu leczenia kortykosteroidami (po 8 tygodniach). Całkowitą odpowiedź definiowano jako brak biegunki, a częściową odpowiedź jako co najmniej 50% poprawę w liczbie wypróżnień.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	
Zmiana w liczbie wodnistych stolców	<i>Miehlke 2014</i>	Zmiana w liczbie wodnistych stolców po leczeniu nawrotu BUD względem wartości początkowych.	Im niższa liczba, tym wyższa skuteczność leczenia.	
Nawrót choroby	<i>Miehlke 2005a</i> <i>Miehlke 2014</i> <i>Miehlke 2018</i> <i>Loreau 2019</i> <i>Gentile 2013</i>	W badaniu <i>Miehlke 2005a</i> nawrót choroby definiowano jako ≥ 5 miękkich/wodnistych stolców na dzień przez 4 kolejne dni. W badaniu <i>Miehlke 2018</i> nawrót choroby definiowano jako ≥ 28 stolców w ciągu ostatnich 7 dni, w tym 20 wodnistych/miękkich stolców. W badaniu <i>Loreau 2019</i> nawrót definiowano jako ponowne wystąpienie biegunki lub innych objawów występujących przy rozpoznaniu MZJG. W badaniu <i>Gentile 2013</i> nawrót choroby definiowano jako ponowne wystąpienie biegunki po poprawie	Im niższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		spowodowanej pierwszym cyklem leczenia kortykosteroidami.		
Objawy choroby podczas nawrotu	<i>Miehlke 2005a</i> <i>Miehlke 2014</i>	Średnia liczba stolców na dzień (badanie <i>Miehlke 2005a</i>). Średnia liczba wodnistych/miękkich stolców na tydzień (badanie <i>Miehlke 2014</i>). Odsetek chorych, u których wystąpił ból brzucha wraz z biegunką (badanie <i>Miehlke 2005a</i>).	Im niższa liczba lub odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	
Remisja po leczeniu nawrotu	<i>Miehlke 2005a</i> <i>Miehlke 2014</i> <i>Miehlke 2018</i>	W badaniach <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i> remisja kliniczną po leczeniu nawrotu definiowano według kryteriów Hjortswang'a.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	
Steroidozależność	<i>Loreau 2019</i>	Steroidozależność definiowano jako niemożność zmniejszenia dawki o mniej niż 3 mg BUD na dzień i mniej niż 10 mg na dzień dla kortykosteroidów ogólnych lub wystąpienie nawrotu w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.	Im niższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	
Steroidooporność	<i>Loreau 2019</i>	Steroidooporność definiowano jako utrzymywanie się biegunki mimo stosowania BUD w dawce 9 mg na dzień lub kortykosteroidów ogólnych w dawce 0,75/kg przez okres 4 tygodni.	Im niższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: ⊕ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊕ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; ⊕ możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; ⊕ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; ⊕ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊕ 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊕ 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊕ 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia 	<p>plytek krwi/ANC⁵, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

⁵ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊕ umiarkowane; ⊕ łagodne.		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ charakterystykę produktu leczniczego Cortiment MMX[®] [ChPL Cortiment MMX[®]];
- ⊕ wpisy w bazie ADRReports [ADR 2020];
- ⊕ rekordy w bazie WHO UMC [WHO UMC 2020].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 6 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 4 zakończone (nieopublikowane), jedno badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych oraz jedno badanie, którego status jest nieznany. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Cortiment MMX[®]] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- ⊕ ze względu na kryterium interwencji w analizie nie uwzględniano danych dotyczących leczenia podtrzymującego BUD z obserwacyjnego badania *Gentile 2013*;
- ⊕ z uwagi na kryterium interwencji i komparatora w analizie uwzględniano jedynie dane dla BUD z badania *Gentile 2013* oraz dla BUD i MES z badania *Loreau 2019*;
- ⊕ badanie *Miehlke 2018* nie było zaprojektowane do porównania istotności statystycznej różnic pomiędzy BUD i MES, dlatego w niniejszej analizie odstąpiono od obliczeń dla tego porównania;
- ⊕ w badaniu długookresowym *Miehlke 2005a* nie ekstrahowano wyników badań histologicznych dostępnych dla pojedynczych chorych;
- ⊕ w odniesieniu do etapu przedłużonego badania *Miehlke 2014* nie ekstrahowano danych dotyczących chorych, którzy przedwcześnie zakończyli podwójnie zaślepiiony etap badania i otrzymali BUD w sposób niezaślepiiony;
- ⊕ wyniki dla badań eksperymentalnych i obserwacyjnych zaprezentowano w oddzielnych tabelach;
- ⊕ w przypadku danych ciągłych, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych i średni wynik, to w raporcie uwzględniono jedynie średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe;
- ⊕ w badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* ekstrahowano dane dla podwójnie zaślepionego etapu badania, kluczowego dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz dla etapu przedłużonego;

- ⊕ w analizie bezpieczeństwa ekstrahowano dane dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz wszystkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych w badaniach.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Miehlke 2018* i *Miehlke 2014* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8.

W związku z zastosowaniem zaślepienia oraz opisem utraty chorych z badania, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz wykluczeniem w obu badaniach określono jako niskie.

W badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* opisano sposób randomizacji chorych (z wykorzystaniem listy generowanej komputerowo) oraz metody utajenia kodu randomizacji, przez co ryzyko błędu wynikającego z selekcji było niskie.

W ocenianych badaniach nie odnotowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników, przez co ryzyko błędu związanego raportowaniem określono jako niskie. Nie odnotowano również innych źródeł błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań Miehlike 2018 oraz Miehlike 2014 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Miehlike 2018		Miehlike 2014	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1: 1 z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1:1:1 z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Chorych przydzielano do grup z wykorzystaniem komputerowej listy liczb losowych, z randomizacją blokową po 3 chorych. Badane leki zapakowano w pudełka i kolejno numerowano dla każdego chorego i wydawano zgodnie z harmonogramem randomizacji.	Niskie ryzyko błędu	Do przydziału uczestników wykorzystano wygenerowaną komputerowo listę losowych liczb, przygotowaną przez organizację zewnętrzną nie biorącą udziału w badaniu klinicznym. Badane leki zapakowano w pudełka i kolejno numerowano dla każdego chorego i wydawano zgodnie z harmonogramem randomizacji.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>). Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>). Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Miehlke 2018</i>		<i>Miehlke 2014</i>	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>), aby zagwarantować zaślepienie wszystkich chorych i badaczy, a także wszystkich innych osób zaangażowanych w przeprowadzenie badania.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>). Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład

normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10. Ocena skuteczności BUD vs MES na podstawie badań randomizowanych

Ocenę skuteczności budezonidu w porównaniu z mesalazyną przeprowadzono na podstawie dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018*. W obu badaniach chorych losowo przydzielono do jednej z trzech grup: stosujących budezonid, mesalazynę lub placebo. Ze względu na zakres niniejszej analizy, w poniższym podrozdziale przedstawiono porównanie BUD i MES.

W publikacji *Miehlke 2014* przedstawiono analizę statystyczną dla porównania BUD z MES, BUD z PLC oraz MES z PLC, natomiast w publikacji *Miehlke 2018* przedstawiono tylko interpretację statystyczną dla porównań BUD i MES z PLC. Badanie *Miehlke 2018* nie było zaprojektowane do porównania istotności statystycznej różnic pomiędzy BUD i MES, dlatego w niniejszej analizie odstępiono od obliczeń.

Okres obserwacji etapu zaślepionego w obu badaniach wynosił 8 tygodni. Chorzy, którzy osiągnęli remisję kliniczną na koniec zaślepionego etapu badania zostali włączeni do etapu kontrolnego, obejmującego 16 tygodni obserwacji bez leczenia. W przypadku wystąpienia nawrotu chorym podawano BUD w dawce 9 mg przez okres 4 tygodni w celu indukcji remisji.

W badaniu *Miehlke 2014* punkty końcowe obejmowały:

- ⊕ remisję kliniczną;
- ⊕ remisję kliniczną według kryteriów Hjortswang'a;
- ⊕ remisję histologiczną;
- ⊕ czas do remisji klinicznej;
- ⊕ średnią liczbę wodnistych lub stałych stolców na dzień;
- ⊕ średnią liczbę dni z wodnistym lub stałym stolcem tygodniowo;
- ⊕ ból brzucha.

W badaniu *Miehlke 2018* punkty końcowe obejmowały:

- ⊕ remisję kliniczną według kryteriów Hjortswang'a;
- ⊕ remisję histologiczną;
- ⊕ czas do remisji klinicznej;
- ⊕ średnią liczbę wodnistych lub stałych stolców na dzień oraz na tydzień;
- ⊕ średnią liczbę dni z wodnistym lub stałym stolcem tygodniowo;

- ⊕ ból brzucha;
- ⊕ jakość życia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Remisja kliniczna

W badaniu *Miehlke 2014* pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek chorych z remisją kliniczną w 8 tygodniu badania, definiowaną jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni. Chorych, którzy przerwali leczenie w ramach zaślepionego etapu badania i rozpoczęli stosowanie terapii niezaślepionej uznawano za niedopowiadających na leczenie. Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Miehlke 2014* stanowi odsetek chorych z remisją kliniczną według kryteriów Hjortswang'a, tj. < 3 stolce na dzień, w tym < 1 wodnisty stolec na dzień. U chorych wykazano korelację tych kryteriów z jakością życia związaną ze zdrowiem.

W badaniu *Miehlke 2018* pierwszorzędowny punkt końcowy stanowiła remisja kliniczna według kryteriów Hjortswang'a, definiowana jako ≤ 21 stolców na tydzień, w tym ≤ 6 wodnistych.

W badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych (populacja ITT), dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP, ang. *per-protocol*), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy nie naruszyli protokołu badania.

W publikacji *Miehlke 2014* wykazano istotną statystycznie przewagę budezonidu nad mesalazyną zarówno zgodnie z pierwszorzędownym punktem końcowym, jak i według kryteriów Hjortswang'a. Ponadto istotność statystyczną osiągnięto w analizie głównej w populacji ITT oraz w analizie wrażliwości w populacji *per protocol*. Niska wartość $NNT=3$ świadczy o dużej sile interwencji. W publikacji *Miehlke 2018* nie przedstawiono analizy statystycznej dla porównania BUD z MES, jednak również w tym przypadku wykazano różnicę na korzyść ocenianej interwencji.

Ocena remisji histologicznej była możliwa u 23 chorych stosujących BUD i 18 chorych leczonych MES, u których wykonano biopsję po zakończeniu etapu zaślepionego badania. Remisję histologiczną zaobserwowano u 87% chorych z grupy BUD oraz 44% chorych z grupy MES, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wśród chorych leczonych budezonidem u 78% chorych w remisji klinicznej obserwowano również remisję histologiczną.

W badaniu *Miehke 2018* ocena remisji histologicznej była możliwa u 15 chorych leczonych BUD i 14 chorych stosujących MES. W 8 tygodniu badania średnia liczba limfocytów śród nabłonkowych (IEL, ang. *intraepithelial lymphocytes*) wyniosła 16 (SD=7) w grupie leczonej BUD i 31 (SD=19) u chorych stosujących MES, co również wskazuje na korzyść ze stosowania ocenianej interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 6.
Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie analizy badania *Miehlike 2014* oraz *Miehlike 2018*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD		MES		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy z remisją kliniczną – analiza dla populacji ITT										
<i>Miehlike 2014</i>	8 tyg.	Remisja kliniczna (≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni)	24 (80,0)	30	11 (44,0)	25	5,09 (1,54; 16,79)	0,36 (0,12; 0,60)	3 (2; 9)	TAK $p=0,0035^*$
<i>Miehlike 2018</i>		Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a	15 (78,9)	19	12 (63,2)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlike 2014</i>		Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a	24 (80,0)	30	8 (32,0)	25	8,50 (2,49; 29,00)	0,48 (0,25; 0,71)	3 (2; 4)	TAK $p<0,0001^*$
Chorzy z remisją kliniczną – analiza dla populacji <i>per protocol</i>										
<i>Miehlike 2014</i>	8 tyg.	Remisja kliniczna (≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni)	22 (84,6)	26	9 (50,0)	18	5,50 (1,34; 22,53)	0,35 (0,08; 0,62)	3 (2; 13)	TAK $p=0,012^*$
<i>Miehlike 2018</i>		Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a	14 (93,3)	15	11 (68,8)	16	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlike 2014</i>		Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a	22 (84,6)	26	8 (44,4)	18	6,88 (1,67; 28,27)	0,40 (0,13; 0,67)	3 (2; 8)	TAK $P=0,0033^*$
Chorzy z remisją histologiczną – analiza dla populacji ITT										
<i>Miehlike 2018</i>	8 tyg.	Remisja histologiczna	13 (68,4)^	19	5 (26,3)^	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlike 2014</i>	8 tyg.		20 (87,0)	23	8 (44,4)**	18	8,33 (1,81; 38,43)	0,43 (0,16; 0,69)	3 (2; 7)	TAK

*p-wartości podane przez autorów publikacji

**w publikacji podano odsetek 45%

^wyniki biopsji na koniec etapu podwójnie zaślepionego były dostępne dla 15 chorych z grupy BUD i 14 chorych z grupy MES

3.10.2. Czas do wystąpienia remisji klinicznej

W oparciu o analizę Kaplana-Meiera opisaną w publikacji *Miehlke 2014* czas do osiągnięcia remisji klinicznej był istotnie statystycznie krótszy wśród chorych stosujących BUD (mediana 7 dni) niż u chorych leczonych MES (mediana 24 dni) ($p=0,0071$).

W publikacji *Miehlke 2018* czas do wystąpienia remisji klinicznej, definiowanej jako pierwsze wystąpienie kolejnych ≥ 7 dni, w których liczba stolców na dzień wynosiła ≤ 3 , w tym ≤ 1 wodnisty stolec, był znacznie krótszy w grupie chorych leczonych BUD (mediana 3 dni) niż grupie chorych stosujących MES (mediana 12 dni).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Czas do osiągnięcia remisji klinicznej na podstawie badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie	OBS	BUD		MES		Różnica median	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do osiągnięcia remisji klinicznej [dni]* – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	3 (1; 11)	19	12 (2; 22)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		7 (b/d)	30	24 (b/d)	25	-17	TAK $p=0,0071^{\wedge}$

*ocena na podstawie szacunkowych wartości granicznych Kaplan-Meier

[^]p-wartość podana przez autorów publikacji

3.10.3. Zmiana liczby wodnistych/stałych stolców

Zgodnie z badaniem *Miehlke 2014* budezonid przyczynił się do znacznego zmniejszenia średniej liczby dni w tygodniu z wodnistym stolcem w dwóch pierwszych tygodniach leczenia. Zmiana ta wynosiła średnio 5 dni i utrzymywała do końca etapu zaślepienia. Jednocześnie w grupie chorych stosujących BUD zaobserwowano zwiększenie średniej liczby dni w tygodniu ze stałym stolcem, która po 2 tygodniach wzrosła o 2,5, a po 8 tygodniach o 3,2. Wśród chorych stosujących MES po 2 tygodniach redukcja w średniej liczbie dni z wodnistym stolcem wyniosła 1,6, a wzrost średniej liczby dni ze stałym stolcem wyniósł 0,7. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu *Miehlke 2018*.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Zmiana w średniej liczbie dni z wodnistym i stałym stolcem względem wartości początkowej na podstawie badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie	OBS	BUD		MES		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w średniej liczbie dni z wodnistym stolcem w tygodniu przed wizytą – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	2 tyg.	-4,5 (b/d)	19	-2,1 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		-5,0 (b/d)	30	-1,6 (b/d)	25	3,4 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	4 tyg.	-4,9 (b/d)	19	-2,4 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		-5,0 (b/d)	30	-1,6 (b/d)	25	3,4 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	6 tyg.	-5,1 (b/d)	19	-3,1 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		-5,2 (b/d)	30	-3,5 (b/d)	25	1,7 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	-5,1 (b/d)	19	-3,9 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		-5,1 (b/d)	30	-3,8 (b/d)	25	1,3 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg. (LOCF)	-4,7 (b/d)	19	-3,6 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		5,0 (b/d)	30	2,8 (b/d)	25	2,2 (b/d)	b/d
Zmiana w średniej liczbie dni ze stałym stolcem w tygodniu przed wizytą – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	2 tyg.	2,1 (b/d)	19	0,2 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		2,5 (b/d)	30	0,7 (b/d)	25	1,8 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	4 tyg.	2,9 (b/d)	19	1,1 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		3,3 (b/d)	30	0,2 (b/d)	25	3,1 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	6 tyg.	2,9 (b/d)	19	1,5 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		3,7 (b/d)	30	1,2 (b/d)	25	2,5 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	3,7 (b/d)	19	3,0 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		3,2 (b/d)	30	2,2 (b/d)	25	1,0 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg. (LOCF)	3,0 (b/d)	19	2,4 (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		3,2 (b/d)	30	1,7 (b/d)	25	1,5 (b/d)	b/d

W grupie chorych stosujących budezonid w badaniu *Miehlke 2014* zaobserwowano istotną statystycznie redukcję średniej liczby wodnistych stolców na tydzień z 29,7 do 2,4 ($p < 0,0001$) oraz zwiększenie średniej liczby stałych stolców na tydzień z 0,3 do 6,7 ($p < 0,0001$). W badaniu *Miehlke 2018* w 8 tygodniu zaobserwowano redukcję liczby wodnistych stolców na dzień o 3,7 w grupie BUD i 2,2 w grupie MES.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 9.
Zmiana liczby wodnistych/stałych stolców względem wartości początkowej na podstawie badań *Miehlike 2014* i *Miehlike 2018*

Badanie	OBS	BUD		MES		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana liczby wodnistych stolców na dzień – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlike 2018</i>	2 tyg.	-3,6 (b/d)	19	b/d (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlike 2018</i>	8 tyg.	-3,7 (2,57)	19	-2,2 (2,01)	19	n/d	n/d
Zmiana liczby wodnistych stolców na tydzień – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlike 2014</i>	8 tyg.	-27,3 (b/d)*	30	b/d (b/d)	25	b/d	b/d
Zmiana liczby stałych stolców na tydzień – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlike 2014</i>	8 tyg.	6,4 (b/d)*	30	b/d (b/d)	25	b/d	b/d

*p-wartość określona przez autorów badania w odniesieniu do zmiany liczby wodnistych stolców w okresie od rozpoczęcia badania do zakończenia etapu zaślepionego wyniosła <0,0001

3.10.4. Ból brzucha

W badaniu *Miehlike 2014* wykazano, że średnia liczba dni w tygodniu z bólem brzucha w stopniu umiarkowanym do silnego uległa istotnej statystycznie redukcji z 1,8 do 0,8 ($p=0,047$) w grupie chorych stosujących budezonid. Zgodnie z publikacją *Miehlike 2018* średnia liczba stolców z silnym bólem brzucha lub skurczami na dzień w 8 tygodniu badana względem wartości początkowych zmniejszyła się o 1,0 w grupie stosującej BUD i o 0,1 w grupie chorych leczonych MES.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Zmiana w liczbie dni z umiarkowanym do ciężkiego bólem brzucha względem wartości początkowej na podstawie badań *Miehlike 2014* i *Miehlike 2018*

Badanie	OBS	BUD		MES		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w średniej liczbie dni z umiarkowanym do silnego bólem brzucha w tygodniu przed wizytą – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlike 2014</i>	8 tyg.	-1,0 (b/d)*	30	b/d (b/d)	25	b/d	b/d
Zmiana w średniej liczbie stolców z silnym bólem brzucha lub skurczami na dzień – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlike 2018</i>	8 tyg. (LOCF)	-1,0 (2,9)	19	-0,1 (0,35)	19	n/d	n/d

*p-wartość określona przez autorów badania w odniesieniu do zmiany liczby z umiarkowanym do silnego bólem brzucha w okresie od rozpoczęcia badania do zakończenia etapu zaślepionego wyniosła p=0,047

3.10.5. Jakość życia

W badaniu *Miehlke 2018* oceniano również jakość życia chorych, mierzoną za pomocą krótkiej skali zdrowia (SHS, ang. *Short Health Scale*). W 8 tygodniu badania w grupie chorych leczonych BUD osiągnięto poprawę o 42 mm w obszarze obciążenia chorobą względem wartości początkowych. Podobne wyniki osiągnięto w pozostałych obszarach SHS (codzienne funkcjonowanie, obawy związane z chorobą, ogólne samopoczucie), w przypadku których większą poprawę wykazano w grupie chorych stosujących BUD.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Zmiana wyniku w skali SHS względem wartości początkowej na podstawie badania *Miehlke 2018*

Badanie	OBS	BUD		MES		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali SHS w obszarze obciążenia chorobą – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	42 (42,24)	19	36 (30,03)	19	n/d	n/d

3.11. Ocena skuteczności BUD vs PLC na podstawie badań randomizowanych

W ramach uzupełnienia analizy klinicznej dodano również wyniki dla BSC, definiowanego jako PLC, z włączonych do raportu publikacji *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. Dodatkowo przedstawiono wyniki odnalezioną w toku przeglądu systematycznego metaanalizy *Sebastian 2019*, w której uwzględniono szerszą populację z wszystkich aktualnie dostępnych badań randomizowanych cechujących się odpowiednią wiarygodnością (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS).

Ocenę skuteczności budezonidu w porównaniu z placebo przeprowadzono na podstawie dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018*. Okres obserwacji etapu zaślepionego w obu badaniach wynosił 8 tygodni. W obu badaniach chorych losowo przydzielono do jednej z trzech grup: stosujących budezonid, mesalazynę lub placebo. W poniższym podrozdziale przedstawiono porównanie BUD i PLC.

W badaniu *Miehlke 2014* punkty końcowe obejmowały:

- ⊕ remisję kliniczną;
- ⊕ remisję kliniczną według kryteriów Hjortswang'a;
- ⊕ remisję histologiczną;
- ⊕ czas do remisji klinicznej;
- ⊕ średnią liczbę wodnistych lub stałych stolców na dzień;
- ⊕ średnią liczbę dni z wodnistym lub stałym stolcem tygodniowo;
- ⊕ ból brzucha.

W badaniu *Miehlke 2018* punkty końcowe obejmowały:

- ⊕ remisję kliniczną według kryteriów Hjortswang'a;
- ⊕ remisję histologiczną;
- ⊕ czas do remisji klinicznej;
- ⊕ średnią liczbę wodnistych lub stałych stolców na dzień oraz na tydzień;
- ⊕ średnią liczbę dni z wodnistym lub stałym stolcem tygodniowo;
- ⊕ ból brzucha;
- ⊕ jakość życia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Remisja kliniczna

W badaniu *Miehlke 2014* pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z remisją kliniczną w 8 tygodniu badania, definiowaną jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni. Chorych, którzy przerwali leczenie w ramach zaślepionego etapu badania i rozpoczęli stosowanie terapii niezaślepionej uznawano za niedopowiadających na leczenie. Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Miehlke 2014* stanowi odsetek chorych z remisją kliniczną według kryteriów Hjortswang'a, tj. < 3 stolce na dzień, w tym < 1 wodnisty stolec na dzień. U chorych wykazano korelację tych kryteriów z jakością życia związaną ze zdrowiem.

W badaniu *Miehlke 2018* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła remisja kliniczna według kryteriów Hjortswang'a, definiowana jako ≤ 21 stolców na tydzień, w tym ≤ 6 wodnistych.

W badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych (populacja ITT), dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP, ang. *per-protocol*), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy nie naruszyli protokołu badania.

W publikacji *Miehlke 2018* wykazano istotną statystycznie przewagę budezonidu nad placebo zgodnie z pierwszorzędowym punktem końcowym (kryteria Hjortswang'a), zarówno w populacji ITT, jak i w analizie wrażliwości w populacji *per protocol*. Niska wartość $NNT=3$ świadczy o dużej sile interwencji. W publikacji *Miehlke 2014* istotności statystycznej nie osiągnięto w populacji ITT w odniesieniu do remisji klinicznej, definiowanej jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni. Wykazano jednak, że określeniu remisji klinicznej w MZJG znaczenie ma zarówno częstotliwość oddawania stolca, jak i jego konsystencja. W związku z tym kryteria Hjortswang'a stanowią dokładniejszy pomiar remisji klinicznej niż stosowana wcześniej definicja. Ponadto wykazano istotną korelację między remisją kliniczną wg kryteriów Hjortswang'a a jakością życia zależną od stanu zdrowia.

