



Budezonid (Jorveza[®]) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, październik 2021

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Ewopharma AG Sp. z o.o.
ul. Leszno 14
01-192 Warszawa
tel.: +48 (0) 22 620 11 71
faks: +48 (0) 22 620 24 02
info@ewopharma.pl

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy.....	12
2 Metodyka.....	13
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	13
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	13
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	15
2.4 Ocena jakości informacji.....	16
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	16
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	17
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	18
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych.....	18
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	18
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	20
3.1.3 Opracowania wtórne	22
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	24
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	26
3.4 Ocena jakości informacji.....	30
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	31
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	33
4.1 Analiza krótkoterminowej skuteczności.....	33
4.1.1 Skuteczność leczenia.....	33
4.1.2 Bezpieczeństwo terapii	38
4.2 Analiza indukcji remisji	39
4.2.1 Skuteczność leczenia.....	39
4.2.2 Jakość życia związana ze zdrowiem	49
4.2.3 Bezpieczeństwo terapii	54
4.3 Analiza podtrzymania remisji.....	56
4.3.1 Skuteczność leczenia.....	56
4.3.2 Jakość życia związana ze zdrowiem	68
4.3.3 Bezpieczeństwo terapii	68
5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa	72
5.1 Dane z otwartej fazy przedłużonej badania EOS-1	72
5.1.1 Skuteczność leczenia.....	72
5.1.2 Jakość życia związana ze zdrowiem	78
5.1.3 Bezpieczeństwo terapii	82

5.2	Dane z rejestrów zdarzeń niepożądanych	83
5.2.1	European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	83
5.2.2	VigiAccess	84
6	Analiza wyników efektywności praktycznej	86
7	Dyskusja i ograniczenia	87
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	87
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia	89
7.2.1	Ograniczenia analizy	89
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	89
7.3	Wyniki innych analiz	89
7.4	Siła dowodów	92
8	Wnioski	99
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	100	
Identyfikacja opracowań pierwotnych	100	
Identyfikacja badań efektywności praktycznej	101	
Identyfikacja opracowań wtórnych	103	
Aneks 2. Prace włączone do opracowania	105	
Badania pierwotne	105	
Badania efektywności praktycznej	106	
Opracowania wtórne	106	
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	107	
Badania pierwotne	107	
Badania efektywności praktycznej	109	
Opracowania wtórne	109	
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	111	
clinicaltrials.gov	111	
clinicaltrialsregister.eu	112	
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	113	
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	116	
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania	120	
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	121	
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań	124	
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego	125	
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2	128	
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych	134	
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	135	

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	136
Skuteczność leczenia - zmienne binarne	136
Skuteczność leczenia - zmienne ciągłe	139
Jakość życia.....	142
Bezpieczeństwo terapii.....	143
Aneks 15. Skale użyte do oceny skuteczności i jakości życia	148
EREFS	148
SHS	148
EEsAI-PRO	149
EoE-QoL-A	150
NRS	150
Spis rysunków.....	151
Spis tabel	152
Bibliografia	159

Wykaz skrótów i akronimów

AGA	Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (American Gastroenterological Association)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b. d.	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EoE	Eozynofilowe zapalenie przetyku (ang. <i>eosinophilic oesophagitis</i>)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i>)
FFED	Dieta eliminująca cztery grupy produktów spożywczych stanowiących najpowszechniejsze alergeny (ang. <i>four food elimination diet</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Choroba refluksowa przetyku, refluks żołądkowo-przetykowy (ang. <i>gastroesophageal reflux disease</i>)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IgE	Immunoglobuliny E
IL 13	Interleukina-13
IL 5	Interleukina-5
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
JTF	Wspólny Zespół Zadaniowy (Joint Task Force)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	Nie dotyczy
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTH	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)

NNTB	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
P	Poziom istotności statystycznej
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PPI	Inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i>)
PPI-REE	Zapalenie przetyku odpowiadające na inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SFED	Dieta eliminująca sześć grup produktów spożywczych stanowiących najpowszechniejsze alergeny (ang. <i>six food elimination diet</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
TNF-alfa	Czynnik martwicy guza - alfa (ang. <i>tumour necrosis factor - alpha</i>)
TSLP	Limfopoetyna zrębu grasicy (ang. <i>thymic stromal lymphopoietin</i>)
UEG	Zjednoczona Europejska Gastroenterologia (United European Gastroenterology)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (produkt leczniczy Jorveza®) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB 2 dla randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na różne założenia badań oraz różne horyzonty czasowe nie przeprowadzono metaanaliz. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 3 randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne dotyczące zastosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (badanie EOS-1 dotyczące indukcji remisji, badanie EOS-2 dotyczące podtrzymania remisji oraz badanie Miehle 2015 dotyczące krótkoterminowej efektywności leczenia). Dodatkowo zidentyfikowano fazę przedłużoną badania EOS-1, której wyniki przedstawiono w ramach poszerzonej analizy efektywności i bezpieczeństwa.

Wyniki analizy dowiodły istotnie statystycznie większej skuteczności budezonidu w odniesieniu do placebo oraz duże odsetki pacjentów osiągających lub podtrzymujących remisję, wykazujących poprawę kliniczną, histologiczną lub endoskopową. Wyniki w zakresie najważniejszych, kategoriowych zmiennych w zakresie efektywności przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczono kolorem zielonym.

Punkt końcowy	Rodzaj interwencji	OR		RD	
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehle 2015, horyzont: 2 tygodnie					
Remisja histologiczna (<16 eos/mm ² hpf)	BOT 1 mg BID	183,86 (8,84; 3824,03)	0,0008	84,21 (66,21; 102,21)	<0,0001
Remisja histologiczna (<65 eos/mm ² hpf)	BOT 1 mg BID	81,00 (4,20; 1561,60)	0,0036	68,42 (46,78; 90,06)	<0,0001
Poprawa endoskopowa	BOT 1 mg BID	7,84 (1,85; 33,23)	0,0052	47,37 (19,37; 75,37)	0,0009
Indukcja remisji, badanie EOS-1, Lucendo 2019, horyzont: 6 tygodni					
Remisja kliniczno-histologiczna	BOT 1 mg BID	79,82 (4,66; 1368,61)	0,0025	57,63 (44,31; 70,95)	<0,0001
Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <16/mm ² hpf)	BOT 1 mg BID	727,67 (37,87; 13982,64)	<0,0001	93,22 (85,13; 101,31)	<0,0001
Remisja kliniczna	BOT 1 mg BID	9,11 (2,81; 29,56)	0,0002	45,53 (27,79; 63,27)	<0,0001
Całkowite ustąpienie objawów	BOT 1 mg BID	5,69 (2,08; 15,52)	0,0007	40,27 (20,47; 60,06)	0,0001
Brak objawów w ocenie endoskopowej	BOT 1 mg BID	91,64 (5,34; 1573,03)	0,0018	61,02 (47,84; 74,19)	<0,0001
Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <48/mm ² hpf)	BOT 1 mg BID	952,43 (47,58; 19063,22)	<0,0001	94,92 (87,42; 102,41)	<0,0001

Punkt końcowy	Rodzaj interwencji	OR		RD	
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Głęboka histologiczna remisja	BOT 1 mg BID	485,62 (26,42; 8926,82)	<0,0001	89,83 (80,73; 98,93)	<0,0001
Podtrzymanie remisji, badanie EOS-2, Straumann 2020, horyzont: 48 tygodni					
Utrzymanie remisji	BOT 0,5 mg BID	60,19 (16,79; 215,75)	<0,0001	69,12 (57,55; 80,68)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	65,00 (18,05; 234,01)	<0,0001	70,59 (59,20; 81,98)	<0,0001
Nawrót histologiczny	BOT 0,5 mg BID	0,02 (0,01; 0,05)	<0,0001	-76,47 (-87,29; -65,65)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	0,01 (0,00; 0,04)	<0,0001	-79,41 (-89,63; -69,20)	<0,0001
Nawrót kliniczny, utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji	BOT 0,5 mg BID	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76)	<0,0001
Nawrót kliniczny	BOT 0,5 mg BID	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	186,11 (24,04; 1441,00)	<0,0001	72,06 (61,19; 82,93)	<0,0001
Utrzymanie remisji histologicznej (<16 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	BOT 0,5 mg BID	116,60 (25,53; 532,63)	<0,0001	75,00 (64,36; 85,64)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	171,00 (36,37; 803,88)	<0,0001	80,88 (71,25; 90,51)	<0,0001
Głęboka remisja histologiczna (0 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	BOT 0,5 mg BID	217,75 (27,96; 1695,76)	<0,0001	75,00 (64,52; 85,48)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	258,43 (32,93; 2028,05)	<0,0001	77,94 (67,91; 87,97)	<0,0001
Całkowita remisja endoskopowa (wszystkie oceny = 0)	BOT 0,5 mg BID	18,00 (5,89; 54,99)	<0,0001	47,06 (33,94; 60,17)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	21,52 (7,03; 65,86)	<0,0001	51,47 (38,45; 64,49)	<0,0001

Wykazano również istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów w grupach budezonidu w odniesieniu do placebo. Wyniki w zakresie najważniejszych zmiennych w zakresie wpływu na jakość życia przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczono kolorem zielonym.

Punkt końcowy	Rodzaj interwencji	Różnica efektu	
		MD (95% CI)	Wartość p
Indukcja remisji, badanie EOS-1, Lucendo 2019			
Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań	BOT 1 mg BID	0,30 (0,07; 0,53)	0,0140
Podtrzymanie remisji, badanie EOS-2, Straumann 2020			
Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań	BOT 0,5 mg BID	0,40 (0,21; 0,59)	0,0001
	BOT 1 mg BID	0,50 (0,30; 0,70)	<0,0001

Analiza wyników z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia wykazała korzystny profil budezonidu - większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i przemijający.