Ocena remisji histologicznej była możliwa u 23 chorych leczonych BUD i 22 chorych stosujących PLC, u których wykonano biopsję po zakończeniu etapu zaślepionego badania. Remisję histologiczną zaobserwowano u 87% chorych z grupy BUD oraz 50% chorych z grupy PLC, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wśród chorych leczonych budezonidem u 78% chorych w remisji klinicznej obserwowano również remisję histologiczną.

W badaniu *Miehke 2018* ocena remisji histologicznej była możliwa u 15 chorych leczonych BUD i 13 chorych stosujących PLC. W 8 tygodniu badania średnia liczba limfocytów śród nabłonkowych wyniosła 16 (SD=7) w grupie leczonej BUD i 38 (SD=21) u chorych stosujących PLC, co również wskazuje na korzyść ze stosowania ocenianej interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 6.
Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie analizy badania *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy z remisją kliniczną – analiza dla populacji ITT										
<i>Miehlke 2014</i>	8 tyg.	Remisja kliniczna (≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni)	24 (80,0)	30	22 (59,5)	37	2,73 (0,90; 8,27)	0,21 (-0,01; 0,42)	n/d	NIE p=0,072*
<i>Miehlke 2018</i>		Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a	15 (78,9)	19	8 (42,1)	19	5,16 (1,23; 21,55)	0,37 (0,08; 0,66)	3 (2; 13)	TAK p=0,01*
<i>Miehlke 2014</i>		Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a	24 (80,0)	30	14 (37,8)	37	6,57 (2,16; 20,03)	0,42 (0,21; 0,63)	3 (2; 5)	TAK p=0,0006*
Chorzy z remisją kliniczną – analiza dla populacji <i>per protocol</i>										
<i>Miehlke 2014</i>	8 tyg.	Remisja kliniczna (≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni)	22 (84,6)	26	20 (60,6)	33	3,58 (1,00; 12,78)	0,24 (0,02; 0,46)	5 (3; 50)	TAK p=0,046*
<i>Miehlke 2018</i>		Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a	14 (93,3)	15	7 (43,8)	16	18,00 (1,89; 171,88)	0,50 (0,22; 0,77)	2 (2; 5)	TAK p=0,002*
<i>Miehlke 2014</i>		Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a	22 (84,6)	26	14 (42,4)	33	7,46 (2,10; 26,57)	0,42 (0,20; 0,64)	3 (2; 5)	TAK p=0,0012*
Chorzy z remisją histologiczną – analiza dla populacji ITT										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Remisja histologiczna	13 (68,4)^	19	4 (21,1)^	19	8,13 (1,87; 35,23)	0,47 (0,20; 0,75)	3 (2; 5)	TAK p=0,008*
<i>Miehlke 2014</i>	8 tyg.		20 (87,0)	23	11 (50,0)	22	6,67 (1,53; 29,09)	0,37 (0,12; 0,62)	3 (2; 9)	TAK p=0,0106*

*p-wartości podane przez autorów publikacji

^wyniki biopsji na koniec etapu podwójnie zaślepionego były dostępne dla 15 chorych z grupy BUD i 13 chorych z grupy PLC

3.11.2. Czas do wystąpienia remisji klinicznej

W oparciu o analizę Kaplana-Meiera opisaną w publikacji *Miehlke 2014* czas do osiągnięcia remisji klinicznej był istotnie statystycznie krótszy wśród chorych leczonych BUD (mediana 7 dni) niż u chorych stosujących PLC (mediana 21 dni) ($p=0,044$).

W publikacji *Miehlke 2018* czas do wystąpienia remisji klinicznej, definiowanej jako pierwsze wystąpienie kolejnych ≥ 7 dni, w których liczba stolców na dzień wynosiła ≤ 3 , w tym ≤ 1 wodnisty stolec, był znacznie krótszy w grupie chorych leczonych BUD (mediana 3 dni) niż grupie chorych stosujących PLC (mediana 21 dni).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Czas do osiągnięcia remisji klinicznej na podstawie badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie	OBS	BUD		PLC		Różnica median	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do osiągnięcia remisji klinicznej [dni]* – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	3 (1; 11)	19	21 (b/d)**	19	18 (b/d)	TAK $p=0,044^{\wedge}$
<i>Miehlke 2014</i>		7 (b/d)	30	21 (b/d)	37	14 (b/d)	TAK $p=0,0144^{\wedge}$

*ocena na podstawie szacunkowych wartości granicznych Kaplan-Meier

**nie można było wykonać obliczeń górnej granicy 95% CI dla grupy PLC

\wedge p-wartość podana przez autorów publikacji

3.11.3. Zmiana liczby wodnistych/stałych stolców

Zgodnie z badaniem *Miehlke 2014* budezonid przyczynił się do znacznego zmniejszenia średniej liczby dni w tygodniu z wodnistym stolcem w dwóch pierwszych tygodniach leczenia. Zmiana ta wynosiła średnio 5 dni i utrzymywała do końca etapu zaślepionego. Jednocześnie w grupie chorych stosujących BUD zaobserwowano zwiększenie średniej liczby dni w tygodniu ze stałym stolcem, która po 2 tygodniach wzrosła o 2,5, a po 8 tygodniach o 3,2. Wśród chorych stosujących PLC po 2 tygodniach redukcja w średniej liczbie dni z wodnistym stolcem wyniosła 1,5, a wzrost średniej liczby dni ze stałym stolcem wyniósł 0,7. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu *Miehlke 2018*.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Zmiana w średniej liczbie dni z wodnistym i stałym stolcem względem wartości początkowej na podstawie badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie	OBS	BUD		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w średniej liczbie dni z wodnistym stolcem w tygodniu przed wizytą – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	2 tyg.	-4,5 (b/d)	19	-1,9 (b/d)	19	2,6 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		-5,0 (b/d)	30	-1,5 (b/d)	37	3,5 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	4 tyg.	-4,9 (b/d)	19	-2,4 (b/d)	19	2,5 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		-5,0 (b/d)	30	-2,4 (b/d)	37	2,6 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	6 tyg.	-5,1 (b/d)	19	-4,2 (b/d)	19	0,9 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		-5,2 (b/d)	30	-3,3 (b/d)	37	1,9 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	-5,1 (b/d)	19	-2,9 (b/d)	19	2,2 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		-5,1 (b/d)	30	-3,5 (b/d)	37	1,6 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg. (LOCF)	-4,7 (b/d)	19	-3,9 (b/d)	19	0,8 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		5,0 (b/d)	30	2,6 (b/d)	37	2,4 (b/d)	b/d
Zmiana w średniej liczbie dni ze stałym stolcem w tygodniu przed wizytą – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	2 tyg.	2,1 (b/d)	19	1,1 (b/d)	19	1,0 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		2,5 (b/d)	30	0,7 (b/d)	37	1,8 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	4 tyg.	2,9 (b/d)	19	1,5 (b/d)	19	1,4 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		3,3 (b/d)	30	1,1 (b/d)	37	2,2 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	6 tyg.	2,9 (b/d)	19	1,9 (b/d)	19	1,0 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		3,7 (b/d)	30	1,5 (b/d)	37	2,2 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	3,7 (b/d)	19	1,8 (b/d)	19	1,9 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		3,2 (b/d)	30	2,0 (b/d)	37	1,2 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg. (LOCF)	3,0 (b/d)	19	1,7 (b/d)	19	1,3 (b/d)	b/d
<i>Miehlke 2014</i>		3,2 (b/d)	30	1,6 (b/d)	37	1,6 (b/d)	b/d

W grupie chorych stosujących budezonid w badaniu *Miehlke 2014* zaobserwowano istotną statystycznie redukcję średniej liczby wodnistych stolców na tydzień z 29,7 do 2,4 ($p < 0,0001$) oraz zwiększenie średniej liczby stałych stolców na tydzień z 0,3 do 6,7 ($p < 0,0001$). W badaniu *Miehlke 2018* w 8 tygodniu zaobserwowano redukcję liczby wodnistych stolców na dzień o 3,7 w grupie BUD i 1,7 w grupie PLC.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 9.
Zmiana liczby wodnistych/stałych stolców względem wartości początkowej na podstawie badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie	OBS	BUD		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana liczby wodnistych stolców na dzień – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	2 tyg.	-3,6 (b/d)	19	b/d (b/d)	19	b/d	b/d
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	-3,7 (2,57)	19	-1,7 (1,89)	19	-2,0 (-3,43; -0,57)	TAK
Zmiana liczby wodnistych stolców na tydzień – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2014</i>	8 tyg.	-27,3 (b/d)*	30	b/d (b/d)	37	b/d	b/d
Zmiana liczby stałych stolców na tydzień – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2014</i>	8 tyg.	6,4 (b/d)*	30	b/d (b/d)	37	b/d	b/d

*p-wartość określona przez autorów badania w odniesieniu do zmiany liczby wodnistych stolców i stałych stolców w okresie od rozpoczęcia badania do zakończenia etapu zaślepionego wyniosła <0,0001

3.11.4. Ból brzucha

W badaniu *Miehlke 2014* wykazano, że średnia liczba dni w tygodniu z bólem brzucha w stopniu umiarkowanym do silnego uległa istotnej statystycznie redukcji z 1,8 do 0,8 ($p=0,047$) w grupie chorych stosujących budezonid. Natomiast w ramieniu PLC nie wykazano istotnej statystycznie zmiany. Zgodnie z publikacją *Miehlke 2018* średnia liczba stolców z silnym bólem brzucha lub skurczami na dzień w 8 tygodniu badana względem wartości początkowych zmniejszyła się o 1,0 w grupie leczonej BUD i o 0,1 w grupie chorych stosujących PLC.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Zmiana w liczbie dni z umiarkowanym do ciężkiego bólem brzucha względem wartości początkowej na podstawie badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie	OBS	BUD		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w średniej liczbie dni z umiarkowanym do silnego bólem brzucha w tygodniu przed wizytą – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2014</i>	8 tyg.	-1,0 (b/d)*	30	b/d (b/d)	37	b/d	b/d
Zmiana w średniej liczbie stolców z silnym bólem brzucha lub skurczami na dzień – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg. (LOCF)	-1,0 (2,9)	19	-0,1 (0,11)	19	-0,90 (-2,20; 0,40)	NIE

*p-wartość określona przez autorów badania w odniesieniu do zmiany liczby dni z umiarkowanym do silnego bólem brzucha w okresie od rozpoczęcia badania do zakończenia etapu zaślepionego wyniosła $p=0,047$

3.11.5. Jakość życia

W badaniu *Miehlke 2018* oceniano również jakość życia chorych, mierzoną za pomocą krótkiej skali zdrowia (SHS, ang. *Short Health Scale*). W 8 tygodniu badania w grupie chorych leczonych BUD osiągnięto poprawę o 42 mm w obszarze obciążenia chorobą względem wartości początkowych. Podobne wyniki osiągnięto w pozostałych obszarach SHS (codzienne funkcjonowanie, obawy związane z chorobą, ogólne samopoczucie), w przypadku których większą poprawę wykazano w grupie chorych stosujących BUD niż PLC.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Zmiana wyniku w skali SHS względem wartości początkowej na podstawie badania *Miehlke 2018*

Badanie	OBS	BUD		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali SHS w obszarze obciążenia chorobą – analiza dla populacji ITT							
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	42 (42,24)	19	21 (38,92)	19	21,0 (-4,83; 46,83)	NIE

3.11.6. Wyniki skuteczności metaanalizy *Sebastian 2019*

Wyniki z badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* są spójne w wynikami przedstawionymi w przeglądzie systematycznym z metaanalizą *Sebastian 2019*, obejmującym populację szerszą niż zaprezentowana w opisanych powyżej badaniach.

W przeprowadzonym w 2018 roku przeglądzie systematycznym uwzględniono wszystkie aktualnie dostępne badania randomizowane cechujące się odpowiednią wiarygodnością.

Odnaleziono 7 badań porównujących skuteczność budezonidu w indukcji remisji względem placebo. Łącznie we włączonych badaniach uczestniczyło 256 chorych. Po 6-8 tygodniach terapii remisję uzyskano u 82,03% chorych leczonych budezonidem oraz 38,28% chorych stosujących PLC. Parametr OR dla odpowiedzi na leczenie BUD wyniósł 7,34 (95% CI: 4,08; 13,19).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

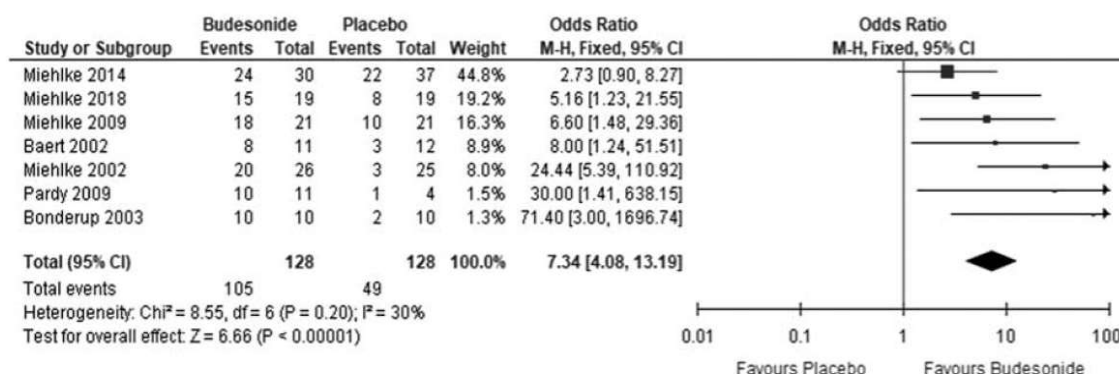


Fig. 2. Clinical response induction. CI, confidence interval.

Ponadto w celu oceny skuteczności terapii budezonidem w podgrupie chorych na LZJG i KZJG, przeprowadzono odrębne metaanalizy dla obu podgrup chorych. Parametr OR dla terapii budezonidem był zbliżony w obu podgrupach. W grupie chorych na LZJG wyniósł 8,05 (95% CI: 3,05; 21,26), a wśród chorych na KZJG 7,65 (95% CI: 3,66; 15,98).

Na poniższych wykresach przedstawiono szczegółowe dane.

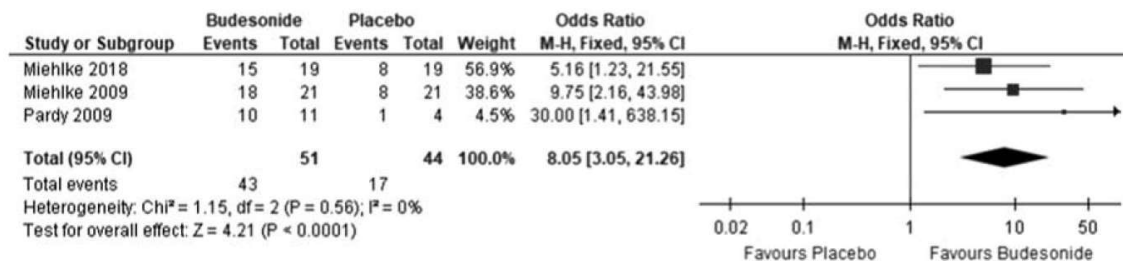


Fig. 3. Clinical response at induction lymphocytic colitis. CI, confidence interval.

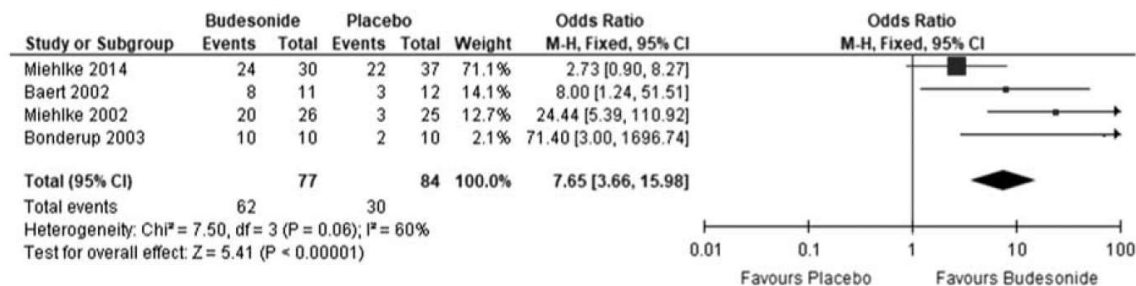


Fig. 4. Clinical response at induction collagenous colitis. CI, confidence interval.

3.12. Ocena długoterminowej skuteczności BUD na podstawie badań przedłużonych

Ocenę długoterminowej skuteczności BUD przeprowadzono na podstawie przedłużeń dwóch badań randomizowanych *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. Chorzy, którzy osiągnęli remisję kliniczną na koniec 8-tygodniowego zaślepionego etapu badania zostali włączeni do etapu kontrolnego, obejmującego 16 tygodni obserwacji bez leczenia. Do etapu kontrolnego włączeni zostali chorzy, którzy w etapie zaślepionym stosowali zarówno BUD, jak i MES lub PLC. W przypadku wystąpienia nawrotu, chorym podawano BUD w dawce 9 mg przez okres 4 tygodni w celu indukcji remisji.

Dodatkowo przedstawiono wyniki długookresowego, jednoramiennego badania *Miehlke 2005a*. Do tego badania włączeni zostali chorzy, którzy osiągnęli remisję po zastosowaniu BUD w ramach badania randomizowanego. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia nawrotu dostępne były dla 16 (80%) z 20 chorych, w tym dla 13 chorych leczonych BUD w dawkach 3-9 mg.

W etapie kontrolnym badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* oraz w badaniu *Miehlke 2005a* oceniano częstość występowania nawrotu choroby oraz odpowiedź na leczenie nawrotu budezonidem.

3.12.1. Wystąpienie trwałej remisji / nawrotu choroby

W badaniu *Miehlke 2005a* nawrót choroby po osiągnięciu remisji w wyniku leczenia BUD wystąpił u 60,6% chorych w ciągu 16 miesięcy. W badaniach *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018* nawrót choroby w okresie 16 tygodni raportowano u odpowiednio 35,2% oraz 25,9% chorych.

Warto zauważyć, iż w badaniu *Miehlke 2005a* zaobserwowano trwałą remisję kliniczną bez konieczności zastosowania ponownego leczenia przez okres co najmniej 12 miesięcy aż u 36,4% chorych leczonych wcześniej BUD.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Odsetek chorych, u których wystąpił nawrót/ trwała remisja

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD	
			n (%)	N
Odsetek chorych z trwałą remisją kliniczną				
<i>Miehlke 2005a</i>	16 mies.*	Remisja kliniczna trwająca co najmniej 12 mies.	12 (36,4)	33
Odsetek chorych, u których wystąpił nawrót				
<i>Miehlke 2005a</i>	16 mies.*	Nawrót choroby	20 (60,6)	33
		Nawrót choroby potwierdzony przez lekarza i chorego	18 (54,5)**	33
		Nawrót choroby potwierdzony przez chorego	2 (6,1)***	33
<i>Miehlke 2018</i>	16 tyg.	Nawrót choroby [^]	7 (25,9) ^{^^}	27
<i>Miehlke 2014</i>		Nawrót choroby	19 (35,2)	54

*mediana, zakres: 7,5-29

**na podstawie objawów klinicznych i oceny diagnostycznej przeprowadzonej przez miejscowego lekarza, w tym w 9 przypadkach po przeprowadzeniu kolonoskopii, wykluczono biegunkę zakaźną

***na podstawie obserwacji takich samych objawów, jak w przypadku wcześniejszego zaostrzenia objawów choroby, w tym wodnistej biegunki oraz braku objawów ogólnoustrojowych

[^]definiowany jako ≥ 28 stolców w ciągu ostatnich 7 dni, w tym 20 wodnistych/miękkich stolców

^{^^}nawrót wystąpił u 2 (16,7%) z 12 chorych stosujących BUD w podwójnie zaślepionym etapie badania, 3 (37,5%) z 8 chorych stosujących MES oraz 2 (28,6%) z 7 chorych stosujących PLC

3.12.2. Czas do wystąpienia nawrotu choroby

W badaniu *Miehlke 2005a* zaobserwowano, że średni czas do wystąpienia nawrotu wynosi 70 dni po zakończeniu leczenia. W związku z tym większość nawrotów (88%) występuje w okresie 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. W badaniu *Miehlke 2014* czas do wystąpienia nawrotu wyniósł średnio 58 dni.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Czas do wystąpienia nawrotu klinicznego po zakończeniu leczenia BUD

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD	
			Średnia (SD)	N
Czas do wystąpienia nawrotu klinicznego [dni]				
<i>Miehlke 2005a</i>	16 mies.*	Czas do wystąpienia nawrotu	70 (b/d)**	20
<i>Miehlke 2014</i>	16 tyg.		58 (b/d)	19

*mediana, zakres: 7,5-29

**mediana: 2 [tyg.], zakres: 1-104

3.12.3. Objawy choroby podczas nawrotu

W badaniu *Miehlke 2005a* u chorych podczas nawrotu MZJG średnia liczba stolców na dzień wynosiła 6,7. Natomiast w badaniu *Miehlke 2014* raportowano średnią liczbę wodnistych/miękkich stolców, która wyniosła 24,4 na tydzień.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Częstość występowania stolca podczas nawrotu

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD	
			Średnia (SD)	N
Średnia liczba stolców na dzień				
<i>Miehlke 2005a</i>	16 mies.*	Średnia liczba stolców na dzień	6,7 (b/d)**	20
Średnia liczba wodnistych/miękkich stolców na tydzień				
<i>Miehlke 2014</i>	16 tyg.	Średnia liczba wodnistych/miękkich stolców na tydzień	24,4 (b/d)	19

*mediana, zakres: 7,5-29

**mediana 5

Dodatkowo w badaniu *Miehlke 2005a* u 25% chorych zaobserwowano podczas nawrotu występowanie bólu brzucha wraz z biegunką.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Występowanie bólu brzucha wraz z biegunką podczas nawrotu

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD	
			n (%)	N
Występowanie bólu brzucha wraz z biegunką				
<i>Miehlke 2005a</i>	16 mies.*	Ból brzucha z biegunką	5 (25,0)	20

*mediana, zakres: 7,5-29

3.12.4. Skuteczność BUD w leczeniu nawrotu choroby

W badaniu *Miehlke 2005a* wiarygodne informacje dotyczące ponownego leczenia indukcyjnego chorych z nawrotem klinicznym dostępne były w odniesieniu do 16 (80%) z 20 chorych. 13 chorych leczonych było BUD w dawkach 3-9 mg/dzień w zależności od ciężkości objawów oraz decyzji podjętej przez lekarza. Pozostali chorzy leczeni byli mesalazyną (n=1),

salicylanem bizmutu (n=1) oraz lekami przeciwbiegunkowymi (n=1). Należy podkreślić, iż u wszystkich chorych leczonych BUD osiągnięto remisję kliniczną. W badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* remisja kliniczna według kryteriów Hjortswang'a wystąpiła u odpowiednio 73,7% i 88,2% chorych leczonych BUD.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Odsetek chorych w remisji po zastosowaniu BUD w leczeniu nawrotu

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD	
			n (%)	N
Odsetek chorych, którzy osiągnęli remisję po leczeniu BUD				
<i>Miehlke 2005a</i>	16 mies.*	Remisja po leczeniu nawrotu	13 (100,0)	13
Odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję wg kryteriów Hjortswang'a – analiza populacji ITT				
<i>Miehlke 2018</i>	16 tyg.	Remisja wg kryteriów Hjortswang'a	15 (88,2)**	17
<i>Miehlke 2014</i>			14 (73,7)	19

*mediana, zakres: 7,5-29

**remisja kliniczna wystąpiła u 2 (66,7%) z 3 chorych stosujących BUD w podwójnie zaślepionym etapie badania, 4 (100%) z 4 chorych stosujących MES oraz 9 (90,0%) z 10 chorych stosujących PLC

W badaniu *Miehlke 2014* raportowano dodatkowo zmianę w liczbie wodnistych stolców w tygodniu. Wartość początkowa podczas nawrotu MZJG wynosiła średnio 24,4, natomiast po 4 tygodniach leczenia BUD zmniejszyła się ona do 0,9.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Zmiana w liczbie wodnistych stolców po leczeniu nawrotu BUD względem wartości początkowej

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD		
			Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	N
Zmiana w liczbie wodnistych stolców w tygodniu					
<i>Miehlke 2014</i>	16 tyg.	Ogółem	24,4 (b/d)	0,9 (b/d)	19

3.13. Ocena skuteczności BUD na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Ocenę praktycznej skuteczności BUD przedstawiono na podstawie dwóch retrospektywnych badań rejestrowych *Loreau 2019* i *Gentile 2013*. W obu badaniach uczestniczyli zarówno chorzy na KZJG, jak i LZJG. Mediana okresu obserwacji w badaniu *Loreau 2019* wyniosła 9,5⁶ lat, natomiast w publikacji *Gentile 2013* 4 lata.