Punkt końcowy	badanie Miehlke 2015, 2 tyg.		badanie EOS-1, Lucendo 2019, 6 tyg.		badanie EOS-2, Straumann 2020, 48 tyg.		
	BOT 1 mg BID	PLA	BOT 1 mg BID	PLA	BOT 0,5 mg BID	BOT 1 mg BID	PLA
AE	4/19 (21,1%)	0/19 (0,0%)	37/59 (62,7%)	12/29 (41,4%)	57/68 (83,8%)	59/68 (86,8%)	61/68 (89,7%)
SAE	0/19 (0,0%)	0/19 (0,0%)	0/59 (0,0%)	0/29 (0,0%)	3/68 (4,4%)	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
TRAE	b.d.	b.d.	23/59 (39,0%)	1/29 (3,4%)	22/68 (32,4%)	22/68 (32,4%)	3/68 (4,4%)
AE diss	b.d.	b.d.	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	7/68 (10,3%)	8/68 (11,8%)	42/68 (61,8%)

Poniżej przedstawiono podsumowanie jakości dowodów zgodnie z oceną GRADE. Jakość dowodów oceniono wysoko - badania były dobrej jakości, niosły niskie ryzyko błędu systematycznego, a ich metodyka była poprawna.

Punkt końcowy	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Krótkoterminowa skuteczność (Miehlke 2015)					
Remisja histologiczna (<16 eos/mm ² hpf)	16/19 (84,2%)	0/19 (0,0%)	OR=183,86 (95% CI: 8,84; 3824,03); p=0,0008 RD=84,21 (95% CI: 66,21; 102,21); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Remisja histologiczna (<65 eos/mm ² hpf)	19/19 (100,0%)	6/19 (31,6%)	OR=81,00 (95% CI: 4,20; 1561,60); p=0,0036 RD=68,42 (95% CI: 46,78; 90,06); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Poprawa endoskopowa	14/19 (73,7%)	5/19 (26,3%)	OR=7,84 (95% CI: 1,85; 33,23); p=0,0052 RD=47,37 (95% CI: 19,37; 75,37); p=0,0009	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Indukcja remisji (EOS-1)					
Remisja kliniczno-histologiczna	34/59 (57,6%)	0/29 (0,0%)	OR=79,82 (95% CI: 4,66; 1368,61); p=0,0025 RD=57,63 (95% CI: 44,31; 70,95); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <16/mm ² hpf)	55/59 (93,2%)	0/29 (0,0%)	OR=727,67 (95% CI: 37,87; 13982,64); p<0,0001 RD=93,22 (95% CI: 85,13; 101,31); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Remisja kliniczna	35/59 (59,3%)	4/29 (13,8%)	OR=9,11 (95% CI: 2,81; 29,56); p=0,0002 RD=45,53 (95% CI: 27,79; 63,27); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Całkowite ustąpienie objawów	38/59 (64,4%)	7/29 (24,1%)	OR=5,69 (95% CI: 2,08; 15,52); p=0,0007 RD=40,27 (95% CI: 20,47; 60,06); p=0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Brak objawów w ocenie endoskopowej	36/59 (61,0%)	0/29 (0,0%)	OR=91,64 (95% CI: 5,34; 1573,03); p=0,0018 RD=61,02 (95% CI: 47,84; 74,19); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <48/mm ² hpf)	56/59 (94,9%)	0/29 (0,0%)	OR=952,43 (95% CI: 47,58; 19063,22); p<0,0001 RD=94,92 (95% CI: 87,42; 102,41); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Głęboka histologiczna remisja	53/59 (89,8%)	0/29 (0,0%)	OR=485,62 (95% CI: 26,42; 8926,82); p<0,0001 RD=89,83 (95% CI: 80,73; 98,93); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Podtrzymanie remisji (EOS-2) - BOT 0,5 mg BID					
Utrzymanie remisji	50/68 (73,5%)	3/68 (4,4%)	OR=60,19 (95% CI: 16,79; 215,75); p<0,0001 RD=69,12 (95% CI: 57,55; 80,68); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót histologiczny	9/68 (13,2%)	61/68 (89,7%)	OR=0,02 (95% CI: 0,01; 0,05); p<0,0001 RD=-76,47 (95% CI: -87,29; -65,65); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Punkt końcowy	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Nawrót kliniczny, utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	OR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,19); p<0,0001 RD=-50,00 (95% CI: -63,69; -36,31); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót kliniczny	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	OR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,19); p<0,0001 RD=-50,00 (95% CI: -63,69; -36,31); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Utrzymanie remisji histologicznej (<16 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	53/68 (77,9%)	2/68 (2,9%)	OR=116,60 (95% CI: 25,53; 532,63); p<0,0001 RD=75,00 (95% CI: 64,36; 85,64); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Głęboka remisja histologiczna (0 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	52/68 (76,5%)	1/68 (1,5%)	OR=217,75 (95% CI: 27,96; 1695,76); p<0,0001 RD=75,00 (95% CI: 64,52; 85,48); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Całkowita remisja endoskopowa (wszystkie oceny = 0)	36/68 (52,9%)	4/68 (5,9%)	OR=18,00 (95% CI: 5,89; 54,99); p<0,0001 RD=47,06 (95% CI: 33,94; 60,17); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Podtrzymanie remisji (EOS-2) - BOT 1 mg BID					
Utrzymanie remisji	51/68 (75,0%)	3/68 (4,4%)	OR=65,00 (95% CI: 18,05; 234,01); p<0,0001 RD=70,59 (95% CI: 59,20; 81,98); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót histologiczny	7/68 (10,3%)	61/68 (89,7%)	OR=0,01 (95% CI: 0,00; 0,04); p<0,0001 RD=-79,41 (95% CI: -89,63; -69,20); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót kliniczny, utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	OR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,15); p<0,0001 RD=-52,94 (95% CI: -66,12; -39,76); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót kliniczny	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	OR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,15); p<0,0001 RD=-52,94 (95% CI: -66,12; -39,76); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Utrzymanie remisji histologicznej (<16 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	57/68 (83,8%)	2/68 (2,9%)	OR=171,00 (95% CI: 36,37; 803,88); p<0,0001 RD=80,88 (95% CI: 71,25; 90,51); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Głęboka remisja histologiczna (0 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	54/68 (79,4%)	1/68 (1,5%)	OR=258,43 (95% CI: 32,93; 2028,05); p<0,0001 RD=77,94 (95% CI: 67,91; 87,97); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Całkowita remisja endoskopowa (wszystkie oceny = 0)	39/68 (57,4%)	4/68 (5,9%)	OR=21,52 (95% CI: 7,03; 65,86); p<0,0001 RD=51,47 (95% CI: 38,45; 64,49); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku. Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w porównaniu z placebo, a także znaczne odsetki pacjentów doświadczających oraz podtrzymujących remisję i wykazujących poprawę pod względem objawów i wyników endoskopowych. Pacjenci odnotowują także poprawę jakości życia mierzoną za pomocą zwalidowanych skal specyficznych dla analizowanej jednostki chorobowej. Profil bezpieczeństwa był korzystny - nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, a inne zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny i przemijający.

Budezonid jest dobrze przebadaną, skuteczną i bezpieczną substancją leczniczą, natomiast dotąd miał ograniczone zastosowanie w eozynofilowym zapaleniu przetyku - nie był zarejestrowany w tym wskazaniu, a dostępne na rynku preparaty, stosowane poza zarejestrowanym wskazaniem, nie miały postaci dostosowanej do optymalnej terapii eozynofilowego zapalenia przetyku. Preparat Jorveza ma postać umożliwiającą wygodną i optymalną aplikację odpowiedniej dawki leku w zmienione chorobowo miejsce i stanowi pierwszy lek zarejestrowany w tym wskazaniu, stanowiąc tym samym odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów objętych tym schorzeniem, znacznie upośledzającym jakość życia.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Jorveza) w leczeniu dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przetyku, tj. w zakresie zarejestrowanych wskazań na dzień złożenia wniosku. Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Jorveza].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z eozynofilowym zapaleniem przetyku (ang. <i>eosinophilic esophagitis</i> , EoE).
Interwencja (I)	Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (preparat Jorveza).
Komparatory (C)	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC), składające się z postępowania dietetycznego dopasowanego do konkretnego pacjenta oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej <i>off-label</i> .
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• remisja kliniczna i remisja zmian patologicznych (uzyskanie remisji oraz podtrzymanie);• wynik endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego;• ustąpienie objawów mierzone na numerycznej skali objawów;• liczba eozynofili w tkankach (mierzona jako liczba eozynofili w polu mikroskopowym o dużej mocy) w biopsji przetyku po leczeniu;• niewystąpienie niepowodzenia leczenia;• ocena jakości życia pacjenta. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• niepowodzenie leczenia;• jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane;• jakiegokolwiek działania niepożądane;• poważne zdarzenia niepożądane;• poważne działania niepożądane;• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none">• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none">• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 17.09.2021.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z eozynofilowym zapaleniem przełyku (ang. <i>eosinophilic esophagitis</i> , EoE).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Badania przeprowadzone w populacji pediatrycznej.
Interwencja	Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (preparat Jorveza) w dawkowaniu zgodnym z ChPL (indukcja: 2x1 mg/dobę; podtrzymanie remisji: 2x0,5 mg/dobę lub 2x1 mg/dobę w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta).	Budezonid w innej postaci niż tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Budezonid podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC), składające się z postępowania dietetycznego dopasowanego do konkretnego pacjenta oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej (PPI) <i>off-label</i> . Placebo.	Aktywne leczenie przy zastosowaniu farmakoterapii (inne rodzaje farmakoterapii niż PPI stosowane <i>off-label</i>).
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna i remisja zmian patologicznych; • wynik endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego; • ustąpienie objawów mierzone na numerycznej skali objawów; • liczba eozynofili w tkankach w biopsji przetyku po leczeniu; • niewystąpienie niepowodzenia leczenia; • ocena jakości życia pacjenta. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność kory nadnerczy mierzona za pomocą standardowego testu stymulacji kortyzolu; • niepowodzenie leczenia; • jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; • jakiegokolwiek działania niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane; • poważne działania niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanym metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przeglądu dokonano mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.	
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data, real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).</p> <p>Opisy przypadków.</p> <p>Prace pogładowe.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p>