W badaniu *Loreau 2019* BUD stosowało 59% chorych. W związku z tym był on lekiem najczęściej stosowanym w terapii MZJG. Badanie *Gentile 2013* obejmowało populację 80 chorych leczonych indukcyjnie kortykosteroidami, w tym 17 chorych stosowało prednizon, a 63 chorych budezonid. W obu badaniach przedstawione zostały wyniki dla podgrupy chorych stosujących BUD, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Mediana początkowej dziennej dawki BUD wynosiła 9 mg (zakres 6-9 mg). Przed rozpoczęciem stosowania kortykosteroidów u chorych wystąpiło niepowodzenie stosowania wcześniejszej terapii, w tym loperamidu, salicylanu bizmutu, mesalazyny.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Loreau 2019* BUD przepisany został 60% chorych na MZJG, z czego 94,6% osiągnęło remisję kliniczną, definiowaną jako < 3 stolce na dzień. U 21,6% chorych leczonych BUD rozwinęła się seridozależność, a u 5,4% steroidooporność. Mediana długości pierwszej terapii BUD wynosiła 92 dni (zakres: 70-168).

Na podstawie badania *Gentile 2013* odnotowano 82,5% chorych z całkowitą odpowiedzią oraz 14% chorych z częściową odpowiedzią na terapię BUD. Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią był istotnie statystycznie wyższy w przypadku chorych leczonych BUD w porównaniu z chorymi stosującymi prednizon ($p=0,02$).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

⁶ W publikacji *Loreau 2019* podano medianę okresu obserwacji wynoszącą 9,5 oraz 9,6. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

Tabela 18.
Odsetek chorych, u których wystąpił nawrót/ trwała remisja

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy	BUD	
			n (%)	N
Odsetek chorych z remisją kliniczną (<3 stolce/dzień)				
<i>Loreau 2019</i>	9,5*	Ogółem	70 (94,6)	74
Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie				
<i>Gentile 2013</i>	4**	Ogółem	47 (82,5)	57
Odsetek chorych z częściową odpowiedzią na leczenie				
<i>Gentile 2013</i>	4**	Ogółem	8 (14,0)	57
Odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie co najmniej 2 cykli leczenia BUD				
<i>Loreau 2019</i>	9,5*	Ogółem	30 (40,5)	74
Odsetek chorych, u których rozwinęła się steroidozależność				
<i>Loreau 2019</i>	9,5*	Ogółem	16 (21,6)	74
Odsetek chorych, u których wystąpiła steroidooporność				
<i>Loreau 2019</i>	9,5*	Ogółem	4 (5,4)	74
Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie				
<i>Gentile 2013</i>	4**	Ogółem	2 (3,5)	57

*mediana, IQR: 7,69-10,6

**mediana, zakres: 0,2-14

3.13.2. Wystąpienie nawrotu

Na podstawie badania *Loreau 2019* stwierdzono, że w długim okresie obserwacji nawrót MZJG po leczeniu budezonidem wystąpił u 29,7% chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Częstość występowania nawrotu po leczeniu BUD

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy	BUD	
			n (%)	N
Odsetek chorych z nawrotem po leczeniu BUD				
<i>Loreau 2019</i>	9,5*	Ogółem	22 (29,7)	74

*mediana, IQR: 7,69-10,6

3.13.3. Czas do wystąpienia nawrotu choroby

W badaniu *Gentile 2013* mediana czasu do wystąpienia nawrotu po leczeniu BUD wyniosła 63,5 dni. Dla porównania w przypadku prednizonu było to 21 dni, a różnica była istotna statystycznie na korzyść BUD ($p=0,02$).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Czas do wystąpienia nawrotu klinicznego po zakończeniu leczenia BUD

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy	BUD	
			Mediana (IQR)	N
Czas do wystąpienia nawrotu klinicznego [dni]				
<i>Gentile 2013</i>	4*	Ogółem	63,5 (b/d)	57

*mediana, zakres: 0,2-14

3.14. Ocena bezpieczeństwa BUS vs MES na podstawie badań randomizowanych

Analizę bezpieczeństwa budezonidu w porównaniu z mesalazyną w populacji dorosłych chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. Badanie *Miehlke 2018* nie było zaprojektowane do porównania istotności statystycznej różnic pomiędzy BUD i MES, dlatego w niniejszej analizie odstępiono od obliczeń.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Miehlke 2014* w grupie chorych leczonych budezonidem nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego odnotowano

natomiast u 12% chorych leczonych mesalazyną. W obu grupach w badaniu *Miehlke 2018* wystąpiła taka sama liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych (10,5%).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 21.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie analizy badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUD		MES		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (10,5)	19	2 (10,5)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			0 (0,0)	30	3 (12,0)	25	0,10 (0,01; 1,03)	-0,12 (-0,26; 0,02)	n/d	Nie

3.14.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Miehlke 2014* u 46,7% chorych leczonych budezonidem i u 68% chorych leczonych mesalazyną wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. W grupie chorych stosujących MES wystąpiło 5 zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z badanym lekiem, natomiast w grupie chorych stosujących BUD żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z badanym lekiem.

W badaniu *Miehlke 2018* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 47,4% chorych z grupy leczonej BUD oraz u 68,4% chorych stosujących MES. Zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem wystąpiły u 15,8% chorych w obu grupach.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu ramionach w badaniu *Miehlke 2014* należały ból głowy (13,3% – BUD, 16,0% – MES), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (13,3% – BUD, 12,0% – MES) oraz dyspepsja (10,0% – BUD, 12,0% – MES). Wszystkie inne zdarzenia niepożądane wystąpiły u nie więcej niż 5 chorych w obu ramionach. Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść budezonidu wykazano jedynie w przypadku procedur medycznych i chirurgicznych ogółem.

Zgodnie z badaniem *Miehlke 2018* najwięcej zdarzeń niepożądanych raportowano w kategoriach: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (10,5% – BUD, 31,6% – MES), zaburzenia układu nerwowego (10,5% – BUD, 15,8% – MES) oraz zaburzenia żołądka i jelit (10,5% – BUD, 15,8% – MES). Wszystkie inne zdarzenia niepożądane wystąpiły u nie więcej niż 5 chorych w obu ramionach.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie analizy badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUD		MES		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	9 (47,4)	19	13 (68,4)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			14 (46,7)	30	17 (68,0)	25	0,41 (0,14; 1,24)	-0,21 (-0,47; 0,04)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem	3 (15,8)	19	3 (15,8)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			0*	30	5*	25	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2018</i>		Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2 (10,5)	19	3 (15,8)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	2 (10,5)	19	6 (31,6)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			6 (20,0)	30	6 (24,0)	25	0,79 (0,22; 2,85)	-0,04 (-0,26; 0,18)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	1 (5,3)	19	0 (0,0)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			4 (13,3)	30	3 (12,0)	25	1,13 (0,23; 5,59)	0,01 (-0,16; 0,19)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2014</i>		Zapalenie oskrzeli	1 (3,3)	30	1 (4,0)	25	0,83 (0,05; 13,94)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Grypa	0 (0,0)	19	2 (10,5)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
		Zapalenie zatok	0 (0,0)		2 (10,5)		n/d	n/d	n/d	n/d
		Zapalenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)		2 (10,5)		n/d	n/d	n/d	n/d
	Zapalenie pęcherza moczowego	1 (5,3)	0 (0,0)		n/d		n/d	n/d	n/d	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>Miehlke 2014</i>	8 tyg.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	0 (0,0)	30	2 (8,0)	25	0,11 (0,006; 1,76)	-0,08 (-0,20; 0,04)	n/d	Nie
		Odwodnienie	0 (0,0)		2 (8,0)		0,11 (0,006; 1,76)	-0,08 (-0,20; 0,04)	n/d	Nie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUD		MES		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Zaburzenia psychiczne ogółem	2 (10,5)	19	0 (0,0)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			1 (3,3)	30	1 (4,0)	25	0,83 (0,05; 13,94)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Zaburzenia snu	2 (10,5)	19	0 (0,0)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	2 (10,5)	19	3 (15,8)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			5 (16,7)	30	5 (20,0)	25	0,80 (0,20; 3,15)	-0,03 (-0,24; 0,17)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Ból głowy	1 (5,3)	19	2 (10,5)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			4 (13,3)	30	4 (16,0)	25	0,81 (0,18; 3,62)	-0,03 (-0,21; 0,16)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Zawroty głowy	0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			1 (3,3)	30	2 (8,0)	25	0,40 (0,03; 4,65)	-0,05 (-0,17; 0,08)	n/d	Nie
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>Miehlke 2014</i>	8 tyg.	Zaburzenia ucha i błędnika ogółem	1 (3,3)	30	1 (4,0)	25	0,83 (0,05; 13,94)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	Nie
		Zawroty głowy	1 (3,3)		1 (4,0)		0,83 (0,05; 13,94)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	Nie
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Miehlke 2014</i>	8 tyg.	Zaburzenia układ oddechowego ogółem	2 (6,7)	30	2 (8,0)	25	0,82 (0,11; 6,29)	-0,01 (-0,15; 0,13)	n/d	Nie
		Kaszel	0 (0,0)		2 (8,0)		0,11 (0,006; 1,76)	-0,08 (-0,20; 0,04)	n/d	Nie
		Ból jamy ustno-gardłowej	2 (6,7)		0 (0,0)		6,47 (0,39; 107,49)	0,07 (-0,04; 0,18)	n/d	Nie
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	2 (10,5)	19	3 (15,8)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			5 (16,7)	30	7 (28,0)	25	0,51 (0,14; 1,88)	-0,11 (-0,33; 0,11)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Dyspepsja	1 (5,3)	19	0 (0,0)	19	n/d	n/d	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUD		MES		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Miehlke 2014			3 (10,0)	30	3 (12,0)	25	0,81 (0,15; 4,44)	-0,02 (-0,19; 0,15)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Wymioty	0 (0,0)	30	2 (8,0)	25	0,11 (0,006; 1,76)	-0,08 (-0,20; 0,04)	n/d	Nie
Miehlke 2018		Ból w nadbrzuszu	1 (5,3)	19	0 (0,0)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
Miehlke 2014			0 (0,0)	30	1 (4,0)	25	0,11 (0,002; 5,68)	-0,04 (-0,14; 0,06)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Zatwardzenie	0 (0,0)	30	1 (4,0)	25	0,11 (0,002; 5,68)	-0,04 (-0,14; 0,06)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Wzdęcia	0 (0,0)	30	1 (4,0)	25	0,11 (0,002; 5,68)	-0,04 (-0,14; 0,06)	n/d	Nie
Miehlke 2018		Ból brzucha	0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
Miehlke 2018		Nudności	0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Miehlke 2018	8 tyg.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	0 (0,0)	19	2 (10,5)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Miehlke 2018	8 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ogółem	0 (0,0)	19	4 (21,1)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
			4 (13,3)	30	1 (4,0)	25	3,69 (0,39; 35,40)	0,09 (-0,05; 0,24)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Skurcze mięśni	2 (6,7)		0 (0,0)		6,47 (0,39; 107,49)	0,07 (-0,04; 0,18)	n/d	Nie
		Ból szyi	1 (3,3)	0 (0,0)	6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,06; 0,13)	n/d	Nie		
Miehlke 2018		Ból pleców	0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
Miehlke 2018	8 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	0 (0,0)	19	2 (10,5)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
		Krwimocz	0 (0,0)		2 (10,5)		n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Miehlke 2014	8 tyg.		0 (0,0)	19	2 (10,5)	19	n/d	n/d	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUD		MES		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Miehlke 2014</i>		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	2 (6,7)	30	2 (8,0)	25	0,82 (0,11; 6,29)	-0,01 (-0,15; 0,13)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2014</i>		Gorączka	0 (0,0)	30	2 (8,0)	25	0,11 (0,006; 1,76)	-0,08 (-0,20; 0,04)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Zmęczenie	0 (0,0)	19	2 (10,5)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	3 (15,8)	19	1 (5,3)	19	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2014</i>			1 (3,3)	30	6 (24,0)	25	0,11 (0,01; 0,98)	-0,21 (-0,39; -0,03)	5 (3; 34)	Tak
		Podwyższony poziom białka C-reaktywnego	0 (0,0)		3 (12,0)		0,10 (0,01; 1,03)	-0,12 (-0,26; 0,02)	n/d	Nie

*w publikacji *Miehlke 2014* nie podano informacji na temat liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem, a jedynie liczbę zdarzeń. W związku z tym w niniejszej analizie odstąpiono od obliczeń dla tego punktu końcowego

3.15. Ocena bezpieczeństwa BUS vs PLC na podstawie badań randomizowanych

W ramach uzupełnienia analizy klinicznej dodano również wyniki dla BSC, definiowanego jako PLC, z włączonych do raportu publikacji *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. Dodatkowo przedstawiono wyniki odnalezioną w toku przeglądu systematycznego metaanalizy *Sebastian 2019*, w której uwzględniono szerszą populację z wszystkich aktualnie dostępnych badań randomizowanych cechujących się odpowiednią wiarygodnością (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS).

Analizę bezpieczeństwa budezonidu w porównaniu z placebo w populacji dorosłych chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Miehlke 2014* w grupie chorych leczonych budezonidem nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego odnotowano natomiast u 1 chorego z ramienia PLC. W badaniu *Miehlke 2018* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,5% chorych z ramienia interwencji i 5,3% chorych z grupy kontrolnej.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie analizy badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUD		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (10,5)	19	1 (5,3)	19	2,12 (0,18; 25,55)	0,05 (-0,12; 0,22)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2014</i>			0 (0,0)	30	1 (2,7)	37	0,16 (0,003; 8,42)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	Nie

3.15.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Miehlke 2014* u 46,7% chorych leczonych budezonidem i u 54,1% chorych stosujących PLC wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. W badaniu *Miehlke 2018* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 47,4% chorych z ramienia interwencji badanej oraz u 42,1% chorych z grupy kontrolnej. Zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem wystąpiły u 15,8% chorych w grupie BUD i 21,1% chorych w grupie PLC.

Zgodnie z badaniem *Miehlke 2014* najwięcej zdarzeń niepożądanych raportowano w kategoriach: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (20% – BUD, 24,3% – PLC), zaburzenia układu nerwowego (16,7% – BUD, 13,5% – PLC), zaburzenia żołądka i jelit (16,7% – BUD, 18,9% – PLC) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (13,3% – BUD, 10,8% – PLC). Wszystkie inne zdarzenia niepożądane wystąpiły u nie więcej niż 5 chorych w obu ramionach.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu ramionach w badaniu *Miehlke 2014* należały ból głowy (13,3% – BUD, 10,8% – PLC), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (13,3% – BUD, 13,5% – PLC) oraz dyspepsja (10,0% – BUD, 2,7% – PLC). Wszystkie inne zdarzenia niepożądane wystąpiły u nie więcej niż 5 chorych w obu ramionach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 22.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie analizy badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUD		MES		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	9 (47,4)	19	8 (42,1)	19	1,24 (0,34; 4,45)	0,05 (-0,26; 0,37)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2014</i>			14 (46,7)	30	20 (54,1)	37	0,74 (0,28; 1,95)	-0,07 (-0,31; 0,17)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem	3 (15,8)	19	4 (21,1)	19	0,70 (0,13; 3,68)	-0,05 (-0,30; 0,19)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2014</i>			0*	30	2*	37	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Miehlke 2018</i>		Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2 (10,5)	19	0 (0,0)	19	7,81 (0,47; 129,75)	0,11 (-0,06; 0,27)	n/d	Nie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	2 (10,5)	19	4 (21,1)	19	0,44 (0,07; 2,76)	-0,11 (-0,33; 0,12)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2014</i>			6 (20,0)	30	9 (24,3)	37	0,78 (0,24; 2,50)	-0,04 (-0,24; 0,16)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	1 (5,3)	19	2 (10,5)	19	0,47 (0,04; 5,70)	-0,05 (-0,22; 0,12)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2014</i>			4 (13,3)	30	5 (13,5)	37	0,98 (0,24; 4,04)	-0,002 (-0,17; 0,16)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2014</i>		Zapalenie oskrzeli	1 (3,3)	30	0 (0,0)	37	9,33 (0,18; 480,50)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Grypa	0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	0,14 (0,003; 6,82)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	Nie
		Zapalenie pęcherza moczowego	1 (5,3)		1 (5,3)		1,0 (0,06; 17,25)	0,000 (-0,14; 0,14)	n/d	Nie
Zaburzenia psychiczne										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.	Zaburzenia psychiczne ogółem	2 (10,5)	19	1 (5,3)	19	2,12 (0,18; 25,55)	0,05 (-0,12; 0,22)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2014</i>			1 (3,3)	30	1 (2,7)	37	1,24 (0,07; 20,71)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	Nie
<i>Miehlke 2018</i>		Zaburzenia snu	2 (10,5)	19	0 (0,0)	19	7,81 (0,47; 129,75)	0,11 (-0,06; 0,27)	n/d	Nie
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Miehlke 2018</i>	8 tyg.		2 (10,5)	19	1 (5,3)	19	2,12 (0,18; 25,55)	0,05 (-0,12; 0,22)	n/d	Nie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUD		MES		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Miehlke 2014		Zaburzenia układu nerwowego ogółem	5 (16,7)	30	5 (13,5)	37	1,28 (0,33; 4,92)	0,03 (-0,14; 0,20)	n/d	Nie
Miehlke 2018		Ból głowy	1 (5,3)	19	0 (0,0)	19	7,39 (0,15; 372,38)	0,05 (-0,08; 0,19)	n/d	Nie
Miehlke 2014			4 (13,3)	30	4 (10,8)	37	1,27 (0,29; 5,57)	0,03 (-0,13; 0,18)	n/d	Nie
Miehlke 2018		Zawroty głowy	0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	0,14 (0,003; 6,82)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	Nie
Miehlke 2014			1 (3,3)	30	0 (0,0)	37	9,33 (0,18; 480,50)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	Nie
Zaburzenia ucha i błędnika										
Miehlke 2014	8 tyg.	Zaburzenia uch i błędnika ogółem	1 (3,3)	30	0 (0,0)	37	9,33 (0,18; 480,50)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	Nie
		Zawroty głowy	1 (3,3)		0 (0,0)		9,33 (0,18; 480,50)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	Nie
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
Miehlke 2014	8 tyg.	Zaburzenia układ oddechowego ogółem	2 (6,7)	30	0 (0,0)	37	9,66 (0,58; 160,15)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	Nie
		Ból jamy ustno-gardłowej	2 (6,7)		0 (0,0)		9,66 (0,58; 160,15)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	Nie
Zaburzenia żołądka i jelit										
Miehlke 2018	8 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	2 (10,5)	19	3 (15,8)	19	0,63 (0,09; 4,26)	-0,05 (-0,27; 0,16)	n/d	Nie
Miehlke 2014			5 (16,7)	30	7 (18,9)	37	0,86 (0,24; 3,04)	-0,02 (-0,21; 0,16)	n/d	Nie
Miehlke 2018		Dyspepsja	1 (5,3)	19	1 (5,3)	19	1,0 (0,06; 17,25)	0,000 (-0,14; 0,14)	n/d	n/d
Miehlke 2014			3 (10,0)	30	1 (2,7)	37	4,00 (0,39; 40,60)	0,07 (-0,05; 0,19)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Wymioty	0 (0,0)	30	2 (5,4)	37	0,16 (0,01; 2,64)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Ból brzucha	0 (0,0)	30	2 (5,4)	37	0,16 (0,01; 2,64)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	Nie
Miehlke 2018			0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	0,14 (0,003; 6,82)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Biegunka	0 (0,0)	30	2 (5,4)	37	0,16 (0,01; 2,64)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	Nie
Miehlke 2018		Ból w nadbrzuszu	1 (5,3)	19	1 (5,3)	19	1,0 (0,06; 17,25)	0,000 (-0,14; 0,14)	n/d	Nie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUD		MES		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Miehlke 2014			0 (0,0)	30	1 (2,7)	37	0,16 (0,003; 8,42)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Zatwardzenie	0 (0,0)	30	1 (2,7)	37	0,16 (0,003; 8,42)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Wzdęcia	0 (0,0)	30	1 (2,7)	37	0,16 (0,003; 8,42)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	Nie
Miehlke 2018		Nudności	0 (0,0)	19	2 (10,5)	19	0,13 (0,008; 2,13)	-0,11 (-0,27; 0,06)	n/d	Nie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Miehlke 2018	8 tyg.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	0 (0,0)	19	2 (10,5)	19	0,13 (0,008; 2,13)	-0,11 (-0,27; 0,06)	n/d	Nie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Miehlke 2018	8 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ogółem	0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	0,14 (0,003; 6,82)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Skurcze mięśni	4 (13,3)	30	4 (10,8)	37	1,27 (0,29; 5,57)	0,03 (-0,13; 0,18)	n/d	Nie
		Ból szyi	2 (6,7)	30	0 (0,0)	37	9,66 (0,58; 160,15)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	Nie
		Ból pleców	1 (3,3)	30	1 (2,7)	37	1,24 (0,07; 20,71)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	Nie
Miehlke 2018		Ból pleców	0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	0,14 (0,003; 6,82)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	Nie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
Miehlke 2018	8 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	0 (0,0)	19	1 (5,3)	19	0,14 (0,003; 6,82)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	Nie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Miehlke 2014	8 tyg.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	2 (6,7)	30	0 (0,0)	37	9,66 (0,58; 160,15)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	Nie
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
Miehlke 2018	8 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	3 (15,8)	19	0 (0,0)	19	8,28 (0,81; 84,88)	0,16 (-0,02; 0,34)	n/d	Nie
		Podwyższony poziom białka C-reaktywnego	1 (3,3)	30	2 (5,4)	37	0,60 (0,05; 7,00)	-0,02 (-0,12; 0,08)	n/d	Nie
Miehlke 2014		Podwyższony poziom białka C-reaktywnego	0 (0,0)	30	2 (5,4)	37	0,16 (0,01; 2,64)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	Nie

*w publikacji *Miehlke 2014* nie podano informacji na temat liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem, a jedynie liczbę zdarzeń. W związku z tym w niniejszej analizie odstąpiono od obliczeń dla tego punktu końcowego

3.15.1. Wyniki bezpieczeństwa metaanalizy *Sebastian 2019*

Profil bezpieczeństwa budezonidu analizowano w 8 włączonych do przeglądu systematycznego *Sebastian 2019* badaniach. Łącznie u 81 z 191 chorych leczonych BUD wystąpiło zdarzenie niepożądane, w porównaniu z 75 z 199 chorych stosujących PLC. Różnica między interwencją badaną a komparatorem nie była istotna statystycznie (OR: 1.32; 95% CI: 0,86; 2,03). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym wśród chorych stosujących BUD był ból głowy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

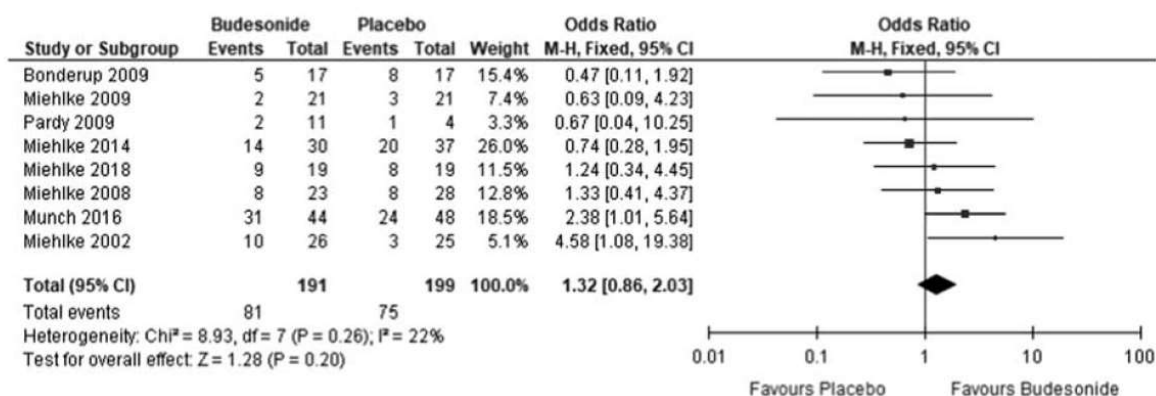


Fig. 9. Adverse events. CI, confidence interval.

Wycofanie chorych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 12 chorych leczonych BUD i 11 chorych stosujących PLC (OR: 1,16; 95% CI: 0,51; 2,64).

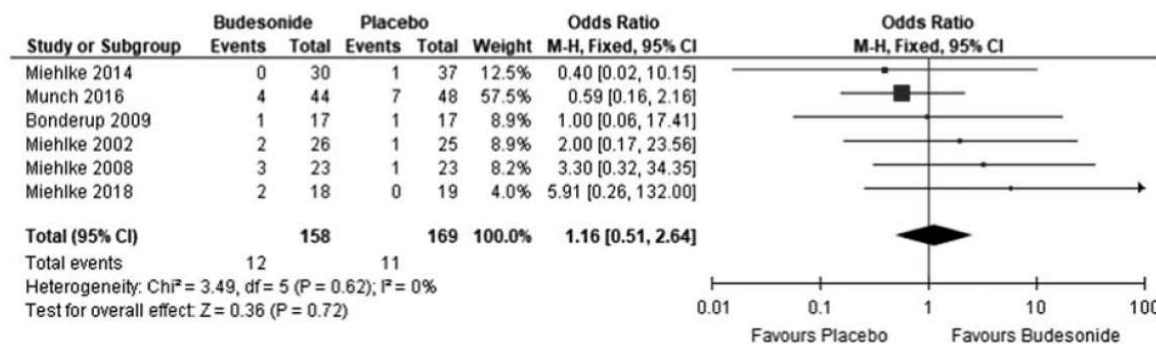


Fig. 10. Treatment withdrawal due to adverse events. CI, confidence interval.

Na poniższym wykresie zaprezentowano szczegółowe dane.

3.16. Ocena długoterminowego bezpieczeństwa BUD na podstawie badań przedłużonych

Analizę długoterminowego bezpieczeństwa budezonidu w porównaniu z mesalazyną w populacji dorosłych chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego przeprowadzono na podstawie przedłużenia badania randomizowanego *Miehlke 2018*. Przedstawiono również wyniki długookresowego, jednoramiennego badania *Miehlke 2005a*, obejmującego chorych, którzy osiągnęli remisję po zastosowaniu BUD.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Zgony

W badaniu *Miehlke 2005a* raportowano 1 zgon w wyniku zatorowości płucnej u chorego będącego w remisji 4 miesiące po zakończeniu leczenia BUD. Nie stwierdzono związku przyczynowego zgonu z leczeniem.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD	
			n (%)	N
Zgony				
<i>Miehlke 2005a</i>	16 mies.*	Zgon w wyniku zatorowości płucnej	1 (3,0)	33

*mediana, zakres: 7,5-29

3.16.2. Zdarzenia niepożądane

W otwartym przedłużeniu randomizowanego badania *Miehlke 2018* u 5 (29,4%) z 17 chorych stosujących BUD w celu indukcji remisji w nawrocie choroby zaobserwowano wystąpienie 5 zdarzeń niepożądanych. Żadne z tych zdarzeń nie zostało określone jako ciężkie.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 24.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych BUD podczas nawrotu choroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUD	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>Miehke 2018</i>	16 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	5 (29,4)*	17

*5 zdarzeń niepożądanych u 5 chorych

3.17. Ocena bezpieczeństwa BUD na podstawie badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Ocenę bezpieczeństwa BUD i MES przedstawiono na podstawie retrospektywnego badania rejestrowego *Loreau 2019*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ działania niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniżej.

3.17.1. Działania niepożądane

W badaniu *Loreau 2019* nie odnotowano działań niepożądanych⁷ w grupie chorych stosujących budezonid. Natomiast 5 (16,1%) chorych stosujących mesalazynę musiało przerwać terapię ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, wśród których wymieniono: ostre zapalenie trzustki, uszkodzenie wątroby, toksyczność hematologiczną, reakcję alergiczną i nietolerancję ze strony układu pokarmowego.

Tabela 25.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Loreau 2019*

Badanie	OBS	BUD		MES	
		n (%)	N	n (%)	N**
Działania niepożądane					
<i>Loreau 2019</i>	9,5*	0 (0,0)	74	b/d	31

⁷ W badaniu podano angielski termin *side effects* wskazujący na działania niepożądane, jednak zapis nie jest jednoznaczny, ponieważ nie został precyzyjnie opisany związek z terapią

Badanie	OBS	BUD		MES	
		n (%)	N	n (%)	N**
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
<i>Loreau 2019</i>	9,5*	0 (0,0)	74	5 (16,1)***	31

*mediana, IQR: 7,69-10,6

**liczba chorych stosujących MES obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

***w tym: ostre zapalenie trzustki, uszkodzenie wątroby, toksyczność hematologiczna, reakcja alergiczna i nietolerancja ze strony układu pokarmowego

3.18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ ChPL Cortiment MMX[®];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków *ADRReports*;
- ⊕ dane ze strony internetowej WHO UMC.

3.18.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.18.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Produkt leczniczy Cortiment MMX[®] należy stosować ostrożnie u chorych z infekcjami, nadciśnieniem, cukrzycą, osteoporozą, wrzodem trawiennym, jaskrą, zaćmą, wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, jaskry lub każdym innym stanem, w którym glikokortykosteroidy mogą wywierać niekorzystny wpływ.

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u chorego wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza, którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na eliminację glikokortykosteroidów, w tym budezonidu, powodując większą dostępność ogólnoustrojową. Należy rozważyć możliwość

wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Potencjalne działania ogólnoustrojowe obejmują jaskrę.

W razie konieczności przerwania leczenia korzystne może być stopniowe zmniejszanie dawki według uznania lekarza prowadzącego.

Leczenie produktem leczniczym Cortiment MMX[®] powoduje mniejsze ogólnoustrojowe stężenie steroidów niż standardowa terapia doustnymi glikokortykosteroidami. Przejście z innej terapii steroidowej może prowadzić do wystąpienia objawów związanych ze zmianą ogólnoustrojowego stężenia steroidów. W fazie odstawiania niektórzy chorzy mogą mieć złe samopoczucie z powodu występowania niespecyficzných objawów, takich jak ból mięśni i stawów. Jeśli, w rzadkich przypadkach, wystąpią takie objawy, jak uczucie zmęczenia, ból głowy, nudności i wymioty, należy podejrzewać niedostateczne ogólne działanie glikokortykosteroidów. W takich przypadkach konieczne jest czasami przejściowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.

Ponieważ glikokortykosteroidy mają działanie immunologiczne, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Cortiment MMX[®] może zmniejszać reakcję immunologiczną na szczepionki.

Należy unikać równoczesnego podawania ketokonazolu i innych silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4. Jeśli nie jest to możliwe, okres między terapiami powinien być możliwie jak najdłuższy. Można by również rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cortiment MMX[®]. Po spożyciu znacznej ilości soku grejpfrutowego (który hamuje aktywność izoenzymu CYP3A4 głównie w błonie śluzowej jelit) dostępność ogólnoustrojowa budezonidu podanego doustnie zwiększała się około dwukrotnie. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A4, należy unikać regularnego spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego podczas stosowania budezonidu (inne soki, takie jak sok pomarańczowy lub jabłkowy, nie hamują aktywności izoenzymu CYP3A4).

Produkt leczniczy Cortiment MMX[®] zawiera lecytynę (olej sojowy). Nie należy stosować tego produktu leczniczego, jeśli u chorego występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.

Produkt leczniczy Cortiment MMX[®] zawierają laktozę jednowodną i nie powinny być przyjmowane przez chorych z rzadkimi dziedzicznymi chorobami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały zidentyfikowane dla glikokortykosteroidów:

- ⊕ obserwowano zahamowanie czynności kory nadnerczy przy przechodzeniu z leczenia glikokortykosteroidami działającymi ogólnie o silniejszym działaniu ogólnoustrojowym;
- ⊕ hamowanie reakcji zapalnej i układu odpornościowego zwiększa podatność na zakażenia;
- ⊕ glikokortykosteroidy mogą hamować czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zmniejszać reakcję na stres. Gdy chorzy poddawani są zabiegowi chirurgicznemu lub w innych sytuacjach stresowych, zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym;
- ⊕ ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg u chorych leczonych doustnymi glikokortykosteroidami. Chorzy, którzy nie chorowali wcześniej na te choroby, powinni dołożyć wszelkich starań, aby unikać kontaktu z chorymi na ospę wietrzną i odrę. Jeśli u chorego doszło do zakażenia lub podejrzewa się zakażenie, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania glikokortykosteroidów według uznania lekarza prowadzącego;
- ⊕ mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania steroidów, szczególnie gdy przepisuje się je w dużych dawkach przez dłuższy czas. Działania takie mogą obejmować: zespół Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i bardzo rzadko szerokie spektrum zaburzeń psychicznych i (lub) zmian zachowania;
- ⊕ należy zachować szczególną ostrożność, gdy rozważa się stosowanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u chorych, u których obecnie występują lub występowały w przeszłości ciężkie zaburzenia afektywne lub gdy takie zaburzenia występują lub występowały u krewnych pierwszego stopnia.
- ⊕ zastąpienie leczenia glikokortykosteroidami o silnym działaniu ogólnym ujawnia czasami alergię, np. zapalenie błony śluzowej nosa i wyprysk, które wcześniej były kontrolowane przez produkt leczniczy o działaniu ogólnym.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące bardzo dużej liczby zastosowań wziewnej postaci budezonidu w okresie ciąży nie wskazują na niepożądane działania leku. Mimo braku danych dotyczących przebiegu ciąży po podaniu doustnym, biodostępność po podaniu doustnym jest mała. W badaniach na zwierzętach glikokortykosteroidy podawane w dużych dawkach okazały się szkodliwe. Produkt

leczniczy Cortiment MMX[®] powinien być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka ludzkiego. Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci wziewnej (200 lub 400 mikrogramów dwa razy na dobę) u karmiących kobiet z astmą powoduje znikomą ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid niemowląt karmionych piersią.

W badaniu farmakokinetycznym szacowana dawka dobową dla niemowląt wynosiła 0,3% dobowej dawki dla matek przy obu badanych wielkościach dawek, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt oszacowano na 1/600 stężenia stwierdzanego w osoczu matek, zakładając pełną biodostępność u niemowląt po podaniu doustnym.

Wszystkie stężenia budezonidu w próbkach osocza niemowląt były poniżej granicy wykrywalności.

Na podstawie danych dotyczących wziewnej postaci budezonidu oraz faktu, że budezonid wykazuje liniowe właściwości farmakokinetyczne w terapeutycznych odstępach dawkowania po podaniu wziewnym, doustnym i doodbytniczym terapeutycznych dawek budezonidu, oczekuje się, że narażenie karmionego piersią dziecka jest małe. Dane te uzasadniają nieprzerwane stosowanie budezonidu podawanego doustnie i doodbytniczo w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Cortiment MMX[®] na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na płodność u szczurów po leczeniu budezonidem.

3.18.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cortiment MMX[®].

Tabela 26.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych z lekiem Cortiment MMX® zgłaszanych w badaniach klinicznych

	Budezonid	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza	Niezbyt częste
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Częste
	Zmiany nastroju	Niezbyt częste
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Częste
	Zawroty głowy,	Niezbyt częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, ból w nadbrzuszu, rozdęcie brzucha, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność	Częste
	Wzdęcia	Niezbyt częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Częste
	Ból pleców, skurcze mięśni	Niezbyt częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Częste
	Obrzęki obwodowe	Niezbyt częste
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi	Częste

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do grupy terapeutycznej.

Tabela 27.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych budezonidem w odniesieniu do grupy terapeutycznej (leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, kortykosteroidy działające miejscowo, budezonid)

	Budezonid	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Bardzo rzadkie
Zaburzenia endokrynologiczne	Wygląd twarzy jak w zespole Cushinga	Częste
	Opóźnienie wzrostu u dzieci*	Bardzo rzadkie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Częste

	Budezonid	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Zmiany w zachowaniu tj.: nerwowość, bezsenność i zmiany nastroju, depresja	Częste
	Nadpobudliwość psychoruchowa, lęk	Niezbyt częste
	Agresja	Rzadkie
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie	Niezbyt częste
Zaburzenia w obrębie oka	Zaćma, w tym zaćma podtorebkowa, jaskra, nieostre widzenie	Rzadkie
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność	Częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne (pokrzywka, osutka)	Częste
	Wybroczyny	Rzadkie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Częste
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania	Częste

*należy zwrócić uwagę, że Cortiment MMX® nie jest zalecany do stosowania u dzieci

Większości działań niepożądanych wymienionych w ChPL można również oczekiwać w przypadku innych terapii z użyciem glikokortykosteroidów.

Mogą wystąpić działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (np. wygląd twarzy jak w zespole Cushinga i opóźnienie wzrostu). Są one zależne od dawki leku, czasu leczenia, jednoczesnego lub uprzedniego stosowania glikokortykosteroidów oraz od wrażliwości osobniczej.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

3.18.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania budezonidu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie**

stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 7 listopada 2020 r.

Tabela 28.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych budezonidem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 276
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	232
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	261
Zaburzenia układu immunologicznego	517
Zaburzenia endokrynologiczne	344
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	406
Zaburzenia psychiczne	756
Zaburzenia układu nerwowego	1 236
Zaburzenia w obrębie oka	458
Zaburzenia ucha i błędnika	105
Zaburzenia serca	561
Zaburzenia naczyniowe	518
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 583
Zaburzenia żołądka i jelit	1 600
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	119
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 072
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	713
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	217
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	114
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	108
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	72
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 466
Badania diagnostyczne	1 050
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 783
Uwarunkowania społeczne	112
Procedury medyczne i chirurgiczne	93
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	484
Ogółem	7 409

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2 583), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (2 466), zaburzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1 783) oraz zaburzeń żołądka i jelit (1 600).

3.18.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cortiment MMX®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych budezonidem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 597
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	281
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	268
Zaburzenia układu immunologicznego	842
Zaburzenia endokrynologiczne	446
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	712
Zaburzenia psychiczne	2 038
Zaburzenia układu nerwowego	3 646
Zaburzenia w obrębie oka	1 120
Zaburzenia ucha i błędnika	283
Zaburzenia serca	1 061
Zaburzenia naczyniowe	802
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7 759
Zaburzenia żołądka i jelit	4 051
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	129

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 904
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 507
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	312
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	82
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	234
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	89
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 621
Badania diagnostyczne	1 956
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 053
Uwarunkowania społeczne	167
Procedury medyczne i chirurgiczne	200
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	1 655
Ogółem	22 849

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC pokrywa się z oceną bezpieczeństwa wg ADRReports. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7 759), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (6 621), zaburzeń z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (5 053), zaburzeń żołądka i jelit (4 051) oraz zaburzeń układu nerwowego (3 646).

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ w badaniu *Miehlike 2018* autorzy nie przedstawili analizy statystycznej dla porównania BUD vs MES, ponieważ badanie było zaprojektowane w celu porównania obu interwencji z PLC. Zdecydowano się jednak przedstawić niniejszą publikację, ponieważ badanie to stanowi cenne, uzupełnienie danych o dodatkową subpopulację chorych;
- ⊕ większość wyników umożliwiających porównanie BUD z komparatorem było dostępnych wyłącznie w stosunkowo krótkim okresie obserwacji (8 tygodni), jednak jest to zgodne z zapisami ChPL. Niemożliwe było zatem porównanie w dłuższym okresie m.in. profilu bezpieczeństwa BUD względem MES. Dlatego też przedstawiono wszystkie dostępne dane z przedłużonych etapów poszczególnych badań, z badań

jednoramiennych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej, tak aby możliwa była wiarygodna ocena długotrwałego efektu BUD;

- ⊕ odnotowano stosunkowo wysoką utratę chorych w badaniach: w badaniu *Miehlke 2018* po 21,1% chorych z grupy BUD i grupy MES, natomiast w badaniu *Miehlke 2014* utracono tylko 6,7% z grupy chorych stosujących BUD i aż 36% chorych z grupy chorych stosujących MES, przy czym większość chorych utracono z powodu braku skuteczności i zdarzeń niepożądanych. Należy jednak pamiętać, iż MZJG nie należy do chorób występujących często i badania przeprowadzane są na grupach o niedużej liczebności, stąd też utrata nawet 4 chorych (badanie *Miehlke 2018*) może skutkować wysokim odsetkiem w stosunku do liczebności całej badanej grupy;
- ⊕ w raporcie wykorzystano badania rzeczywistej praktyki klinicznej (publikacje *Loreau 2019* i *Gentile 2013*), w których dane zbierane były w sposób retrospektywny. Ponadto w badaniu *Loreau 2019* nie podano informacji na temat dawkowania BUD, a w badaniu *Gentile 2013* podano medianę dziennej dawki BUD, która wynosiła 9 mg (zakres 6-9 mg). Zdecydowano się przedstawić niniejsze publikacje, ponieważ ze względu na bardzo długi okres obserwacji (odpowiednio 9,5 lat i 4 lata) stanowią one wartościowe uzupełnienie głównej analizy.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo budezonidu w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne [REDACTED], w zdefiniowanej populacji docelowej, aktualną praktyką kliniczną, która stanowi komparator dla budezonidu, jest mesalazyna.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu została przeprowadzona na podstawie 5 badań pierwotnych przedstawionych w publikacjach: *Miehlke 2014*, *Miehlke 2018*, *Miehlke 2005a*, *Loreau 2019* oraz *Gentile 2013*.

W raporcie przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego na podstawie dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018*. Analizę skuteczności budezonidu względem mesalazyny uzupełniono o wyniki oceny skuteczności długoterminowej oraz o wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

W ramach uzupełnienia analizy klinicznej dodano również wyniki dla BSC, definiowanego jako PLC, z włączonych do raportu publikacji *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. Dodatkowo przedstawiono wyniki odnalezioną w toku przeglądu systematycznego metaanalizy *Sebastian*

2019, w której uwzględniono szerszą populację z wszystkich aktualnie dostępnych badań randomizowanych cechujących się odpowiednią wiarygodnością (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS).

Ocena skuteczności

Porównanie bezpośrednie BUD vs MES

Udowodniono, że częstość występowania remisji klinicznej będącej pierwszorzędownym punktem końcowym, definiowanej jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni oraz remisji klinicznej wg kryteriów Hjortswang'a jest znacząco wyższa u chorych stosujących budezonid, w porównaniu do grupy otrzymującej mesalazynę. W badaniu *Miehlke 2014* wartość OR wyniosła 5,09 (1,54; 16,79) dla populacji ITT oraz 5,50 (1,34; 22,53) dla populacji *per protocol*. Zatem częstość występowania remisji klinicznej w grupie chorych leczonych budezonidem jest co najmniej 5-krotnie większa niż w grupie otrzymującej mesalazynę. Wykazano istotną statystycznie przewagę budezonidu nad mesalazyną zarówno dla pierwszorzędownego punktu końcowego, jak i według kryteriów Hjortswang'a.

Wartość parametru NNT dla remisji klinicznej oraz remisji klinicznej wg kryteriów Hjortswang'a wyniosła 3 zarówno w populacji ITT, jak i *per protocol*. Taką wartość uzyskano również w przypadku wystąpienia remisji histologicznej. Oznacza to, że należy poddać 3 chorych leczeniu budezonidem zamiast zastosować leczenie mesalazyną, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek remisji klinicznej w okresie do 8 tygodni. Tak niska wartość NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Na podstawie analizy krzywych Kaplana-Meiera, wykazano, że czas do osiągnięcia remisji klinicznej był istotnie statystycznie krótszy wśród chorych stosujących budezonid niż u chorych leczonych mesalazyną. W publikacjach *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018* mediana czasu do osiągnięcia remisji klinicznej wyniosła odpowiednio 7 i 3 dni wśród chorych leczonych budezonidem oraz 24 i 12 dni wśród chorych leczonych mesalazyną.

Analiza przeprowadzona dla budezonidu w odniesieniu do zmiany w średniej liczbie dni z wodnistym i stałym stolcem względem wartości początkowej, na podstawie badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* wykazała korzystny wpływ badanej interwencji. Na podstawie wyników badania *Miehlke 2014* stwierdzono znaczne zmniejszenie średniej liczby dni w tygodniu z wodnistym stolcem, które obserwowano już w dwóch pierwszych tygodniach leczenia. Zmiana ta wynosiła średnio 5 dni i utrzymywała się do końca etapu zaślepionego (8 tygodni). Ponadto, w grupie stosującej budezonid obserwowano zwiększenie średniej liczby dni w tygodniu ze stałym stolcem, która po 2 tygodniach wzrosła o 2,5, a po 8 tygodniach o 3,2. W grupie chorych

stosujących mesalazynę po 2 tygodniach redukcja w średniej liczbie dni z wodnistym stolcem wyniosła 1,6, a wzrost średniej liczby dni ze stałym stolcem wyniósł 0,7. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu *Miehlke 2018*.

W ramach oceny skuteczności budezonidu analizowano również zmianę w liczbie dni z umiarkowanym do ciężkiego bólem brzucha względem wartości początkowych. W badaniu *Miehlke 2014* wykazano, że średnia liczba dni w tygodniu z bólem brzucha w stopniu umiarkowanym do silnego uległa istotnej statystycznie redukcji z 1,8 do 0,8 ($p=0,047$) w grupie chorych stosujących badaną interwencję. Z kolei w przypadku średniej liczby stolców na dzień z silnym bólem brzucha lub skurczami w 8 tygodniu badania względem wartości początkowych w badaniu *Miehlke 2018* odnotowano spadek o 1,0 w grupie stosującej budezonid i o 0,1 w grupie chorych leczonych mesalazyną.

Ocenę skuteczności budezonidu przeprowadzono dodatkowo w oparciu o zmianę wyniku w skali SHS, czyli skróconego kwestionariusza oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, względem wartości początkowych. Na podstawie odpowiedzi stwierdzono, że w grupie chorych leczonych budezonidem osiągnięto poprawę o 42 mm (SD) w obszarze obciążenia chorobą względem wartości początkowych. W przypadku mesalazyny poprawa ta wyniosła 36 mm (SD). Podobne wyniki osiągnięto w pozostałych obszarach SHS (codzienne funkcjonowanie, obawy związane z chorobą, ogólne samopoczucie), w przypadku których większą poprawę wykazano w grupie chorych stosujących BUD.

Porównanie bezpośrednie BUD vs PLC

Analiza skuteczności budezonidu względem placebo potwierdziła istotną przewagę interwencji badanej względem komparatora. Remisja kliniczna wg kryteriów Hjortswang'a występowała istotnie statystycznie częściej w ramieniu interwencji badanej niż w grupie kontrolnej. W badaniu *Miehlke 2018* wartość OR wyniosła 5,16 (95% CI: 1,23; 21,55) dla populacji ITT oraz 18,00 (95% CI: 1,89; 171,88) dla populacji *per protocol*. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji. Istotności statystycznie nie odnotowano jedynie w odniesieniu do remisji klinicznej wg wcześniej stosowanych kryteriów (nieuwzględniających konsystencji stolca), które jak wskazują sami autorzy publikacji *Miehlke 2014* są mniej wiarygodne niż kryteria Hjortswang'a.

Na podstawie analizy krzywych Kaplana-Meiera, wykazano, że czas do osiągnięcia remisji klinicznej był istotnie statystycznie krótszy wśród chorych leczonych budezonidem niż u chorych stosujących PLC. W publikacjach *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018* mediana czasu do

osiągnięcia remisji klinicznej wyniosła odpowiednio 7 i 3 dni wśród chorych leczonych budezonidem oraz 21 dni wśród chorych z ramienia interwencji kontrolnej.