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji,

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Ze względu na różne założenia i horyzonty czasowe uwzględnionych badań, danych z poszczególnych badań nie metaanalizowano.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Ze względu na różne założenia i horyzonty czasowe uwzględnionych badań, danych z poszczególnych badań nie metaanalizowano.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii budesonidem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 924 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 18 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 5 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 3 RCT dotyczące zastosowania budesonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w analizowanej populacji oraz 1 nierandomizowane badanie kliniczne (przedłużona otwarta faza jednego z badań RCT) włączone w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa budesonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej włączono badania:

- EOS-1 (Lucendo 2019) dotyczące indukcji remisji;
- EOS-2 (Straumann 2020) dotyczące podtrzymania remisji;
- Miehlke 2015 dotyczące krótkoterminowej efektywności.

A także dodatkowe badanie mające na celu umożliwienie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:

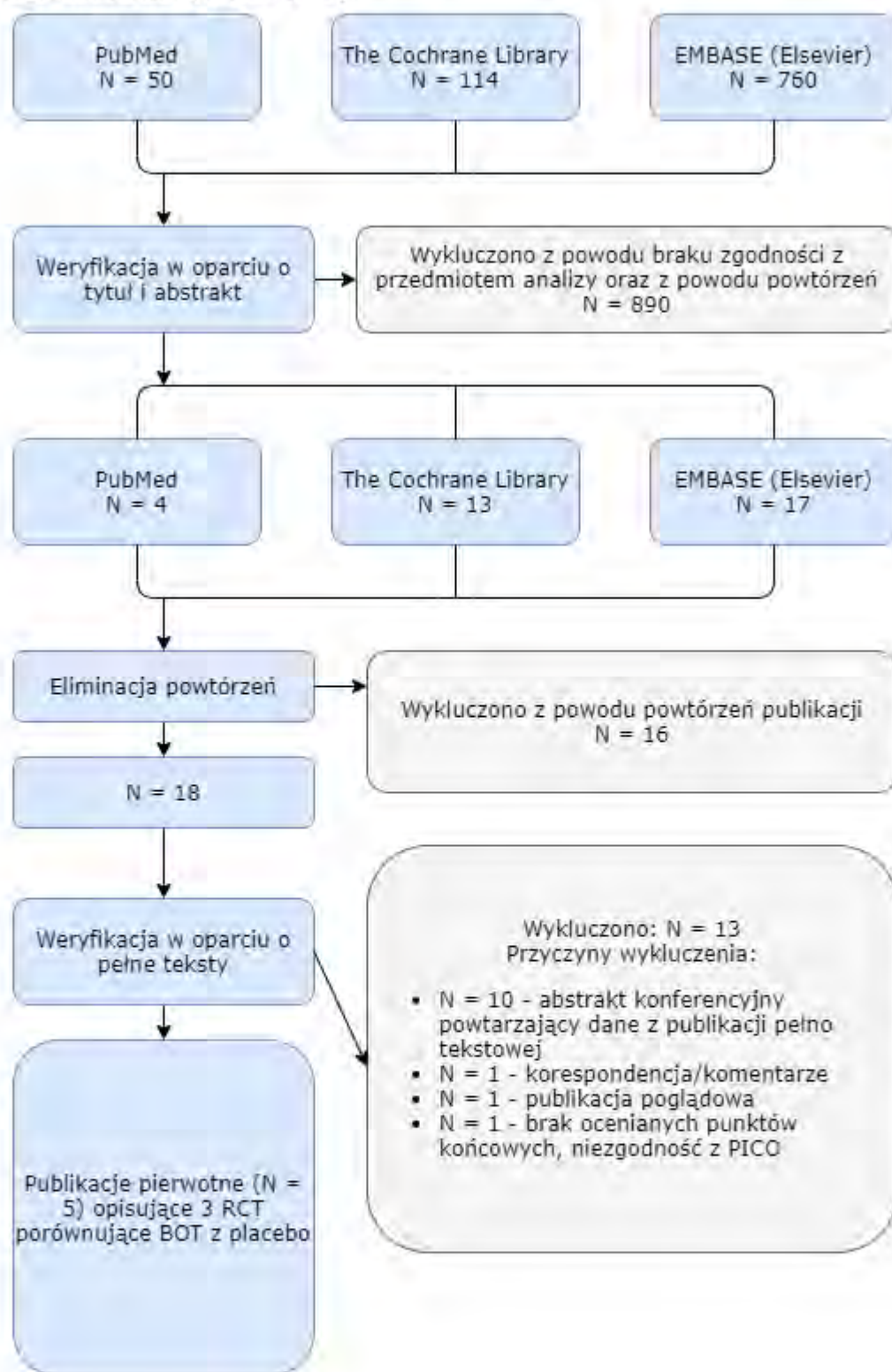
- otwarta faza przedłużona badania EOS-1.

Zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w analizie opisano w rozdziale 3.3.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D. i T.M.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 1034 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 2 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 1 pracę (ze względu na brak badań pełno tekstowych, zdecydowano się włączyć do analizy abstrakt konferencyjny), które opisywały 1 retrospektywne badanie dotyczące zastosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w analizowanej populacji.

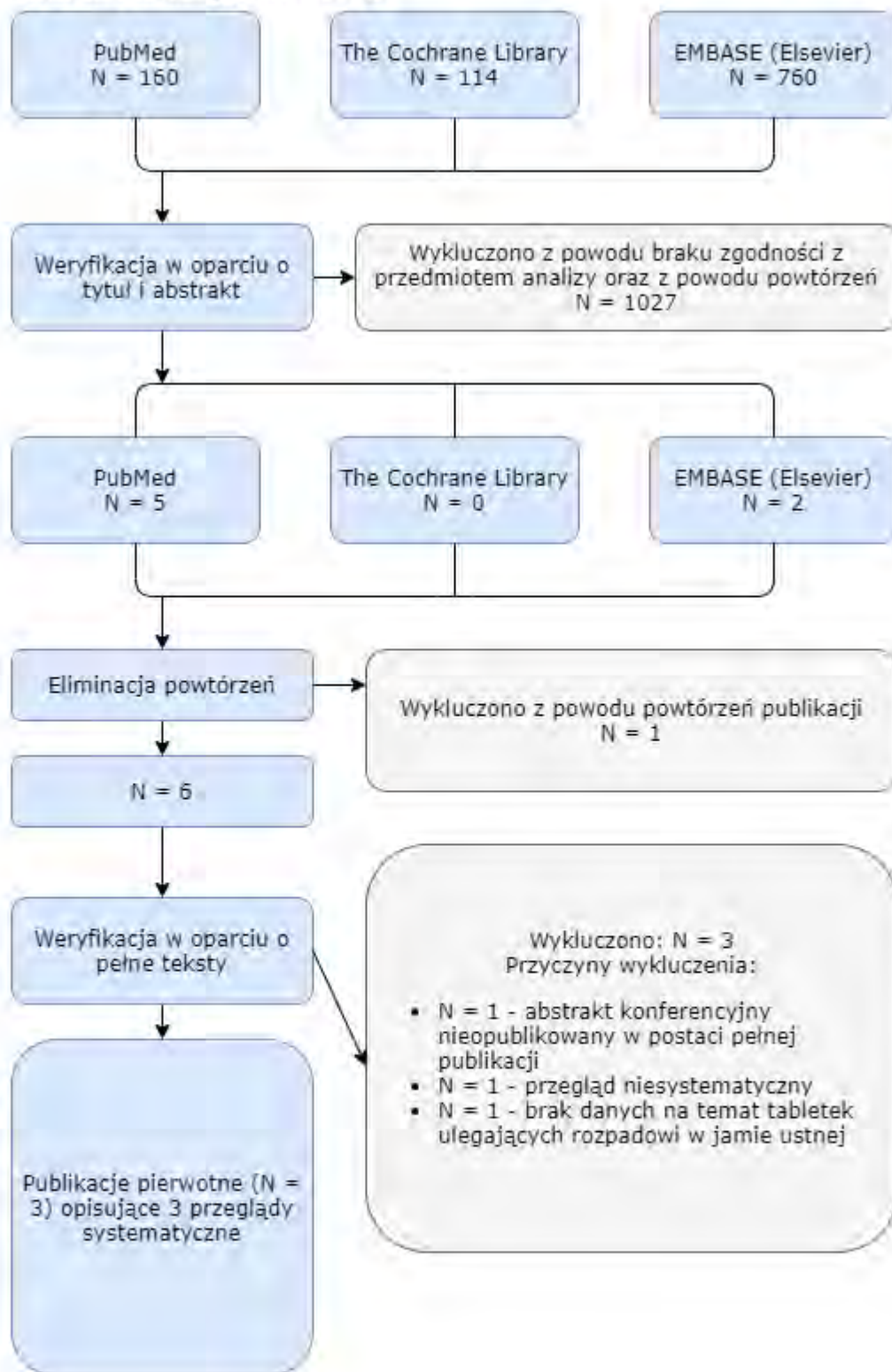
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej preparatu Jorveza włączono:

- badanie Lee 2020.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 1034 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 4 prace, które opisywały 4 przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w analizowanej populacji.