Analiza przeprowadzona dla budezonidu w odniesieniu do zmiany w średniej liczbie dni z wodnistym i stałym stolcem względem wartości początkowej, na podstawie badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* wykazała korzystny wpływ badanej interwencji. Znaczne zmniejszenie średniej liczby dni w tygodniu z wodnistym stolcem zaobserwowano już w dwóch pierwszych tygodniach leczenia. Zmiana ta wynosiła średnio 5 dni i utrzymywała do końca etapu zaślepionego. Jednocześnie w grupie chorych stosujących BUD zaobserwowano zwiększenie średniej liczby dni w tygodniu ze stałym stolcem, która po 2 tygodniach wzrosła o 2,5. Wśród chorych stosujących PLC po 2 tygodniach redukcja w średniej liczbie dni z wodnistym stolcem wyniosła 1,5, a wzrost średniej liczby dni ze stałym stolcem wyniósł 0,7.

W badaniu *Miehlke 2014* wykazano, że średnia liczba dni w tygodniu z bólem brzucha w stopniu umiarkowanym do silnego uległa istotnej statystycznie redukcji z 1,8 do 0,8 ($p=0,047$) w grupie chorych stosujących budezonid. Natomiast w ramieniu PLC nie wykazano istotnej statystycznie zmiany. Zgodnie z publikacją *Miehlke 2018* średnia liczba stolców z silnym bólem brzucha lub skurczami na dzień w 8 tygodniu badana względem wartości początkowych zmniejszyła się o 1,0 w grupie leczonej BUD i o 0,1 w grupie chorych stosujących PLC.

Wyniki metaanalizy *Sebastian 2019* dla porównania budezonidu z placebo potwierdzają przewagę interwencji kontrolnej dla kluczowych efektów zdrowotnych. Po 6-8 tygodniach terapii remisję uzyskano u 82,03% chorych leczonych budezonidem oraz 38,28% chorych stosujących PLC. Parametr OR dla odpowiedzi na leczenie BUD wyniósł 7,34 (95% CI: 4,08; 13,19).

Uzupełniająca analiza skuteczności

Ocenę długoterminowej skuteczności budezonidu przeprowadzono w oparciu o jednoramienne badanie *Miehlke 2005a*, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy oraz przedłużenia dwóch badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*, w których chorych z remisją kliniczną w 8 tygodniu badania włączono do etapu kontrolnego, obejmującego 16 tygodni obserwacji bez leczenia. W przypadku wystąpienia nawrotu, chorym podawano BUD w dawce 9 mg przez okres 4 tygodni w celu indukcji remisji.

W badaniu *Miehlke 2005a* nawrót choroby po osiągnięciu remisji w wyniku leczenia budezonidem wystąpił u 60,6% chorych, przy czym trwały remisję kliniczną przez okres co najmniej 12 miesięcy obserwowano u 36,4% chorych. Z kolei w badaniach *Miehlke 2014* oraz

Miehlke 2018 nawrót choroby w okresie 16 tygodni odnotowano u odpowiednio 35,2% oraz 25,9% chorych. Średni czas do wystąpienia nawrotu klinicznego obserwowany w badaniach *Miehlke 2005a* oraz *Miehlke 2014*, wyniósł odpowiednio 70 dni i 56 dni. Zgodnie z badaniem *Miehlke 2005a* stwierdzono, że 88% nawrotów występuje w okresie 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Typowymi objawami raportowanymi podczas nawrotu były zmiana częstości występowania stolca oraz występowanie bólu brzucha wraz z biegunką. W badaniu *Miehlke 2005a* średnia liczba stolców na dzień wynosiła 6,7, natomiast w badaniu *Miehlke 2014* zgłaszano średnio 24,4 wodniste/miękkie stolce na tydzień. Dodatkowo w badaniu *Miehlke 2005a* występowanie bólu brzucha wraz z biegunką obserwowano u 25% chorych z nawrotem choroby.

Skuteczność budezonidu w leczeniu nawrotu choroby określono w badaniu *Miehlke 2005a* jako odsetek chorych, którzy osiągnęli remisję po leczeniu budezonidem, natomiast w badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* był to odsetek chorych z populacji ITT, którzy osiągnęli całkowitą remisję wg kryteriów Hjortswang'a. Remisję kliniczną w badaniu *Miehlke 2005a* osiągnięto u wszystkich chorych leczonych BUD, z kolei w badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* remisję osiągnięto u odpowiednio 73,7% i 88,2% chorych leczonych BUD. Dodatkowo w badaniu *Miehlke 2014* raportowano zmianę w liczbie wodnistych stolców w tygodniu. Po 4 tygodniach leczenia BUD wartość zmniejszyła się do 0,9. Dla porównania wartość początkowa podczas nawrotu MZJG wynosiła średnio 24,4.

Ocenę skuteczności budezonidu na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzono w oparciu o dwa retrospektywne badania rejestrowe *Loreau 2019* i *Gentile 2013*. W badaniu *Loreau 2019* remisję kliniczną, definiowaną jako < 3 stolce na dzień osiągnęło 94,6% chorych stosujących budezonid. Ponadto, stwierdzono wystąpienie seroidozależności i steroidooporności u odpowiednio 21,6% i 5,4% chorych stosujących budezonid. Mediana długości pierwszej terapii BUD wynosiła 92 dni (zakres: 70-168). Z kolei w badaniu *Gentile 2013* stwierdzono wystąpienie całkowitej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi u odpowiednio 82,5% i 14% chorych otrzymujących terapię BUD.

Na podstawie badania *Loreau 2019* stwierdzono, że nawrót MZJG po leczeniu budezonidem w długim okresie obserwacji z medianą wynoszącą 9,5 roku (IQR: 7,69-10,6), stwierdzono u 29,7% chorych. Z kolei na podstawie badania *Gentile 2013* z 4-letnim okresem obserwacji (zakres: 0,2-14 lat) mediana czasu do wystąpienia nawrotu klinicznego po zakończeniu leczenia budezonidem wyniosła 63,5 dni – w badaniu komparatorem dla budezonidu był

prednizon, dla którego mediana wyniosła 21 dni, różnica była istotna statystycznie na korzyść BUD ($p=0,02$).

Ocena bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio BUD vs MES

Ocenę bezpieczeństwa budezonidu w porównaniu z mesalazyną przeprowadzono względem punktów końcowych obejmujących wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, na podstawie dwóch randomizowanych badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*.

Zdarzenia niepożądane, które raportowano w przypadku chorych leczonych BUD wystąpiły u 46,7% w badaniu *Miehlke 2014* oraz u 47,4% w badaniu *Miehlke 2018*. Natomiast wśród chorych otrzymujących MES wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 68% oraz u 68,4% odpowiednio w badaniu *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. Liczba zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z badanym lekiem w badaniu *Miehlke 2018* w obu grupach wyniosła 15,8%. W badaniu *Miehlke 2014* w grupie chorych stosujących MES wystąpiło 5 zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z badanym lekiem, natomiast w grupie chorych stosujących BUD żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z badanym lekiem.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu ramionach w badaniu *Miehlke 2014* należały ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz dyspepsja, natomiast w badaniu *Miehlke 2018* były to zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądka i jelit. Wszystkie inne zdarzenia niepożądane wystąpiły u nie więcej niż 5 chorych w obu ramionach.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu *Miehlke 2018* wystąpiły z taką samą częstością (10,5%). W badaniu *Miehlke 2014* w grupie chorych leczonych budezonidem nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych, a w grupie otrzymującej mesalazynę, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 3 chorych.

Porównanie bezpośrednio BUD vs PLC

Zdarzenia niepożądane, które raportowano w przypadku chorych leczonych BUD wystąpiły u 46,7% w badaniu *Miehlke 2014* oraz u 47,4% w badaniu *Miehlke 2018*. Natomiast wśród chorych otrzymujących PLC wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 54,1% oraz u 42,1% odpowiednio w badaniu *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. Zdarzenie niepożądane

prawdopodobnie związane z badanym lekiem wystąpiły u 15,8% chorych w grupie BUD i 21,1% chorych w grupie PLC.

W badaniu *Miehlke 2014* w grupie chorych leczonych budezonidem nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego odnotowano natomiast u 1 chorego z ramienia PLC. W badaniu *Miehlke 2018* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,5% chorych z ramienia interwencji i 5,3% chorych z grupy kontrolnej.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu ramionach w badaniu należały ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz dyspepsja. Wszystkie inne zdarzenia niepożądane wystąpiły u nie więcej niż 5 chorych w obu ramionach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zgodnie z metaanalizą *Sebastian 2019*, obejmującą szerszą populację chorych, wystąpienie zdarzenia niepożądanego odnotowano u 81 z 191 chorych leczonych BUD w porównaniu z 75 z 199 chorych stosujących PLC. Różnica między interwencją badaną a komparatorem nie była istotna statystycznie (OR: 1.32; 95% CI: 0,86; 2,03). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym wśród chorych stosujących BUD był ból głowy.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa budezonidu i mesalazyny przedstawiono na podstawie retrospektywnego badania rejestrowego *Loreau 2019* dla którego mediana czasu obserwacji wyniosła 9,5 roku. W grupie chorych stosujących budezonid nie odnotowano działań niepożądanych. Natomiast 5 (16,1%) chorych stosujących mesalazynę musiało przerwać terapię ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, wśród których wymieniono: ostre zapalenie trzustki, uszkodzenie wątroby, toksyczność hematologiczną, reakcję alergiczną i nietolerancję ze strony układu pokarmowego. W przypadku długoterminowej analizy bezpieczeństwa BUD w badaniu *Miehlke 2005a* (mediana okresu obserwacji 16 miesięcy) odnotowano 1 zgon w wyniku zatorowości płucnej u chorego będącego w remisji 4 miesiące po zakończeniu leczenia BUD. Nie stwierdzono związku przyczynowego zgonu z leczeniem LZJG. W badaniu *Miehlke 2018* (mediana okresu obserwacji 16 tygodni) zaobserwowano natomiast wystąpienie 5 zdarzeń niepożądanych, przy czym żadne nie zostało określone jako ciężkie.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla budezonidu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Cortiment MMX[®]* oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków *ADRReports* i *WHO UMC*.

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Cortiment MMX[®]* wskazano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były bezsenność, ból głowy, nudności, ból w nadbrzuszu, rozdęcie brzucha, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, trądzik, ból mięśni, zmęczenie oraz zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi. Występowanie w/w działań niepożądanych zgłaszano w odniesieniu do grupy terapeutycznej stosującej Cortiment MMX[®] i określono jako częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Dodatkowo należy zaznaczyć, że większość działań niepożądanych wymienionych w ChPL można również oczekiwać w przypadku innych terapii z użyciem glikokortykosteroidów, dlatego możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych typowych dla glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (np. wygląd twarzy jak w zespole Cushinga i opóźnienie wzrostu).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7 759), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (6 621), zaburzeń z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (5 053), zaburzeń żołądka i jelit (4 051) oraz zaburzeń układu nerwowego (3 646). Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC pokrywa się z oceną bezpieczeństwa wg ADRReports. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2 583), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (2 466), zaburzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1 783) oraz zaburzeń żołądka i jelit (1 600).

Wnioski

Analiza skuteczności budezonidu względem mesalazyny wykazała znamienne przewagę BUD dla kluczowych efektów zdrowotnych.

Analiza profilu bezpieczeństwa budezonidu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest porównywalna z komparatorem.

Wyniki badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* oraz metaanalizy *Sebastian 2019* dla porównania budezonidu z placebo potwierdzają przewagę interwencji kontrolnej dla kluczowych efektów zdrowotnych.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania budezonidu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie Cortiment MMX[®] (budezonid) w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii indukcyjnej mikroskopowego zapalenia jelita grubego.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności budezonidu względem mesalazyny. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo BUD jest porównywalne z bezpieczeństwem innych interwencji stosowanych w tym wskazaniu.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono cztery zakończone, nieopublikowane badania kliniczne. Żadne z nich nie spełniało jednak kryterium komparatora włączenia do niniejszej analizy. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych, przedłużeniach tych badań, a także na badaniach obserwacyjnych. W ramach analizy oceniane były badania o stosunkowo wysokiej liczebności chorych, reprezentatywne i zgodne z populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane uznano, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 5 opracowań wtórnych spełniających kryteria interwencji i populacji. Celem dwóch przeglądów *Sebastian 2019* oraz *Stewart 2011* była analiza dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu chorych na MZJG. W publikacji *Chande 2017* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo budezonidu w leczeniu chorych na LZJG. Z kolei w przeglądach *Kafil 2017* oraz *Feyen 2004* oceniano wpływ leczenia budezonidem na KZJG. We wszystkich przeglądach włączono wyłącznie badania randomizowane oraz przeprowadzono metaanalizę wyników.

W publikacji *Chande 2017*, której jakość metodologiczną oceniono na wysoką, wykazano, że budezonid jest znacznie skuteczniejszy niż PLC pod względem indukcji remisji klinicznej i histologicznej. Odpowiedź kliniczną odnotowano u 88% chorych przyjmujących BUD w porównaniu z 38% chorych otrzymujących PLC. Podobne wyniki dotyczące skuteczności uzyskano w publikacji *Kafil 2017* cechującej się również wysoką jakością metodologiczną. Ponadto nie stwierdzono różnicy między BUD a PLC pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Metaanaliza potwierdziła korzystny profil bezpieczeństwa oraz wysoką skuteczność BUD w indukcji remisji.

Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone oraz spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zaprezentowane opracowania należy uznać za dodatkowe źródło podkreślające korzyści wynikające ze stosowania budezonidu u chorych z MZJG.

W badaniu *Miehlke 2014* wykazano, że częstość występowania remisji klinicznej będącej pierwszorzędnym punktem końcowym, definiowanej jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni, oraz remisji klinicznej wg kryteriów Hjortswang'a jest znacząco wyższa u chorych stosujących budezonid, w porównaniu do grupy otrzymującej mesalazynę. Wnioski te potwierdzają wyniki badania *Miehlke 2018*, w którym wykazano skuteczność BUD w indukcji remisji u chorych na aktywne LZJG. Należy również zauważyć, że znacząca poprawa

objawów, w tym redukcja liczby wodnistych stolców, widoczna była już po 2 tygodniach stosowania BUD. Jednocześnie zmianom tym towarzyszyła poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (SHS, ang. *Short Health Scale*). W analizie klinicznej wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa BUD i MES. W badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 47% chorych leczonych budezonidem i u 68% chorych leczonych mesalazyną.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla badań randomizowanych *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018* oceniono na niskie.

Włączenie do analizy długookresowego badania *Miehlke 2005a* umożliwiło ocenę w długim okresie wyników chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w ramach 6-tygodniowej terapii BUD. Większość przypadków nawrotu choroby wystąpiła w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przerwaniu terapii, u pozostałych chorych raportowano długotrwałą remisję kliniczną, wynoszącą co najmniej 12 miesięcy. Należy podkreślić, że w przypadku chorych, u których wystąpił nawrót skuteczna była ponowna terapia BUD.

Dodatkowo w niniejszej analizie praktyczną skuteczność BUD oceniono na podstawie wyników z dwóch badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Mimo ograniczeń związanych z retrospektywnym zbieraniem danych, badania te cechują się wysoką wiarygodnością ze względu na bardzo długi okres obserwacji oraz dużą populację chorych. W badaniu *Loreau 2019*, którego mediana okresu obserwacji wynosiła prawie 10 lat, BUD stosowano u 60% chorych i był on skuteczny u 95% chorych poddanych tej terapii. W długookresowym badaniu *Gentile 2013*, obejmującym populację chorych na KZJG i LZJG, u 83% chorych odnotowano całkowitą odpowiedź, a u 14% częściową odpowiedź. Ponadto wykazano istotną statystycznie przewagę BUD nad innym lekiem z grupy kortykosteroidów prednizonem.

Terapia indukcyjna oparta na zastosowaniu budezonidu, jest obecnie najbardziej skutecznym sposobem leczenia MZJG. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi budezonid zalecany jest jako leczenie pierwszego rzutu w aktywnym mikroskopowym zapaleniu jelita grubego [UEG 2020, BSG 2018].

Ponadto istnieją dowody wskazujące na możliwą skuteczność budezonidu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u chorych nieodpowiadających na terapię klasycznymi formami budezonidu. W badaniu *Kamboj 2017* opisującym serię przypadków, porównywano dwie grupy chorych stosujących budezonid w pierwszej linii lub chorych z opornym na leczenie MZJG. Stwierdzono, że w obu grupach nastąpiło zmniejszenie liczby stolców na dzień, z 4 do 2 oraz

z 6,5 do 3,5 odpowiednio w grupie chorych otrzymujących BUD w pierwszej linii i chorych z opornością. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 83,3%, przy czym w pierwszej grupie 62,5% chorych miało pełną odpowiedź, a 37,5% częściową odpowiedź. W grupie chorych opornych na leczenie 2 (50%) uzyskało pełną odpowiedź, a 2 (50%) nie miało odpowiedzi. Dodatkowo nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych. Badanie wskazuje na możliwe korzyści kliniczne BUD o przedłużonym uwalnianiu ze stosowania nie tylko w leczeniu pierwszej linii, ale również w przypadku niepowodzenia terapii klasycznymi postaciami budezonidu. Badanie *Kamboj 2017* dotyczy jednak bardzo małej próby chorych i w opinii autorów jego wyniki wymagają potwierdzenia na większej próbie [Kamboj 2017].

Objawy MZJG wiążą się ze znacznym obniżeniem jakości życia związanej ze zdrowiem, zredukowaniem wydajności pracy i wysokimi kosztami opieki zdrowotnej chorego [Stoicescu 2012]. Przewlekła wodnista, biegunka, zgłaszana przez 84%-100% chorych, jest dominującym objawem MZJG. Do częstych objawów towarzyszących należy pilna potrzeba wypróżnienia (55%), nocne wypróżnienia (35,3%) oraz nietrzymanie stolca (26,3%). W duńskim badaniu obejmującym 539 chorych, odnotowano średnio 6-7 wypróżnień dziennie. Rzadziej występujące dolegliwości to bóle brzucha, utrata masy ciała i wzdęcia. [UEG 2020]. W kohortowym badaniu *Weimar 2020*, obejmującym całą duńską populację chorych na MZJG, leczonych budezonidem było ponad 10 tys. osób. W badaniu analizowano wpływ ciężkości przebiegu choroby na ryzyko śmiertelności. Wykazano, że u chorych na MZJG o ciężkim przebiegu występuje zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, gastrologicznych, endokrynologicznych, związanych z układem oddechowym oraz zakażeniami w porównaniu z populacją ogólną [Weimar 2020].

W badaniu *Madisch 2005*, oceniano wpływ budezonidu na jakość życia chorych na MZJG w porównaniu do placebo. W celu określenia jakości życia wykorzystano kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego (GIQLI, ang. *Gastrointestinal Quality of Life Index*). Całkowita możliwa do zdobycia liczba punktów po wypełnieniu kwestionariusza wynosi 144. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia badanych chorych, np. u zdrowych ochotników średni wynik wyniósł 121-126. Wykazano, że wartość GIQLI u chorych przed rozpoczęciem leczenia była niska, a średni wynik w całej populacji badanej wyniósł 76 punktów. Oznacza to, że **mikroskopowe zapalenie jelita grubego znacząco obniża jakość życia chorych**. Wykazano, że jakość życia u chorych na MZJG była niższa niż w przypadku innych chorób układu pokarmowego, w tym u chorych ze szczeliną odbytu (104 pkt) i chorych z nietrzymaniem stolca (93 pkt). Po 6-tygodniowym leczeniu w grupie otrzymującej budezonid odnotowano istotny wzrost średniej wartości GIQLI wynoszący 92±45

(średnia \pm SD), w porównaniu do wartości początkowej wynoszącej 67 ± 35 (średnia \pm SD), różnica wartości była istotna statystycznie ($p < 0,001$). W grupie placebo, natomiast, wartość GIQLI pozostała niezmienną, na początku badania wyniosła 86 ± 13 , a po 6 tygodniach 88 ± 21 (średnia \pm SD). Ocena jakości życia staje się coraz ważniejszym aspektem w określeniu wartości leczenia terapeutycznego, zwłaszcza jeśli wyleczenie choroby nie jest możliwe. Wyniki badania *Madisch 2005* wskazują, że **leczenie budezonidem znacząco poprawia jakość życia i objawy kliniczne u chorych na MZJG** [Madisch 2005].

Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty omawiane w ramach niniejszej analizy, należy uznać za zasadne finansowanie leku Cortiment MMX[®] w indukcji remisji u chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 30.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla budezonidu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Efficacy and Safety of Budesonide in Maintenance Treatment of Collagenous Colitis</i>	NCT00180076	Zakończone nieopublikowane	Technische Universität Dresden	Interwencyjne, jednoramienne, fazy 3	Określenie, czy doustny budezonid jest skuteczny w utrzymaniu remisji u chorych na kolagenowe zapalenie jelita grubego	Lipiec 2004	Marzec 2008
<i>Efficacy and Safety of Budesonide for Treatment of Lymphocytic Colitis</i>	NCT00180050	Zakończone nieopublikowane	Technische Universität Dresden	Interwencyjne, jednoramienne, fazy 3	Określenie, czy doustny budezonid jest skuteczny w leczeniu limfocytowego zapalenia jelita grubego	Styczeń 2002	Sierpień 2007
<i>Long-Term Treatment of Collagenous Colitis With Budesonide. Prospective, Double-blind Placebo-Controlled Trial.</i>	NCT00139165	Nieznany (ostatni znany status: Aktywne, bez rekrutacji chorych)	Bonderup, Ole K., M.D.	RCT, podwójnie zaślepione, fazy 3	Badanie wpływu leczenia budezonidem na kolagenowe zapalenie jelita grubego. Wszystkich chorych leczono przez 6 tygodni budezonidem, a następnie losowo przydzielano do 24-tygodniowego leczenia PLC lub kontynuacji leczenia budezonidem. Punktem końcowym jest wpływ na objawy kliniczne (liczba stolców na dzień)	Wrzesień 2004	Marzec 2006
<i>A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled</i>	NCT00217022	Zakończone przed czasem, nieopublikowane	Mayo Clinic	RCT, podwójnie zaślepione, fazy 2 i 3	Ustalenie czy budezonid będzie bezpieczniejszy i skuteczniejszy w porównaniu z	Czerwiec 2003	Luty 2008

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Trial of Budesonide for the Treatment of Active Lymphocytic Colitis</i>					<p>placebo w leczeniu biegunki w LZJG.</p> <p>Chorzy otrzymywali budezonid lub PLC w celu leczenia aktywnego limfocytowego zapalenia jelita grubego. Badanie obejmowało pobieranie próbek stolca, krwi, cotygodniowe oceny z wykorzystaniem kwestionariuszy i sigmoidoskopię.</p> <p>Na początku badania od chorych została pobrana próbka stolca i krew.</p> <p>Chorzy przyjmowali budezonid lub PLC przez 8 tygodni. Pod koniec leczenia pobrano próbki stolca i wykonano sigmoidoskopię.</p>		
<i>Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre Trial on the Efficacy and Safety of Budesonide for Induction of Remission in Incomplete Microscopic Colitis</i>	The U.S. NIH: NCT02142634 EU CTR: 2013-001912-31	Aktywne, po rekrutacji chorych	Dr. Falk Pharma GmbH	RCT, podwójnie zaślepione, fazy 3	Wykazanie skuteczności budezonidu w leczeniu czynnego, niepełnego mikroskopowego zapalenia jelita grubego.	Maj 2014	Luty 2020
<i>Treatment of Microscopic Colitis (Collagenous Colitis and Lymphocytic Colitis) With</i>	NCT00184171	Zakończone, nieopublikowane	Norwegian University of Science and Technology	RCT, otwarte, fazy n/d	<p>Porównanie działania budezonidu, bizmutu i błonnika u chorych z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.</p> <p>Porównanie wpływu 8-tygodniowego leczenia</p>	Listopad 2001	Październik 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Budesonide, Bismuth or Fiber</i>					budezonidem, bizmutem i błonnikiem na objawy i wyniki histologiczne u chorych z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego (zarówno kolagenowym, jak i limfocytarnym zapaleniem jelita grubego).		

Data ostatniego wyszukiwania: 12.11.2020 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 31.
Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane, Embase i Pubmed

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase i Pubmed [ab, ti, ot, kw]
#1	"microscopic colitis" OR "collagenous colitis" OR "lymphocytic colitis"	113	4 422
#2	"Budesonide" OR "budesonide MMX" OR "budesonide-MMX" OR "budesonideMMX" OR "budesonide mmx" OR "budesonide-mmx" OR "Cortiment MMX" OR "CortimentMMX" OR "Cortiment-mmx" OR "Cortiment mmx" OR "Cortiment" OR "Pulmicort" OR "Rhinocort" OR "Horacort"	4 950	15 500 [^]
#3	#1 AND #2	65	548
#4	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	30 175 982	1 694 298
#5	#3 AND #4	65	386
#6	[deduplicate]/lim	n/d	271

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn
Data wyszukiwania: 22.10.2020

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 32.
Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Cortiment OR budesonide	536

Baza	Strategia	Wynik
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Cortiment OR budesonide	1
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Cortiment OR budesonide	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Cortiment	0
	Budesonide	329
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Cortiment OR budesonide	559
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Cortiment OR budesonide	310
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Cortiment	1
	budezonid	0

*w bazie WHO UMC wskazany jest podanie nazwy handlowej leku

**zastosowano także zapytanie w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 12.11.2020 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 33.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Sebastian 2019</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: niska	Medline, Embase, Central przeszukiwano przy użyciu predefiniowanej strategii wyszukiwania przez OVID do września 2018 r. Strategia wyszukiwania była wspólna dla wszystkich trzech baz danych Central, Embase i Medline.	Identyfikacja i podsumowanie wszystkich dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu MZJG, bez rozróżnienia między KZJG i LZJG, dla dwóch dostępnych formuł budezonidu (Entocort® i Budenofalk®).	Do metaanalizy włączono 10 badań RCT. Wyniki zbiorczej analizy, opartej o badania wysokiej jakości wskazują, że BUD jest skuteczną opcją terapeutyczną w indukcji odpowiedzi klinicznej w MZJG. Wykazano, że budezonid był znacznie bardziej skuteczny w indukcji odpowiedzi histologicznej w porównaniu z PLC. Stwierdzono również skuteczność BUD w odniesieniu do utrzymania odpowiedzi klinicznej i histologicznej, przy czym w analizie uwzględniono jedynie badania dotyczące KZJG. Nie stwierdzono istotnych różnic między BUD i PLC w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące) oraz wycofania zgody na udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (leczenie podtrzymujące). Leczenie BUD jest dobrze tolerowane w przypadku MZJG. Wyniki analizy wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa przy równoczesnych wysokich wskaźnikach nawrotów po zaprzestaniu leczenia BUD.
<i>Chande 2017</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: wysoka	Medline, PubMed i Embase przeszukiwano do 11 sierpnia 2016 r. Dokonano również przeglądu piśmiennictwa włączonych badań i publikacji przeglądowych. Przeszukano streszczenia z konferencji stowarzyszeń gastroenterologicznych, w celu	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia klinicznie aktywnego limfocytowego zapalenia jelita grubego.	Do metaanalizy włączono 5 badań RCT. Budezonid (9 mg/dobę przez 6 do 8 tygodni) był znacznie skuteczniejszy niż PLC pod względem indukcji remisji klinicznej i histologicznej. Odpowiedź kliniczną odnotowano u 88% chorych przyjmujących BUD w porównaniu z 38% chorych otrzymujących PLC (2 badania; 57 uczestników; RR=2,03 (95% CI: 1,25; 3,33); GRADE=niska).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>zidentyfikowania badań w formie abstraktów.</p> <p>Przeszukano rejestry badań, w tym ClinicalTrials.gov w celu zidentyfikowania zarejestrowanych, ale niepublikowanych badań.</p> <p>Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz Cochrane Specialized Trials Register).</p>		<p>Odpowiedź histologiczną stwierdzono u 78% chorych leczonych budezonidem w porównaniu z 33% chorych otrzymujących PLC (2 badania; 39 uczestników; RR=2,44 (95% CI: 1,13; 5,28); GRADE=niska).</p> <p>Autorzy zwrócili uwagę, że badania dotyczące stosowania BUD zostały przeprowadzone na małej grupie chorych, a ich jakość w skali GRADE oceniona została jako niska, dlatego wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.</p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach budezonidu obejmowały nudności, wymioty, ból szyi, ból brzucha, nadmierną potliwość i ból głowy.</p> <p>Budezonid stanowi skuteczną terapię w leczeniu aktywnego limfocytowego zapalenia jelita grubego.</p>
Kafil 2017	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: wysoka</p>	<p>Medline i Embase (przez Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz The Cochrane IBD Inflammatory Bowel Disease and Functional Disorders Review Group Specialized Trials Register przeszukano do 7 listopada 2016 r.</p>	<p>Ocena korzyści i ryzyka wynikających z leczenia kolagenowego zapalenia jelita grubego.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 12 badań RCT.</p> <p>W badaniu porównującym skuteczność budezonidu z mesalazyną odpowiedź kliniczna wystąpiła u 80% chorych z grupy BUD w porównaniu z 44% chorych z grupy mesalazyny (1 badanie; 55 uczestników; RR=1,82 (95% CI: 1,13; 2,93); GRADE=niska). Odpowiedź histologiczną obserwowano u 87% chorych z grupy BUD w porównaniu z 44% chorych otrzymujących mesalazynę (1 badanie, 55 uczestników; RR=1,97 (95% CI: 1,24; 3,13); GRADE=niska).</p> <p>Nie stwierdzono różnic między terapiami pod względem zdarzeń niepożądanych (RR=0,69 (95% CI: 0,43; 1,10); GRADE=niska), rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,09 (95% CI: 0,01; 1,65); GRADE=niska) oraz wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,12 (95% CI: 0,01; 2,21); GRADE=niska).</p> <p>W badaniu porównującym skuteczność budezonidu z placebo odpowiedź kliniczna wystąpiła u 81% chorych, którzy otrzymywali BUD (9 mg/dobę w schemacie zmniejszania dawki przez 6 do 8 tygodni) w porównaniu z</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>17% chorych otrzymujących PLC (3 badania; 94 uczestników; RR=4,56 (95% CI: 2,43; 8,55); GRADE=niska). Odpowiedź histologiczna była wyższa w grupie przyjmującej BUD (72%) w porównaniu z PLC (17%) (RR=4,15 (95% CI: 2,25; 7,66); GRADE=niska). Odpowiedź kliniczna utrzymywała się u 68% chorych przyjmujących BUD w porównaniu z 20% chorych otrzymujących PLC (3 badania, 172 uczestników, RR=3,30 (95% CI: 2,13; 5,09); GRADE=niska). Odpowiedź histologiczna utrzymywała się u 48% chorych z grupy BUD w porównaniu z 15% chorych otrzymujących PLC (2 badania; 80 uczestników; RR=3,17 (95% CI: 1,44; 6,95); GRADE=bardzo niska).</p> <p>Nie stwierdzono różnicy między BUD a PLC pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (5 badań; 290 uczestników; RR=1,18 (95% CI: 0,92; 1,51); GRADE=niska), rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (5 badań, 290 uczestników; RR=0,97 (95% CI: 0,43; 2,17); GRADE=bardzo niska) lub wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (4 badania, 175 uczestników; RR=1,11 (95% CI: 0,15; 8,01); GRADE=bardzo niska). Działania niepożądane zgłaszane w badaniach BUD obejmowały nudności, wymioty, ból szyi, ból brzucha, nadmierne pocenie się i ból głowy.</p>
<i>Stewart 2011</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska</p>	<p>Medline (1980-2010 r. tydzień 46), Embase (1950-listopad 2010 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (2005-2010 r.), trwające badania, zidentyfikowane w rejestrze ClinicalTrials.gov.</p> <p>Dokonano przeglądu piśmiennictwa włączonych badań oraz materiały z konferencji gastroenterologicznych</p>	<p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kortykosteroidów w krótko- i długookresowym leczeniu dorosłych chorych z MZJG.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 12 badań RCT.</p> <p>Remisję kliniczną zaobserwowano u 66 z 82 (80%) chorych leczonych BUD i 19 z 74 (26%) chorych w odpowiednim ramieniu kontrolnym. Liczba chorych, u których odpowiedź kliniczna wystąpiła po krótkotrwałej terapii BUD, była znacznie wyższa niż w przypadku PLC (RR=3,07 (95% CI: 2,06; 4,57)). Odsetek chorych z KZJG, z odpowiedzią po krótkotrwałym stosowaniu BUD, był dwukrotnie większy niż obserwowany u chorych na LZJG, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,2594).</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>(coroczne spotkania American Gastroenterology Association (2008-2010 r.), British Society of Gastroenterology (2003-2010 r.) i United European Gastroenterology Week (2006-2009 r.)).</p> <p>Dodatkowo nawiązano kontakt z przedstawicielami firm farmaceutycznych zajmujących się marketingiem budezonidu.</p>		<p>W zbiorczej analizie badań porównujących stosowanie BUD z PLC w leczeniu podtrzymującym u chorych z KZJG porównano 40 chorych przydzielonych losowo do grup BUD i PLC. Wykazano, że długookresowe leczenie BUD było skuteczniejsze niż PLC pod względem utrzymania odpowiedzi klinicznej, z 3-krotnym wzrostem odsetka chorych w remisji (RR=3,22 (95% CI: 1,05; 9,89)).</p> <p>Odpowiedź histologiczną na stosowanie BUD w indukcji remisji oceniono łącznie u 121 chorych. Odsetek chorych leczonych BUD, wykazujących istotną poprawę histologiczną, był prawie 4-krotnie większy niż w grupie PLC (RR=3,76 (95% CI: 2,00; 7,06)).</p> <p>Zbiorcza analiza tych badań potwierdziła, że leczenie podtrzymujące budezonidem było skuteczniejsze niż placebo pod względem utrzymania odpowiedzi histologicznej (RR=2,50 (95% CI: 1,25; 4,98)).</p> <p>Metaanaliza potwierdziła korzystny profil bezpieczeństwa oraz wysoką skuteczność BUD w ramach indukcji remisji i w leczeniu podtrzymującym MZJG. Ponadto BUD jest skuteczny w indukcji remisji zarówno w przypadku LZLG, jak i KZJG. Remisję kliniczną odnotowano u 80% chorych z MZJG leczonych BUD przez 6-8 tygodni, w porównaniu z 26% chorych, którym podawano PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie, przy czym grupa BUD miała 3 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w porównaniu z grupą PLC.</p> <p>Główną zaletą BUD w porównaniu z konwencjonalnymi kortykosteroidami jest jego ograniczone wchłanianie ogólnoustrojowe, co prowadzi do lepszej długookresowej tolerancji. BUD stosowany w terapii podtrzymującej cechował się częstością występowania działań niepożądanych zbliżoną do PLC.</p> <p>Chociaż BUD był wysoce skuteczny w indukcji remisji, zaprzestanie jego stosowania powodowało wysoki odsetek</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				nawrotów objawów, niezależne od wcześniejszego czasu trwania leczenia. U 46-80% chorych nawrót objawów wystąpił w ciągu 6 miesięcy od odstawienia BUD.
<i>Feyen 2004</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Medline, Embase oraz International Pharmaceutical Abstracts. Przeszukano bibliografie z obszernych artykułów przeglądowych dotyczących kolagenowego zapalenia jelita grubego. Zebrano i oceniono dostępne streszczenia ze spotkań gastroenterologicznych.	Ocena wpływu leczenia budezonidem na kolagenowe zapalenie jelita grubego.	<p>Do metaanalizy włączono 3 badania RCT.</p> <p>Metaanaliza wykazała klinicznie i statystycznie istotny efekt leczenia, spójny we wszystkich badaniach BUD w KZJG. Wykazano, że większe prawdopodobieństwo utrzymania remisji wystąpiło w grupie otrzymującej BUD w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. U chorych, u których wystąpiła odpowiedź na BUD, odstawienie leku wiązało się z wysokim odsetkiem nawrotów. Ponadto, chociaż nie zgłoszono żadnych istotnych działań niepożądanych w badaniach uwzględnionych w przeglądzie, nie można wykluczyć możliwości, że BUD może powodować długotrwałe skutki występujące w przypadku tradycyjnych kortykosteroidów.</p> <p>W żadnym z badań nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych, a odsetek chorych, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu z powodu tych zdarzeń był niewielki.</p> <p>Stwierdzono znaczący, pozytywny wpływ BUD na zmniejszenie ilości i częstotliwości wypróżnień. U chorych, u których nie powiodło się leczenie tradycyjnymi lekami przeciwbiegunkowymi, BUD w dawce 9 mg/dobę wydaje się skuteczny w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego.</p>

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 34.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		Sebastian 2019	Chande 2017	Kafil 2017	Stewart 2011	Feyen 2004
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		Sebastian 2019	Chande 2017	Kafil 2017	Stewart 2011	Feyen 2004
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		niska	wysoka	wysoka	niska	bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie Miehlike 2014

Miehlike 2014
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1:1:1. Do przydziału uczestników wykorzystano wygenerowaną komputerowo listę losowych liczb, przygotowaną przez organizację zewnętrzną nie biorącą udziału w badaniu klinicznym.</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>). Badane leki zapakowano w pudełka i kolejno numerowano dla każdego chorego i wydawano zgodnie z harmonogramem randomizacji;</p> <p>Opis utraty chorych z etapu zaślepionego badania: tak, spośród 92 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 21 (22,8%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy stosującej BUD utracono 2 (6,7%) z 30 chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia; ⊗ z grupy stosującej MES utracono łącznie 9 (36,0%) z 25 chorych, w tym po 4 (16,0%) chorych z powodu braku skuteczności i zdarzeń niepożądanych oraz 1 (4,0%) chorego z powodu braku współpracy; ⊗ z grupy stosującej PLC utracono łącznie 10 (27,0%) z 37 chorych, w tym 8 (21,6%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz po 1 (2,7%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i niespełnienia kryteriów włączenia. <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych (BUD=30; MES=25; PLC=37), dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP, ang. <i>per-protocol</i>), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy nie naruszyli protokołu badania (BUD=26; MES=18; PLC=33). Z populacji PP wyłączeni zostali chorzy, którzy nie przestrzegali zaleceń lekarskich, przyjmowali niedozwolone leki, naruszyli kryteria włączenia lub przerwali wcześniej leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z badanym lekiem.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa, przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych;</p> <p>Wyłączenie chorych z populacji PP: spośród 92 zrandomizowanych chorych z populacji PP wyłączono łącznie 15 (16,3%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy stosującej BUD wyłączono łącznie 4 (13,3%) z 30 chorych, w tym 3 (10%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń lekarskich i 1 (3,3%) chorego z powodu przyjmowania niedozwolonych leków; ⊗ z grupy stosującej MES wyłączono łącznie 7 (28,0%) z 25 chorych, w tym po 2 (8,0%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń lekarskich, niespełnienia kryteriów włączenia i wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (4,0%) chorego z powodu przyjmowania niedozwolonych leków; ⊗ z grupy stosującej PLC wyłączono łącznie 4 (10,8%) z 37 chorych w tym 2 (5,4%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia i po 1 (2,7%) z powodu niestosowania się do zaleceń lekarskich oraz z powodu przyjmowania niedozwolonych leków. <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Dr Falk Pharma GmbH;</p> <p>Liczba ośrodków: 31 (Niemcy, Dania, Litwa, Hiszpania i Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji: etap podwójnie zaślepiony: 8 tyg.; etap obserwacji: 16 tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: Badanie zostało przeprowadzone przy użyciu adaptacyjnego 2-etapowego projektu sekwencyjnego testu grupowego z możliwym dostosowaniem wielkości próby po analizie śródkresowej. Do testowania hipotezy pierwszorzędowego punktu końcowego poziom błędów typu I testu dwustronnego z istotnością statystyczną określono na poziomie $p=0,05$. Wszystkie pozostałe testy statystyczne (test Walda, test rang Wilcoxona, test logarytmiczny rang, dokładny test Fishera, test t-Studenta) przeprowadzono dwustronnie z istotnością statystyczną na poziomie $p=0,05$.</p>

Miehlke 2014

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek 18-80 r.ż.;
- ⊗ >4 stolce wodniste/miękkie co najmniej 4 dni w tygodniu przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ średnio >3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni przed początkiem badania (konieczne przerwanie stosowania leków przeciwbiegunkowych 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania);
- ⊗ przewlekła biegunka przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ pełna kolonoskopia w ciągu ostatnich 12 tygodni* przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ potwierdzone histologicznie kolagenowe zapalenie jelita grubego (grubość pasma kolagenu >10 mm, zwyrodnienie nabłonka powierzchniowego);
- ⊗ w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ inne poważne choroby okrężnicy (tj. polipy >2 cm, nowotwory, choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, niedokrwienne zapalenie jelita grubego);
- ⊗ w wywiadzie: częściowa resekcja okrężnicy, zakaźna biegunka, choroba trzewna (wymagane badania krwi i/lub histologia dwunastnicy) czy biegunka spowodowana innymi chorobami organicznymi przewodu pokarmowego;
- ⊗ leczenie budezonidem, ekstraktem *Boswellia serrata*, salicylanami, sterydami, antybiotykami, cholestyraminą, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu ostatnich 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ w wywiadzie: choroba nowotworowa, ciężkie choroby współistniejące, nieprawidłowa czynność wątroby lub marskość wątroby, niewydolność nerek, czynna choroba wrzodowa, nietolerancja lub oporność na badane leki;
- ⊗ ciąży lub karmienie piersią.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (BUD)	Grupa kontrolna	
		MES	PLC
Liczba chorych	30	25	37
Mężczyźni, n (%)	5 (16,7)	7 (28,0)	4 (10,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	62,0 (13,1)	56,4 (13,3)	57,8 (12,3)
BMI, średnia (SD)	25,2 (4,4)	25,1 (5,0)	24,2 (4,1)
Osoby palące, n (%)	Aktualnie palący	8 (26,7)	11 (44,0)
	Aktualnie niepalący	7 (23,3)	4 (16,0)
	Nigdy niepalący	15 (50,0)	10 (40,0)
Spożywanie kofeiny, n (%)	28 (93,3)	24 (96,0)	32 (86,5)
Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]	2,7 (3,9)	4,7 (7,5)	3,7 (4,8)
Nowa diagnoza, n (%)	21 (70,0)	19 (76,0)	25 (67,6)
Czas od diagnozy, średnia (SD) [lata]	0,6 (1,4)	1,4 (3,0)	1,9 (3,5)
Czas od diagnozy, n (%)	<1 mies.,	20 (66,7)	14 (56,0)
	od 1 do <12 mies.,	4 (13,3)	6 (24,0)
	od 1 do <5 lat	5 (16,7)	1 (4,0)

Miehlke 2014				
	od 5 do <10 lat	1 (3,3)	3 (12,0)	6 (16,2)
	≥10 lat	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (2,7)
Liczba wcześniejszych epizodów, średnia (SD)		0,7 (2,0)	0,3 (0,7)	7,5 (30,3)
Poprzednie epizody, n (%)	0	22 (73,3)	16 (64,0)	25 (67,6)
	1	5 (16,7)	4 (16,0)	1 (2,7)
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,4)
	>2	2 (6,7)**	1 (4,0)	8 (21,6)
	b/d	1 (3,3)	4 (16,0)	1 (2,7)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: budezonid w dawce 9 mg raz na dobę (3 x 3 mg kapsułki o zmodyfikowanym pH, Budenofalk®) 30 minut przed śniadaniem przez 8 tygodni. Okresowe wizyty odbyły się w 2., 4. i 6. tygodniu.</p> <p>W przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie po 4 tygodniach trwania badania dozwolone było przerwanie etapu podwójnie zaślepionego oraz rozpoczęcie podawania 9 mg budezonidu raz dziennie przez 4 tygodnie.</p> <p>Etap obserwacji:</p> <p>Chorzy w remisji klinicznej po zakończeniu podwójnie zaślepionego etapu badania przechodzili do 16-tygodniowego etapu obserwacji bez aktywnego leczenia, który obejmował wizyty po 8 i 16 tygodniach oraz w przypadku nawrotu objawów, tj. >4 wodniste/miękkie stolce co najmniej 4 dni w tygodniu przed wizytą i >3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni przed wizytą. U chorych z nawrotem objawów stosowano niez zaślepioną terapię budezonidem w dawce 9 mg na dzień przez 4 tygodnie.</p> <p>Stosowanie się do zaleceń lekarskich monitorowano pod względem liczby przyjmowanych kapsułek podczas każdej wizyty i na podstawie dzienników chorych.</p> <p>Leczenie wspomagające: przez cały okres badania niedozwolone było stosowanie innych leków przeciwzapalnych, immunosupresyjnych, cholestyraminy, przeciwbiegunkowych, innych leków powodujących zaparcia oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (przez ponad 2 tygodnie; z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego do 100 mg/d i paracetamolu do stosowania przeciwbólowego).</p> <p>Interwencja kontrolna: mesalazyna w dawce 3 g raz na dobę (2 saszetki zawierające 1,5 g mesalazyny w postaci granulatu, Salofalk®) rano lub placebo przez 8 tygodni.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ remisja kliniczna według kryteriów Hjortswang'a; ⊗ remisja histologiczna; ⊗ czas do remisji klinicznej; ⊗ średnia liczba wodnistych lub stałych stolców na dzień; ⊗ średnia liczba dni z wodnistym lub stałym stolcem tygodniowo; ⊗ ból brzucha; ⊗ nawrót choroby; ⊗ czas do wystąpienia nawrotu; ⊗ objawy choroby podczas nawrotu; ⊗ remisja po leczeniu nawrotu; ⊗ zmiana w liczbie wodnistych stolców; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: n/d.</p>				

*pierwotnie w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, okres skrócono ze względu na trudności w rekrutacji chorych do badania, w niektórych przypadkach objawy kliniczne uległy zmniejszeniu po kolonoskopii i nie pojawiły się ponownie w odpowiednim czasie

**w publikacji podano odsetek 6,6, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.6.2. Badanie Miehlike 2018

Miehlike 2018
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, podczas wizyty początkowej chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1: 1. Chorych przydzielano do grup z wykorzystaniem komputerowej listy liczb losowych, z randomizacją blokową po 3 chorych.</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>), aby zagwarantować zaślepienie wszystkich chorych i badaczy, a także wszystkich innych osób zaangażowanych w przeprowadzenie badania. Badane leki zapakowano w pudełka i kolejno numerowano dla każdego chorego i wydawano zgodnie z harmonogramem randomizacji;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 13 (22,8%) z 57 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ <u>z grupy budezonidu:</u> 4 (21,1%) z 19 chorych, w tym: 2 (10,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (5,3%) chorym z powodu braku współpracy ze strony chorego i innych powodów; ⊕ <u>z grupy mesalazyny:</u> 4 (21,1%) z 19 chorych, w tym: 3 (15,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 (5,3%) chorego z powodu braku współpracy ze strony chorego; ⊕ <u>z grupy PLC:</u> 5 (26,3%) z 19 chorych, wszystkich z powodu braku skuteczności leczenia; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP, ang. <i>per-protocol</i>), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy nie naruszyli protokołu badania. Z populacji PP wyłączeni zostali chorzy, którzy nie przestrzegali zaleceń lekarskich, przyjmowali niedozwolone leki, naruszyli kryteria włączenia lub przerwali wcześniej leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z badanym lekiem.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa, przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Dr Falk Pharma GmbH;</p> <p>Liczba ośrodków: 30 ośrodków gastroenterologicznych (Niemcy, Szwecja, Dania, Węgry, Hiszpania, Holandia, Czechy, Litwa);</p> <p>Okres obserwacji: etap podwójnie zaślepiony: 8 tyg.; etap obserwacji: 16 tyg. ;</p> <p>Analiza statystyczna: zakładając, że remisja kliniczna wynosi 80% w grupie budezonidu lub mesalazyny i 40% w grupie PLC, moc statystyczna procedury testowej wyniosła 82,1% z 18 chorymi na grupę w pierwszym etapie i dodatkowymi 7 chorymi na grupę w drugim etapie, co daje całkowitą wielkość próby 75 chorych (3 x 25 chorych) w analizie ITT.</p> <p>Do testowania hipotezy pierwszorzędowego punktu końcowego poziom błędów typu I testu dwustronnego z istotnością statystyczną określono na poziomie $p=0,025$. Wszystkie pozostałe testy statystyczne przeprowadzono dwustronnie z istotnością statystyczną na poziomie $p=0,05$</p> <p>Badanie zostało przeprowadzone przy użyciu adaptacyjnego 2-etapowego projektu sekwencyjnego testu grupowego z możliwym dostosowaniem wielkości próby lub wcześniejszym zakończeniem badania pod kątem oceny skuteczności lub bezpieczeństwa po analizie śródkresowej. Analizę śródkresową zaplanowano po ocenie 54 chorych z populacji ITT (około 18 chorych na grupę). Przeprowadzona ona została przez niezależny komitet monitorujący dane ustanowiony przez sponsora przed rozpoczęciem analizy;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ w wywiadzie niekrwawa, wodnista biegunka co najmniej 12 tygodni przed randomizacją u chorych z nowo rozpoznany KZJG lub nawrót choroby co najmniej tydzień przed randomizacją u chorych z wcześniej rozpoznany LZJG; ⊕ ≥ 28 stolców w ciągu 7 dni przed randomizacją, w tym ≥ 20 wodnistych/miękkich stolców; ⊕ pełna kolonoskopia (lub proktosigmoidoskopia) w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania;

Miehlke 2018

- ⊕ histologicznie potwierdzone rozpoznanie LZJG, zdefiniowane jako liczba limfocytów śród nabłonkowych >20 w przeliczeniu na 100 komórek nabłonka (potwierdzone przez jednego głównego patologa);
- ⊕ oznaki zapalenia blaszki właściwej;
- ⊕ prawidłowa (tj. <10 mm) podnabłonkowa warstwa kolagenu w dobrze zachowanych próbkach.

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ dowody świadczące o występowaniu zakaźnej biegunki, biegunki spowodowanej innymi chorobami organicznymi przewodu pokarmowego (tj. KZJG, WZJG, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, popromienne zapalenie jelita grubego, choroba Crohna, guzy lub polipy >2 cm);
- ⊕ celiakia (wymagane badania krwi i/lub histologia dwunastnicy);
- ⊕ podejrzenie limfocytowego zapalenia okrężnicy wywołanego przez leki;
- ⊕ nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek;
- ⊕ ciężkie choroby współistniejące;
- ⊕ czynna choroba wrzodowa;
- ⊕ leczenie przeciwbiegunkowe: np. loperamid, ekstrakt *Boswellia serrata*, cholestyramina lub środki wypełniające w ciągu 14 dni przed randomizacją;
- ⊕ leczenie immunomodulatorami (np. azatiopryną, 6-merkaptopuryną, tioguaniną lub metotreksatem) w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;
- ⊕ leczenie budezonidem, mesalazyną, sterydami lub doustnymi antybiotykami w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (BUD)	Grupa kontrolna	
		MES	PLC
Liczba chorych	19	19	19
Mężczyźni, n (%)	4 (21,1)	5 (26,3)	7 (36,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	60,8 (11,5)	57,4 (18,5)	59,0 (12,7)
BMI ⁸ , średnia (SD) [kg/m ²]	25,4 (3,7)	25,1 (3,7)	23,2 (2,5)
Osoby palące, n (%)	Aktualnie palący	5 (26,3)	10 (52,6)
	Aktualnie niepalący	3 (15,8)	4 (21,1)
	Nigdy niepalący	11 (57,9)	5 (26,3)
Spożywanie kofeiny, n (%)	16 (84,2)	17 (89,5)	16 (84,2)
Czas trwania objawów, mediana (IQR) [miesiące]	4,4 (2,2; 10,3)	4,3 (2,4; 6,3)	6,6 (3,9; 10,7)
Nowo zdiagnozowani chorzy, n (%)	7 (36,8)	7 (36,8)	8 (42,1)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów, mediana (IQR) [lata]	0,8 (0,3; 3,5)	0,6 (0,4; 2,3)	1,0 (0,4; 4,1)
Liczba wcześniejszych epizodów*, n (%)	1 do <3	11 (91,7)/N=12	9 (81,8)/N=11
	3 do 5	0 (0,0)/N=12	1 (9,1)/N=11
	≥5	1 (8,3)/N=12	0 (0,0)/N=11
	brak	0 (0,0)/N=12	1 (9,1)/N=11

⁸ ang. *Body Mass Index*

Miehlke 2018			
Liczba stolców/dzień w ciągu ostatnich 7 dni, średnia (SD)	5,7 (2,3)	5,1 (1,1)	5,1 (1,5)
Liczba wodnistych stolców/dzień w ciągu ostatnich 7 dni, średnia (SD)	4,0 (3,0)	2,7 (1,7)	3,8 (2,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: budezonid w dawce 9 mg raz na dobę (1 saszетка granulatu Budenofalk® 9 mg i 2 saszetki placebo Salofalk® 1,5 g w postaci granulatu) rano przez 8 tygodni. Przestrzeganie leczenia badanego monitorowano na podstawie liczby saszetek podczas każdej wizyty badawczej.</p> <p>W przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie w podwójnie zaślepionym etapie badania dozwolone było jego przerwanie oraz rozpoczęcie podawania 9 mg budezonidu raz dziennie przez 4 tygodnie.</p> <p>Etap obserwacji:</p> <p>Chorzy w remisji klinicznej po zakończeniu podwójnie zaślepionego etapu badania przechodzili do 16-tygodniowego etapu obserwacji bez aktywnego leczenia. U chorych z nawrotem objawów stosowano niezależną terapię budezonidem w dawce 9 mg na dzień przez 4 tygodnie.</p> <p>Leczenie wspomagające: przez cały okres badania niedozwolone było stosowanie innych leków przeciwzapalnych, wyciągu <i>Boswellia serrata</i>, leków immunosupresyjnych, przeciwbiegunkowych, spazmolitycznych (z wyjątkiem butylskopolaminy w leczeniu bólu brzucha) i doustnych antybiotyków (z wyjątkiem trwającego do 7 dni leczenia stanów chorobowych niezwiązanych z limfocytowym zapaleniem jelita grubego).</p> <p>Interwencja kontrolna: mesalazyna w dawce 3 g raz dziennie (2 saszetki granulatu Salofalk® 1,5 g i 1 saszетка placebo Budenofalk® 9 mg w postaci granulatu); placebo (1 saszетка placebo Budenofalk® 9 mg w postaci granulatu i 2 saszetki placebo Salofalk® 1,5 g w postaci granulatu) rano przez 8 tygodni. Przestrzeganie leczenia badanego monitorowano na podstawie liczby saszetek podczas każdej wizyty badawczej.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna według kryteriów Hjortswang'a; ⊗ remisja histologiczna; ⊗ czas do remisji klinicznej; ⊗ średnią liczbę wodnistych lub stałych stolców na dzień oraz na tydzień; ⊗ średnią liczbę dni z wodnistym lub stałym stolcem tygodniowo; ⊗ ból brzucha; ⊗ jakość życia; ⊗ nawrót choroby; ⊗ remisja po leczeniu nawrotu; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: n/d.</p>			

*u chorych z wcześniejszym rozpoznaniem

7.6.3. Badanie Miehlke 2005a

Miehlke 2005a
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, długookresowe, otwarte.</p> <p>Przydział chorych do grupy: do włączenia do badania kwalifikowali się chorzy, którzy ukończyli randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie przeprowadzone od kwietnia 1999 r. do grudnia 2000 r. (publikacja Miehlke 2002). Do badania włączani byli chorzy, którzy uzyskali remisję kliniczną po leczeniu budezonidem (w etapie podwójnie zaślepionym lub w ramach leczenia otwartego po jego zakończeniu). Z chorymi kontaktowano się retrospektywnie (pocztą lub telefonicznie) w okresie od</p>

Miehlke 2005a

października 2001 r. do kwietnia 2004 r. Dane zbierano przy użyciu standardowych kwestionariuszy. Ponadto kontaktowano się z miejscowym lekarzem ogólnym i/lub gastroenterologiem w celu dalszego zebrania danych;

Opis utraty chorych z badania: utracono 1 (3,0%) z 33 chorych, którzy osiągnęli kliniczną remisję, z powodu zgonu*;

NICE: 7/8 (brak informacji o liczbie ośrodków);

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: AstraZeneca;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji 16 miesięcy (zakres: 7,5-29 mies.)

Analiza statystyczna: mediana okresu obserwacji, czas do wystąpienia nawrotu choroby oraz jego 95% przedział ufności zostały obliczone za pomocą estymacji funkcji przeżycia Kaplana-Meiera. Chorych porównywano z wykorzystaniem testu Breslowa pod względem ekspozycji na budezonid (etap podwójnie zaślepiony vs. etap otwarty badania). Ponadto zastosowano statystykę opisową.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊕ wiek 18-80 r.ż.;
- ⊕ histologicznie potwierdzone KZJG;
- ⊕ chorzy w remisie klinicznej po leczeniu BUD przez okres 6 tygodni (w etapie podwójnie zaślepionym lub w ramach leczenia otwartego po jego zakończeniu);

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana	
	BUD***	BUD****
Liczba chorych	13	20
Mężczyźni, n (%)	3 (23,1)	4 (20,0)
Wiek, mediana [lata]	62	59,5
Czas od wystąpienia biegunki do rozpoznania, mediana (zakres) [mies.]	6 (1; 60)	8 (1; 84)
Grubość pasma kolagenowego, mediana (zakres) [µm]	początek badania	40 (15; 95)
	koniec terapii budezonidem	25 (10; 60)
Ocena stanu zapalnego, mediana (zakres)	początek badania	2 (1; 3)
	koniec terapii budezonidem	1 (1; 3)
Liczba dni do remisji klinicznej (mediana)	7,5	10

INTERWENCJA

Interwencja badana: wszyscy chorzy włączeni do badania przed jego rozpoczęciem stosowali budezonid w dawce 9 mg (trzy kapsułki po 3 mg o kontrolowanym uwalnianiu) przez 6 tygodni;

W odniesieniu do 16 (80%) z 20 chorych, u których wystąpił nawrót dostępne dane dotyczące leczenia nawrotu, w tym:

- ⊕ 13 chorych leczonych było BUD w dawkach 3-9 mg ustalonych przez miejscowego lekarza ogólnego/gastroenterologa w zależności od nasilenia objawów;

<i>Miehlke 2005a</i>
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ po jednym chorym sortowało salicylanu bizmutu, mesalazynę i leki przeciwbiegunkowe. <p>Leczenie wspomagające: b/d;</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ trwała remisja; ⊗ nawrót choroby; ⊗ czas do wystąpienia nawrotu choroby; ⊗ objawy choroby podczas nawrotu; ⊗ remisja po leczeniu nawrotu; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki badania histopatologicznego dostępne dla pojedynczych chorych.

*chory zmarł 4 miesiące po zaprzestaniu leczenia z powodu zatorowości płucnej niezwiązanej z leczeniem KZJG, co potwierdził miejscowy lekarz

**charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych z remisją kliniczną na początku badania, tj. pod koniec leczenia budezonidem

*** chorzy, którzy stosowali BUD w indukcji remisji w ramach otwartego leczenia po zakończeniu etapu podwójnie zaślepiętego badania głównego

****chorzy, którzy stosowali BUD w indukcji remisji w fazie podwójnie zaślepiętej badania głównego

7.6.4. Badanie Loreau 2019

<i>Loreau 2019</i>
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne (rejestr), retrospektywne, przekrojowe, opisowe;</p> <p>Przydział chorych do grupy: uwzględniono wszystkich chorych z nowym rozpoznaniem MZJG we francuskim departamencie Sommy w okresie od 1 stycznia 2005 r. do 31 grudnia 2007 r. Nowe rozpoznania zgłaszane były przez 4 oddziały patologii z tego regionu. Rozpoznanie potwierdzał zespół składający się z 4 specjalistów patologii, który w sposób zaślepiiony potwierdzał wyniki badania histologicznego. Uwzględniono tylko chorych mieszkających w rejonie Sommy w momencie rozpoznania;</p> <p>Z uwagi na kryterium interwencji oraz komparatora, w analizie uwzględniono dane wyłącznie z ramion BUD i MES.</p> <p>Skala NOS (kohortowe): Dobór próby: ***; Porównywalność: *; Punkt końcowy: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: badanie retrospektywne analizujące rekordy medyczne; podczas okresu obserwacji zmarło 25 (19,2%) chorych, zgony nie były związane z MZJG;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: brak;</p> <p>Liczba ośrodków: dane pochodzące od 27 gastroenterologów z departamentu Somma we Francji;</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji 9,5 (IQR: 7,69-10,6), dane z okresu obserwacji zebrano retrospektywnie do 28 lutego 2017 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: statystyka opisowa, zmienne ilościowe wyrażono jako medianę oraz rozstęp międzykwartylowy (IQR), zmienne jakościowe jako liczbę bezwzględną oraz procenty.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z nowym rozpoznaniem MC z departamentu Sommy; ⊗ rozpoznanie zgodne z międzynarodowymi definicjami:

Loreau 2019					
<ul style="list-style-type: none"> • KZJG: obecność pogrubienia podnabłonkowego pasma kolagenu (>10 µm) związanego ze zmienną limfocytozą śród nabłonkową; • LZJG: >20 wewnątrz nabłonkowych limfocytów na 100 powierzchniowych komórek nabłonka; <p>⊕ uwzględniono tylko chorych mieszkających na obszarze Sommy w momencie rozpoznania.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>⊕ b/d.</p>					
Dane demograficzne					
Parametr	MZJG	KZJG	LZJG		
Liczba chorych	130	87	43		
Mężczyźni, n (%)	29 (22,3)	17 (19,5)	12 (27,9)		
Wiek, mediana (IQR) [lata]	63 (49,5; 75)	70 (61; 77)	48 (40; 61)		
Opóźnienie diagnostyczne, mediana (IQR) [tyg.]	8 (4; 14,5)	8 (4; 12,75)	8 (4; 15)		
Obraz kliniczny w momencie rozpoznania	Liczba stolców/dobę, mediana (IQR)	5 (3; 6)	5 (3; 6,5)	5 (4; 6)	
	Utrata masy ciała, n (%)	36 (31,9)/N=113	20 (26,7)/N=75	16 (42,1)/N=38	
	Utrata masy ciała, mediana (IQR) [kg]	5 (3,75; 7,25)	4,5 (3; 7)	5 (4; 10)	
	BMI, mediana (IQR) [kg/m ²]	24,4 (21,8; 27,9)	24,8 (22,0; 27,9)	23,6 (21,2; 26,4)	
Palenie tytoniu w momencie rozpoznania, n (%)		31 (23,8)	14 (16,1)	17 (39,5)	
Leki zwiększające ryzyko MC, n (%)	Ogółem	85 (65,4)	58 (66,7)	27 (62,8)	
	Inhibitory pompy protonowej	34 (26,2)	29 (33,3)	5 (11,6)	
	Flebotoniki	26 (20,0)	16 (18,4)	10 (23,3)	
	Statyny	22 (16,9)	18 (20,7)*	4 (9,3)	
	Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	20 (15,4)	11 (12,6)	9 (20,9)	
	Aspiryna	18 (13,8)	15 (17,2)	3 (7,0)	
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	7 (5,4)	6 (6,9)	1 (2,3)	
	Lewodopa	4 (3,1)	3 (3,4)	1 (2,3)	
	Akarboza	2 (1,5)	1 (1,1)	1 (2,3)	
	Karbamazepina	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (2,3)	
Substancje niezmydlające się z awokado/soi	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (2,3)		

<i>Loreau 2019</i>
INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: budezonid stosowało 74 (56,9%) ze 130 chorych</p> <p>Chorzy stosowali następujące leki: 31 (23,8%) chorych kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA), kortykosteroidy ogólnoustrojowe, leki immunosupresyjne, leki przeciwbiegunkowe, leki przeciwwydzielnicze, cholestyraminę, antybiotyki, probiotyki. Ponadto u niektórych chorych nie zastosowano leczenia lub jedynie odstawiono leki związane z zaostrzeniem objawów MZJG.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ remisja kliniczna; ⊕ nawrót choroby; ⊕ steroidozależność; ⊕ steroidooporność; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: n/d.</p>

*w publikacji podano odsetek 39,1, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.6.5. Badanie *Gentile 2013*

<i>Gentile 2013</i>
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne (rejestr), przekrojowe, retrospektywne, kohortowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: mieszkańcy Olmsted County w stanie Minnesota, u których rozpoznano KZJG lub LZJG od 1 stycznia 1985 r. do 31 grudnia 2010 r., dane pochodziły z Rochester Epidemiology Project. Do badania włączono chorych leczonych kortykosteroidami (budezonidem lub prednizonem);</p> <p>Z uwagi na kryterium interwencji oraz komparatora, w analizie uwzględniono dane wyłącznie z ramienia BUD.</p> <p>Skala NOS (kohortowe): Dobór próby: ***; Porównywalność: *; Punkt końcowy: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 6 (7,5%) z 80 włączonych chorych z powodu utraty z okresu obserwacji;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIC;</p> <p>Sponsor: Rochester Epidemiology Project;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji 4 lata (zakres: 0,2-14); 1 stycznia 1985 r. do 31 grudnia 2010 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: Różnice w odpowiedzi na leczenie po 8 tygodniach porównano za pomocą analizy χ^2. Do porównania czasu do nawrotu u chorych leczonych prednizonem z leczonymi budezonidem zastosowano analizę proporcjonalnego ryzyka Coxa.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊕ obecność biegunki (>3 luźne stolce w ciągu 24 godzin); ⊕ prawidłowy wygląd okrężnicy w badaniu endoskopowym; ⊕ KZJG lub LZJG potwierdzone w badaniu histopatologicznym; ⊕ chorzy z rozpoznaniem MZJG leczeni kortykosteroidami (budezonidem lub prednizonem); <p>Kryteria wykluczenia:</p>

Gentile 2013		
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ brak biegunki; ⊕ biegunka o innej etiologii, np. infekcyjna lub wywołana przez chorobę zapalną jelit; ⊕ brak potwierdzenia MZJG w wynikach biopsji. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Budezonid	Prednizon
Liczba chorych	63	17
Mężczyźni, n (%)	12 (19,0)	5 (29,4)
Wiek w momencie rozpoznania, mediana (zakres) [lata]	63,4 (30,8; 91,0)	64,2 (18,3; 94,8)
Chorzy z KZJG, n (%)	30 (47,6)	10 (58,8)
Chorzy z LZJG, n (%)	33 (52,4)	7 (41,2)
Wypróżnienia, n (%)	3-6/dobę	40 (63,5)
	7-9/dobę	8 (12,7)
	≥10/dobę	15 (23,8)
Nagle parcie na stolec, n (%)	32 (50,8)*	13 (76,5)
Wodnista konsystencja stolca, n (%)	40 (63,5)	13 (76,5)
Luźna konsystencja stolca, n (%)	21 (33,3)	4 (23,5)
Obecność nocnych wypróżnień, n (%)	17 (27,0)	10 (58,8)
INTERWENCJA		
<p>Przed rozpoczęciem stosowania kortykosteroidów u chorych wystąpiło niepowodzenie stosowania wcześniejszej terapii, w tym loperamidu, salicylanu bizmutu, mesalazyny, difenoksydanu/atropiny, nasion babki płesznik, błonnika i cholestyraminy.</p> <p>Interwencja badana: mediana (zakres) początkowej dobowej dawki budezonidu wynosiła 9 mg (6; 9 mg).</p> <p>Interwencja kontrolna: mediana (zakres) początkowej dawki prednizonu wynosiła 25 mg (7; 40 mg) na dobę.</p> <p>Z uwagi na kryterium interwencji w analizie nie uwzględniano danych dotyczących leczenia podtrzymującego.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź kliniczna; ⊕ nawrót choroby. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: n/d.</p>		

*w publikacji podano odsetek 50,1, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 35.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Abdo 2003a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Abdo A.A., Urbanski S.J., Beck P.L., <i>Lymphocytic and collagenous colitis: the emerging entity of microscopic colitis. An update on pathophysiology, diagnosis and management</i> , Canadian journal of gastroenterology, 17, 2003
<i>Abdo 2003b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Abdo A.A., Beck P., <i>Diagnosis and management of microscopic colitis</i> , Canadian family physician, 49(11): 1473-1478, 2003
<i>Baert 2002</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem było PLC.	Baert F., Schmit A., D'Haens G. i in., <i>Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up</i> . <i>Gastroenterology</i> , 122(1), 20-25, 2002
<i>Bajor 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki.	Bajor A., Kilander A., Gälman C. i in., <i>Budesonide treatment is associated with increased bile acid absorption in collagenous colitis</i> , <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> , 24(11-12): 1643-1649, 2006
<i>Bjørnbak 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczyło epidemiologii wstępowania MZJG.	Bjørnbak C., Engel P.J.H., Nielsen P.L. i in., <i>Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups</i> . <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> , 34(10): 1225-1234, 2011
<i>Bonderup 2003</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem było PLC.	Bonderup O.K., Hansen J.B., Birket-Smith L. i in., <i>Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis</i> , <i>Gut</i> , 52(2), 248-251, 2003
<i>Bonderup 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki dla 8 chorych leczonych BUD.	Bonderup O. K., Hansen J. B., Madsen P. i in., <i>Budesonide treatment and expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in colonic mucosa in collagenous colitis</i> , <i>European journal of gastroenterology & hepatology</i> , 18(10), 1095-1099, 2006

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bonderup 2009</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem było PLC. BUD stosowany był w leczeniu podtrzymującym.	Bonderup O. K., Hansen J. B., Teglbjærg P. S. i in., <i>Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i> , Gut, 58(1), 68-72, 2009
<i>Bouma 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Bouma G., Münch A., <i>Microscopic colitis</i> . Digestive Diseases, 33(2): 208-214, 2015
<i>Brown 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Brown, W. R., Tayal, S., <i>Microscopic colitis. A review</i> , Journal of digestive diseases, 14(6), 277-281, 2013
<i>Chande 2002</i>	Niewłaściwa metodyka	Jest dostępna aktualniejsza wersja przeglądu <i>Chande 2017</i> .	Chande N., McDonald J.W., MacDonald J.K., <i>Interventions for treating collagenous colitis (Review)</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews, 2: 1-16, 2003
<i>Chande 2003</i>	Niewłaściwa metodyka	Jest dostępna aktualniejsza wersja przeglądu <i>Chande 2017</i> .	Chande N., McDonald J.W., MacDonald J.K., <i>Interventions for treating collagenous colitis (Review)</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews, 2: 1-16, 2003
<i>Chande 2004</i>	Niewłaściwa metodyka	Jest dostępna aktualniejsza wersja przeglądu <i>Chande 2017</i> .	Chande N., McDonald J.W., MacDonald J.K., <i>Interventions for treating collagenous colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group systematic review of randomized trials</i> , American Journal of Gastroenterology, 99(12), 2459-2465, 2004
<i>Chande 2005</i>	Niewłaściwa metodyka	Jest dostępna aktualniejsza wersja przeglądu <i>Chande 2017</i> .	Chande N., McDonald J.W., MacDonald J.K., <i>Interventions for treating collagenous colitis (Review)</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews, 2: 1-20, 2005
<i>Chande 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Jest dostępna aktualniejsza wersja przeglądu <i>Chande 2017</i> .	Chande N., McDonald J.W., MacDonald J.K., <i>Interventions for treating collagenous colitis (Review)</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews, 2: 1-21, 2006
<i>Chande 2008a</i>	Niewłaściwa metodyka	Jest dostępna aktualniejsza wersja przeglądu <i>Chande 2017</i> .	Chande N., McDonald J.W., MacDonald J.K., <i>Interventions for treating collagenous colitis (Review)</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews, 2: 1-22, 2008
<i>Chande 2008b</i>	Niewłaściwa metodyka	Jest dostępna aktualniejsza wersja przeglądu <i>Chande 2017</i> .	Chande N., McDonald J.W., MacDonald J.K., <i>Interventions for treating collagenous colitis (Review)</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews, 2: 1-35, 2008
<i>Chande 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Jest dostępna aktualniejsza wersja przeglądu <i>Chande 2017</i> .	Chande, N., MacDonald, J.K., McDonald, J.W., <i>Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>randomized trials</i> , American Journal of Gastroenterology, 104(1), 235-241, 2009
<i>Chopra 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych na ChLC, MZJG, WZJG, celiakię oraz zapalenie zbiornika jelitowego.	Chopra A., Pardi D.S., Loftus Jr, E.V., i in., <i>Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease: the first year of experience in clinical practice</i> , Inflammatory bowel diseases, 12(1), 29-32, 2006
<i>Clara 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Clara A.P.H.S., Magnago F.D., Ferreira J.N. i in., <i>Microscopic colitis: A literature review</i> , Revista da Associação Médica Brasileira, 62(9), 895-900, 2016
<i>Corte 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza retrospektywna chorych na MZJG stosujących beklometazon.	Corte T.D., Janssens E., D'Hondt A. i in., <i>Beclomethasone dipropionate in microscopic colitis: Results of an exploratory open-label multicentre study (COLCO)</i> , United European gastroenterology journal, 7(9): 1183-1188, 2019
<i>Cotter 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cotter T.G., Pardi D.S., <i>Current approach to the evaluation and management of microscopic colitis</i> , Current gastroenterology reports, 19(2), 8, 2017
<i>Daferera 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza retrospektywna chorych na MZJG przyjmujących any-TNF alfa.	Daferera N., Hjortswang H., Ignatova S. i in., <i>Single-centre experience with anti-tumour necrosis factor treatment in budesonide-refractory microscopic colitis patients</i> , United European gastroenterology journal, 7(9): 1234-1240, 2019
<i>Delarive 1998</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 5 chorych leczonych BUD.	Delarive J., Saraga E., Dorta G. i in., <i>Budesonide in the treatment of collagenous colitis</i> , Digestion, 59(4): 364-366, 1998
<i>Drug 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opinia eksperta.	Drug V.L., Antoniu S.A. i in., <i>Efficacy of budesonide in collagenous colitis: Evaluation of: Miehlike S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis</i> , Gastroenterology, 146 (5): 1222-1230 e1222. Expert opinion on pharmacotherapy, 15(15): 2277-2279, 2014
<i>Farrukh 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Farrukh A., Mayberry J.F., <i>Microscopic colitis: a review</i> , Colorectal Disease, 16(12): 957-964, 2014
<i>Fernández-Bañares 2003</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 9 chorych leczonych BUD.	Fernandez-Banares F., Salas A., Esteve M. i in., <i>Collagenous and lymphocytic colitis: evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up</i> , The American journal of gastroenterology, 98(2): 340-347, 2003

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Fernandez-Bañares 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	BUD w leczeniu podtrzymującym, schemat niezgodny z ChPL.	Fernandez-Bañares F., Piqueras M., Guagnozzi D. i in., <i>Collagenous colitis: requirement for high-dose budesonide as maintenance treatment</i> , Digestive and Liver Disease, 49(9): 973-977, 2017
<i>Fumery 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie epidemiologiczne dotyczące MZJG.	Fumery M., Kohut M., Gower-Rousseau C. i in., <i>Incidence, clinical presentation, and associated factors of microscopic colitis in Northern France: a population-based study</i> , Digestive diseases and sciences, 62(6): 1571-1579, 2017
<i>Gross 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Przeгляд niesystematyczny.	Gross V., <i>Oral pH-modified release budesonide for treatment of inflammatory bowel disease, collagenous and lymphocytic colitis</i> , Expert Opinion on Pharmacotherapy, 9(7): 1257-1265, 2008
<i>Guagnozzi 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Guagnozzi D., Landolfi S., Vicario M., <i>Towards a new paradigm of microscopic colitis: incomplete and variant forms</i> , World journal of gastroenterology, 22(38): 8459, 2016
<i>Guslandi 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Guslandi M., <i>Microscopic colitis: a therapeutic challenge</i> , World Journal of Gastroenterology: WJG, 19(23), 3531, 2013
<i>Haidar 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przeгляд retrospektywny leczenia MZJG stosowanego w szpitalu w USA.	Haidar, A., Kaur, S., Jackson, N. i in., <i>Medical Treatment for Microscopic Colitis: A Community Hospital's Experience</i> , Gastroenterology Research, 10(6), 329, 2017
<i>Hughes 2019</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z martwiczym zapaleniem jelit.	Hughes, M.S., Molina, G.E., Chen, S.T., i in., <i>Budesonide treatment for microscopic colitis from immune checkpoint inhibitors</i> . Journal for immunotherapy of cancer, 7(1), 292, 2019
<i>Ianiro 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przeгляд niesystematyczny.	Ianiro, G., Cammarota, G., Valerio, L., i in., <i>Microscopic colitis</i> , World journal of gastroenterology: WJG, 18(43), 6206, 2012
<i>Lazenby 2005</i>	Niewłaściwa metodyka	Przeгляд niesystematyczny.	Lazenby, A. J., <i>Collagenous and lymphocytic colitis</i> . In <i>Seminars in diagnostic pathology</i> , WB Saunders, Vol. 22, No. 4, pp. 295-300, 2005
<i>Loftus 2003</i>	Niewłaściwa metodyka	Przeгляд niesystematyczny.	Loftus Jr, E.V. <i>Microscopic colitis: epidemiology and treatment</i> , The American journal of gastroenterology, 98(12), S31-S36, 2003
<i>Madisch 2005</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem było PLC. Ze względu na ocenę jakości życia badanie opisane zostało w dyskusji.	Madisch, A., Heymer, P., Voss, C., i in., <i>Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis</i> , International journal of colorectal disease, 20(4), 312-316, 2005

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Madisch 2008a</i>	Niewłaściwa metodyka	Opinia eksperta.	Madisch A., Morgner A., Stolte M. i in., <i>Investigational treatment options in microscopic colitis</i> , Expert Opin. Investig. Drugs, 17(12):1829-1837, 2008
<i>Madisch 2008b</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku niemieckim.	Madisch A., <i>Was Sie bei älteren Patienten besonders beachten müssen</i> , MMW-Fortschritte der Medizin, 150(46): 28-31, 2008
<i>Madisch 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku niemieckim.	Madisch A., <i>Weniger Budesonid nach kollagener Kolitis</i> , MMW-Fortschritte der Medizin, 157(14), 36-36, 2015
<i>Mahajan 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mahajan D., Goldblum J.R., Xiao S.Y., i in., <i>Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities</i> , Advances in anatomic pathology, 19(1), 28-38, 2012
<i>Peng 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku chińskim.	Peng C., Lv Y., Li Y., i in., <i>Efficacy and safety of budesonide for collagenous colitis: A meta-analysis</i> , Chinese Journal of Gastroenterology, 15 (8) (pp 478-482), 2010
<i>Marshall 1999</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Marshall J.K., Irvine E.J., <i>Lymphocytic and collagenous colitis: Medical management</i> , Current treatment options in gastroenterology, 2(2), 127-133, 1999
<i>Miehlke 2002</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem było PLC.	Miehlke S., Heymer P., Bethke B., i in., <i>Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial</i> , Gastroenterology, 123(4), 978-984, 2002
<i>Miehlke 2005b</i>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.	Miehlke S., Madisch A., Bethke B., Stolte M., <i>Time to remission with budesonide in collagenous colitis</i> , Alimentary pharmacology & therapeutics, 21(12), 1507-1508, 2005
<i>Miehlke 2008</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem było PLC. BUD stosowany był w leczeniu podtrzymującym.	Miehlke S., Madisch A., Bethke B., i in., <i>Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i> , Gastroenterology, 135(5), 1510-1516, 2008
<i>Miehlke 2009</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem było PLC.	Miehlke S., Madisch A., Karimi D., i in., <i>Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study</i> , Gastroenterology, 136(7), 2092-2100, 2009
<i>Miehlke 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc z czterech badań 4 RCT dotycząca czynników ryzyka nawrotu.	Miehlke S., Hansen J.B., Madisch A., i in., <i>Risk factors for symptom relapse in collagenous colitis after withdrawal of short-term budesonide therapy</i> , Inflammatory Bowel Diseases, 19(13), 2763-2767, 2013

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Miehlke 2018b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Miehlke S., Acosta M.B.D., Bouma G., i in., <i>Oral budesonide in gastrointestinal and liver disease: A practical guide for the clinician</i> , Journal of gastroenterology and hepatology, 33(9), 1574-1581, 2018
<i>Miehlke 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Miehlke S., Verhaegh B., Tontini G.E., i in., <i>Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management</i> , The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 4(4), 305-314, 2019
<i>Münch 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczyło oceny bariery śluzówki jelit w przenikaniu niepatogennych bakterii u chorych na KZJG.	Münch A., Söderholm J.D., Öst, Å., i in., <i>Increased transmucosal uptake of E. coli K12 in collagenous colitis persists after budesonide treatment</i> , American Journal of Gastroenterology, 104(3): 679-685, 2009
<i>Münch 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Münch A., Aust D., Bohr J., i in., <i>Microscopic colitis: current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group</i> , Journal of Crohn's and Colitis, 6(9), 932-945, 2012
<i>Münch 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyli chorzy nietolerujący BUD stosujący AZA lub MP.	Münch A., Fernandez-Banares F., Munck L.K., <i>Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis</i> , Alimentary pharmacology & therapeutics, 37(8), 795-798, 2013
<i>Münch 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Münch A., Langner C., <i>Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology, 13(2), 228-236, 2015
<i>Münch 2016a</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem było PLC. BUD stosowany był w leczeniu podtrzymującym.	Münch A., Bohr J., Miehlke S., i in., <i>Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial</i> , Gut, 65(1), 47-56, 2016
<i>Münch 2016b</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc z 2 badań RCT.	Münch A., Tysk C., Bohr J., i in., <i>Smoking status influences clinical outcome in collagenous colitis</i> , Journal of Crohn's and Colitis, 10(4), 449-454, 2016
<i>Münch 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Münch A., Sanders D.S., Molloy-Bland M., Hungin A.P.S., <i>Undiagnosed microscopic colitis: a hidden cause of chronic diarrhoea and a frequently missed treatment opportunity</i> , Frontline Gastroenterology, 11(3), 228-234, 2020
<i>Munck 2003</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano skuteczność prednizolonu z PLC.	Munck L.K., Kjeldsen J., Philipsen E., <i>Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study</i> , Scandinavian journal of gastroenterology, 38(6), 606-610, 2003

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Naija 2012	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku francuskim.	Naija, N., Mohsni, B., Belkahla, N., i in., <i>Prise en charge des colïtes microscopiques</i> , Journal Africain d'Hépatogastroentérologie, 6(4), 306-311, 2012
Nguyen 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Nguyen G.C., Smalley W.E., Swaroop Vege S., Carrasco Labra A., <i>American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of microscopic colitis</i> , 2016
Nyhlin 2006	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Nyhlin N., Bohr J., Eriksson S., Tysk C., <i>Systematic review: microscopic colitis</i> , Alimentary pharmacology & therapeutics, 23(11), 1525-1534, 2006
Nyhlin 2008	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Nyhlin N., Bohr J., Eriksson S., Tysk C., <i>Microscopic colitis: a common and an easily overlooked cause of chronic diarrhoea</i> , European journal of internal medicine, 19(3), 181-186, 2008
Olesen 2004	Niewłaściwa metodyka	Przegląd retrospektywny leczenia MZJG stosowanego w populacji szwedzkiej.	Olesen M., Eriksson S., Bohr J., i in., <i>Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients</i> , Gut, 53(4), 536-541, 2004
O'Toole 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd retrospektywny leczenia MZJG w stosowanym w populacji irlandzkiej.	O'Toole A., Coss A., Holleran G., i in., <i>Microscopic colitis: clinical characteristics, treatment and outcomes in an Irish population</i> , International journal of colorectal disease, 29(7), 799-803, 2014
O'Toole 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	O'Toole A., <i>Optimal management of collagenous colitis: a review</i> , Clinical and experimental gastroenterology, 9, 31, 2016
Pardi 2009	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Pardi D.S., <i>After budesonide, what next for collagenous colitis?</i> , Gut, 58(1), 3-4, 2009
Pardi 2010	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Pardi D.S., Mielkhe S., <i>Microscopic Colitis</i> , Gastroenterology Mayerle J, Tilg H (eds): <i>Clinical Update on Inflammatory Disorders of the Gastrointestinal Tract</i> , Front Gastrointest Res. Basel, Karger, vol 26, pp 135-145, 2010
Pardi 2011	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Pardi D.S., Kelly C.P., <i>Microscopic colitis</i> , Gastroenterology, 140(4), 1155-1165, 2011
Pardi 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Pardi D.S., <i>Microscopic colitis</i> , Clinics in geriatric medicine, 30(1), 55-65, 2014
Pardi 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Pardi D.S., <i>Diagnosis and management of microscopic colitis</i> , American Journal of Gastroenterology, 112(1), 78-85, 2017

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Parkes 2007</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Parkes M., <i>Microscopic colitis</i> , Medicine, 35(5), 290-291, 2007
<i>Plaza 2000</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku hiszpańskim.	Plaza J.M., Grande L.G., Hoz F.G., i in., <i>Colitis colágena: una entidad con diversas opciones terapéuticas</i> , Revista Clínica Española, 200(11), 602-604, 2000
<i>Rasmussen 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Rasmussen M.A., Munck, L.K., <i>Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease-microscopic colitis?</i> , Alimentary pharmacology & therapeutics, 36(2), 79-90, 2012
<i>Reilev 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywne badanie rejestrowe, porównanie chorych na MZJG stosujących BUD i chorych nie leczonych BUD pod kątem ryzyka wystąpienia osteoporozy.	Reilev M., Hallas J., Thomsen Ernst M., i in., <i>Long-term oral budesonide treatment and risk of osteoporotic fractures in patients with microscopic colitis</i> , Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 51(6), 644-651, 2020
<i>Simondi 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywne badanie kohortowe. Wyniki przedstawione łącznie dla chorych stosujących budezonid i beklometazon.	Simondi D., Pellicano R., Reggiani S., i in., <i>A retrospective study on a cohort of patients with lymphocytic colitis</i> , Revista Espanola de Enfermedades Digestivas, 102(6), 381, 2010
<i>Stoicescu 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Stoicescu, A., Becheanu, G., Dumbrava, M., i in., <i>Microscopic colitis—a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome</i> , Maedica, 7(1), 3, 2012
<i>Stroehlein 2004</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Stroehlein J.R., <i>Microscopic colitis</i> , Current opinion in gastroenterology, 20(1), 27-31, 2004
<i>Stroehlein 2007</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Stroehlein J.R., <i>Microscopic colitis</i> , Current Treatment Options in Gastroenterology, 10(3), 231-236, 2007
<i>Tagkalidis 2002</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tagkalidis P., Bhathal P., Gibson P., <i>Microscopic colitis</i> , Journal of gastroenterology and hepatology, 17(3), 236-248, 2002
<i>Tangri 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tangri V., Chande N., <i>Microscopic colitis: an update</i> , Journal of clinical gastroenterology, 43(4), 293-296, 2009
<i>Tangri 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tangri V., Chande N., <i>Use of budesonide in the treatment of microscopic colitis</i> , Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association, 16(3), 236, 2010
<i>Temmerman 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Temmerman F., Baert F., <i>Collagenous and lymphocytic colitis: systematic review and update of the literature</i> , Digestive Diseases, 27(Suppl. 1), 137-145, 2009

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Townsend 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Townsend T., Campbell F., O'Toole P. i in., <i>Microscopic colitis: diagnosis and management</i> , Frontline gastroenterology, 10(4): 388-393, 2019
Tysk 2008	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tysk C., Bohr J., Nyhlin N. i in., <i>Diagnosis and management of microscopic colitis</i> , World Journal of Gastroenterology: WJG, 14(48): 7280, 2008
Tysk 2009	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tysk C., <i>Remission of lymphocytic colitis with budesonide</i> , Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 6(9): 506-507, 2009
Tysk 2011	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tysk C., Wickbom A., Nyhlin N., i in., <i>Recent advances in diagnosis and treatment of microscopic colitis</i> , Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology, 24(4): 253, 2011
Walter 2010	Niewłaściwa populacja	Grupę kontrolną stanowią populacja osób zdrowych.	Walter S.A., Münch A., Öst, Å., i in., <i>Anorectal function in patients with collagenous colitis in active and clinically quiescent phase, in comparison with healthy controls</i> , Neurogastroenterology & Motility, 22(5): 534-e118, 2010
Weimers 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym analizowano zależność między stopniem ciężkości choroby a ryzykiem zgonu. Wyniki badania zostały opisane w dyskusji.	Weimers P., Vedel Ankersen D., Lophaven S. i in., <i>Disease activity patterns, mortality and colorectal cancer risk in microscopic colitis: a Danish nationwide cohort study, 2001 to 2016</i> , Journal of Crohn's & colitis, 2020

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 36.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 37.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 38.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		

Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 39.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 40.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)

1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 41.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	d) nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	b) z innego środowiska (z innej populacji)	
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	b) ustrukturyzowany wywiad	*
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	d) nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	
Porównywalność		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	* (max. ***)
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 42.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 43.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją

Tabela 45.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 46.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ⊗ metodyki badań 	Tak, rozdział 3 (3.6.2).
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1.
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.10 – 3.15.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6 (3.6.2).
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 7.2 i 7.3.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6 i 7.7.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.6.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.6.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.6.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.6.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.6.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.6.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.6.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.6.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.10 – 3.15.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.16.

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	17
Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	23
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	29
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Miehlke 2018</i> oraz <i>Miehlke 2014</i> wg zaleceń Cochrane	37
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	40
Tabela 6. Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie analizy badania <i>Miehlke 2014</i> oraz <i>Miehlke 2018</i>	45
Tabela 7. Czas do osiągnięcia remisji klinicznej na podstawie badań <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i>	46
Tabela 8. Zmiana w średniej liczbie dni z wodnistym i stałym stolcem względem wartości początkowej na podstawie badań <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i>	47
Tabela 9. Zmiana liczby wodnistych/stalych stolców względem wartości początkowej na podstawie badań <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i>	48
Tabela 10. Zmiana w liczbie dni z umiarkowanym do ciężkiego bólem brzucha względem wartości początkowej na podstawie badań <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i>	48
Tabela 11. Zmiana wyniku w skali SHS względem wartości początkowej na podstawie badania <i>Miehlke 2018</i>	49
Tabela 12. Odsetek chorych, u których wystąpił nawrót/ trwała remisja.....	51
Tabela 13. Czas do wystąpienia nawrotu klinicznego po zakończeniu leczenia BUD	51
Tabela 14. Częstość występowania stolca podczas nawrotu.....	52
Tabela 15. Występowanie bólu brzucha wraz z biegunką podczas nawrotu	52

Tabela 16. Odsetek chorych w remisji po zastosowaniu BUD w leczeniu nawrotu	53
Tabela 17. Zmiana w liczbie wodnistych stolców po leczeniu nawrotu BUD względem wartości początkowej.....	53
Tabela 18. Odsetek chorych, u których wystąpił nawrót/ trwała remisja.....	55
Tabela 19. Częstość występowania nawrotu po leczeniu BUD	55
Tabela 20. Czas do wystąpienia nawrotu klinicznego po zakończeniu leczenia BUD	56
Tabela 21. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie analizy badań <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i>	58
Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie analizy badań <i>Miehlke 2014</i> i <i>Miehlke 2018</i>	60
Tabela 23. Częstość występowania zgonów	64
Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych BUD podczas nawrotu choroby	65
Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Loreau 2019</i>	65
Tabela 26. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z lekiem Cortiment MMX® zgłaszanych w badaniach klinicznych.....	70
Tabela 27. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych budezonidem w odniesieniu do grupy terapeutycznej (leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, kortykosteroidy działające miejscowo, budezonid).....	70
Tabela 28. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych budezonidem.....	72
Tabela 29. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych budezonidem.....	73

Tabela 30. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla budezonidu w populacji docelowej.....	86
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane, Embase i Pubmed.....	89
Tabela 32. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	89
Tabela 33. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	91
Tabela 34. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	96
Tabela 35. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	110
Tabela 36. Kryteria Cook.....	119
Tabela 37. Skala AMSTAR 2.....	119
Tabela 38. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	120
Tabela 39. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	121
Tabela 40. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	121
Tabela 41. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	122
Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	123
Tabela 43. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	124
Tabela 44. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	125
Tabela 45. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	126
Tabela 46. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	126

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....20

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Cortiment MMX[®] (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2020
BSG 2018	Arasaradnam R.P., Brown S., Forbes A. i in., <i>Guidelines for the investigation of chronic diarrhea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition</i> , Gut 2018, 67: 1380–1399
ChPL Cortiment MMX [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortiment MMX [®] , https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=32921-c (data dostępu: 19.11.2020)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 20.10.2020)
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0</i> (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 05.12.2020)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Kamboj 2017	Kamboj A.K., Cotter T.G., Hicks S.B. i in., <i>Extended-release Multimatrix Budesonide for Microscopic Colitis</i> , Inflamm Bowel Dis. 2017, 23 (5): 21-22
Madisch 2005	Madisch A., Heymer P., Voss C. i in., <i>Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis</i> , Int J Colorectal Dis. 2005, 20 (4): 312-6
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 29.10.2020)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2007; 151: 264–269
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017;358:j4008
Shor 2019	Shor J., Churrango G., Hosseini N. i in., <i>Management of microscopic colitis: challenges and Solutions</i> , Clinical and Experimental Gastroenterology 2019, 12: 111-120

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Stoicescu 2012	Stoicescu A., Becheanu G., Dumbrava M. i in., <i>Microscopic Colitis – A Missed Diagnosis in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome</i> , A Journal of Clinical Medicine 2012, Volume 7, No.1
UEG 2020	Miehlke S., Guagnozzi D., Zabana Y. i in., <i>European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations</i> , United European Gastroenterology Journal 0 (0): 1–28
Ustawa o refundacji	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
Weimers 2020	Weimers P., Ankersen D.V., Lophaven S. i in., <i>Disease Activity Patterns, Mortality, and Colorectal Cancer Risk in Microscopic Colitis: A Danish Nationwide Cohort Study, 2001 to 2016</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2020, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijaa207
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 20.10.2020)
Badania włączone do analizy	
Chande 2017	Chande N., Al Yatama N., Bhanji T. i in., <i>Interventions for treating lymphocytic colitis (Review)</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2017;7(7):CD006096
Feyen 2004	Feyen B., Wall G.C., Finnerty E.P. i in., <i>Meta-analysis: budesonide treatment for collagenous colitis</i> , Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:745–749
Gentile 2013	Gentile N.M., Abdalla A.A., Khanna S. i in., <i>Outcomes of Patients With Microscopic Colitis Treated With Corticosteroids: A Population-Based Study</i> , Am J Gastroenterol 2013; 108:256–259
Kafil 2017	Kafil T.S., Nguyen T.M., Patton P.H. i in., <i>Interventions for treating collagenous colitis (Review)</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD003575
Loreau 2019	Loreau J., Duricova D., Gower-Rousseau C. i in., <i>Long-Term Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Cohort</i> , Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(9):e00071
Miehlke 2018	Miehlke S., Aust D., Mihaly E. i in., <i>Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis</i> , Gastroenterology. 2018;155(6):1795-1804.e3
Miehlke 2014	Miehlke S., Madisch A., Kupcinskis L. i in., <i>Budesonide is more effective than mesalazine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis</i> , Gastroenterology. 2014;146(5):1222-30.e1-2
Miehlke 2005a	Miehlke S., Madisch A., Voss C. i in., <i>Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(11-12):1115-9
Sebastian 2019	Sebastian S., Wilhelm A., Jessica L. i in., <i>Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis</i> , Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(8):919-927
Stewart 2011	Stewart M.J., Seow C.H., Storr M.A., <i>Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(10):881-90
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2020	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <i>Budesonide</i> , http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 12.11.2020)

Odwolanie	Opis bibliograficzny
ChPL Cortiment MMX [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortiment MMX [®] , https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=32921-c (data dostępu: 19.11.2020)
WHO UMC 2020	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, Cortiment MMX [®] , http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 12.11.2020)