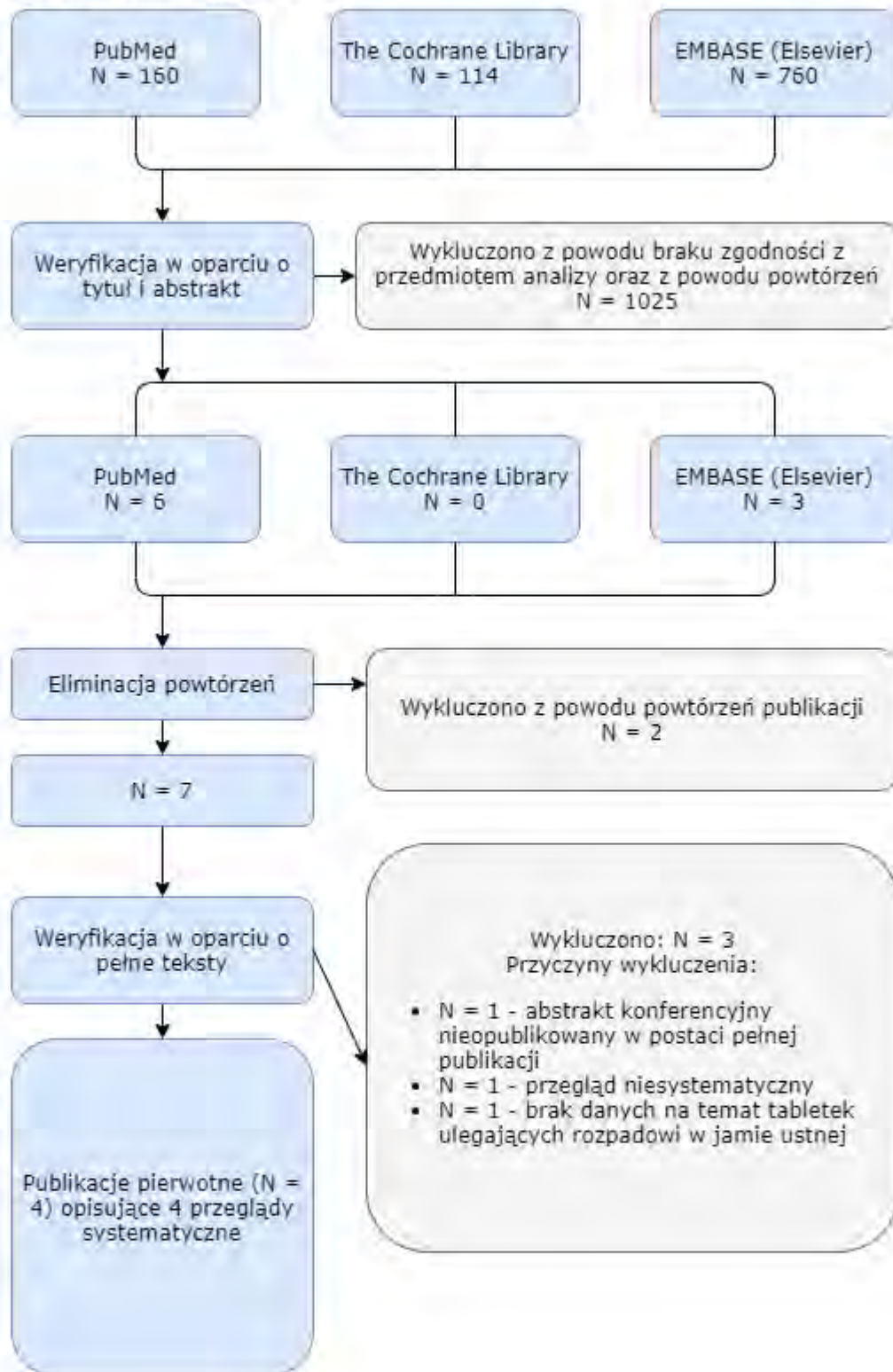
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono opracowania:

- de Heer 2021;
- Hao 2021;
- Rawla 2018;
- Rokkas 2021.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, które w pełni odpowiadałyby kryteriom włączenia do niniejszej analizy przedstawionym w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Aby przedstawić jakiegokolwiek dowody z opracowań wtórnych i tym samym dostarczyć punkt odniesienia do danych przedstawionych w ramach analizy opracowań pierwotnych, zdecydowano się przedstawić dane ze wszystkich opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria przeglądów systematycznych, w których uwzględniono co najmniej jedno badanie dotyczące budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w przedmiotowym wskazaniu. Zidentyfikowano 3 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
de Heer 2021 Źródło finansowania Badanie finansowane przez Dr. Falk Pharma. Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.	Cel Wykazanie krótkoterminowej skuteczności histologicznej miejscowych kortykosteroidów w leczeniu EoE. Przeszukane bazy MEDLINE, ISI Web of Science i clinicaltrials.gov Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Do czerwca 2019.	Populacja Dorośli i pediatryczni pacjenci z EoE. Interwencja Budezonid lub flutykazon. Komparator Placebo. Metodyka Do przeglądu włączano badania dotyczące efektywności budezonidu lub flutykazonu w leczeniu EoE, wyniki szacowano jako RR.	Włączone badania Łącznie 9 badań, z czego 6 dla budezonidu, a 2 dla postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Miehlke 2015; Lucendo 2019). Wyniki Wykazano ogólny wpływ miejscowych steroidów na szybką i znaczącą remisję histologiczną (RR=12,5, 95% CI: 6,0-25,9) pomimo różnych definicji odpowiedzi histologicznej. Pośrednie porównania między lekami oraz poszczególnymi postaciami wykazały tendencję do lepszej skuteczności histologicznej budezonidu (RR=13,5 vs RR=10,4 dla flutykazonu) oraz w przypadku tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (RR=46,2 w porównaniu z 11,5 dla zawiesiny i 10,4 dla nebulizowanej formuły/sprayu), jednak wyniki oparto na danych dla niewielkiej liczby pacjentów. Wnioski Budezonid okazał się skutecznym lekiem pod względem krótkoterminowej remisji, publikacja wskazała także na znaczenie postaci leku, przy czym tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej wykazała największą skuteczność.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Hao 2021 Źródło finansowania Brak danych dotyczących finansowania. Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.	Cel Zbadanie skuteczności histologicznej, klinicznej i endoskopowej miejscowo podanych steroidów w leczeniu EoE Przeszukane bazy PubMed, Embase i Cochrane Controlled Register Databases Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Do sierpnia 2019.	Populacja Dorośli i pediatryczni pacjenci z EoE. Interwencja Budezonid lub flutykazon. Komparator Placebo. Metodyka Do przeglądu włączano badania oceniające efektywność budezonidu i flutykazonu w leczeniu EoE. Przeprowadzono metaanalizę wyników.	Włączone badania Łącznie 9 badań, z czego 6 dla budezonidu, a 1 dla postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Lucendo 2019). Wyniki Wykazano znaczną skuteczność miejscowych steroidów w uzyskiwaniu odpowiedzi klinicznej w porównaniu z placebo [OR 2,53 (95% CI: 1,14-5,60); P = 0,02], ale stwierdzono znaczną niejednorodność wśród poszczególnych leków i ich form podania. Pośrednie porównania wykazały tendencję do lepszej skuteczności klinicznej budezonidu (OR=3,30 vs OR=1,27 dla flutykazonu). Wnioski Budezonid wykazał znaczący efekt pod względem wszystkich punktów końcowych.
Rawla 2018 Źródło finansowania Brak finansowania. Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.	Cel Ocena efektywności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu EoE. Przeszukane bazy PubMed, Scopus, Web of Science (ISI) i Cochrane Central. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Do kwietnia 2018.	Populacja Pacjenci z EoE. Interwencja Budezonid niezależnie od postaci. Komparator Placebo. Metodyka Do przeglądu włączano badania oceniające budezonid stosowany w leczeniu EoE. Przeprowadzono metaanalizę wyników.	Włączone badania Łącznie 12 badań, z czego 1 badanie dotyczące budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Miehlke 2015). Wyniki Budezonid wykazywał znaczną skuteczność pod względem odpowiedzi histologicznej w porównaniu z placebo [RR=11,93 (95% CI: 4,82-29,50); p>0,001]. Analiza badań randomizowanych i nierandomizowanych wykazała znaczne zmniejszenie liczby eozynofili, ze średnią różnicą (MD) (95% CI) wynoszącą -69,41 (-105,31--33,51; p<0,001) i 46,85 (33,93-59,77; p<0,001). Podobnie, zaobserwowano wyraźną poprawę objawów klinicznych poprzez analizę badań randomizowanych i nierandomizowanych, z RR=1,72 (95% CI: 1,22-2,41; p=0,002) i MD (95% CI) 2,45 (0,76-4,15; p = 0,005). Wnioski Budezonid wykazał znaczący efekt pod względem wszystkich punktów końcowych.
Rokkas 2021 Źródło finansowania Brak danych na temat finansowania; autorzy deklarują brak konfliktu interesów.	Cel Porównanie efektywności różnych terapii EoE. Przeszukane bazy PubMed/Medline, Embase. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Do września 2019 r.	Populacja Dorośli i pediatryczni pacjenci z EoE. Interwencja 15 interwencji terapeutycznych, w tym budezonid w postaci zawiesiny doustnej oraz tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Komparator Przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było porównanie poszczególnych interwencji pomiędzy sobą. Metodyka Do przeglądu włączano badania dotyczące leczenia EoE niezależnie od rodzaju interwencji i komparatora. Przeprowadzono metaanalizę sieciową celem uzyskania danych z bezpośrednich i pośrednich porównań pomiędzy poszczególnymi interwencjami.	Włączone badania Łącznie 17 badań, z czego 1 dotyczące budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Lucendo 2019). Wyniki Tabletka budezonidu ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 1 mg dwa razy na dobę wykazywała najwyższą skuteczność (SUCRA 0,91), natomiast najmniejszą skuteczność wykazywało placebo. U dorosłych pacjentów optymalną metodą leczenia pozostawał budezonid 1 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej dwa razy na dobę, podczas gdy odpowiednim podejściem terapeutycznym u pacjentów pediatrycznych był flutykazon. Wnioski Metaanaliza wykazała, że budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej 1 mg dwa razy dziennie był najlepszym sposobem leczenia EoE, ponieważ wykazał się największą skutecznością.

EoE - eozynofilowe zapalenie przetyku (ang. *eosinophilic esophagitis*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); SUCRA - powierzchnia pod skumulowanym rankingiem (ang. *Surface Under the Cumulative Ranking*); RCT - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*).

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie **EOS-1** (Lucendo 2019):

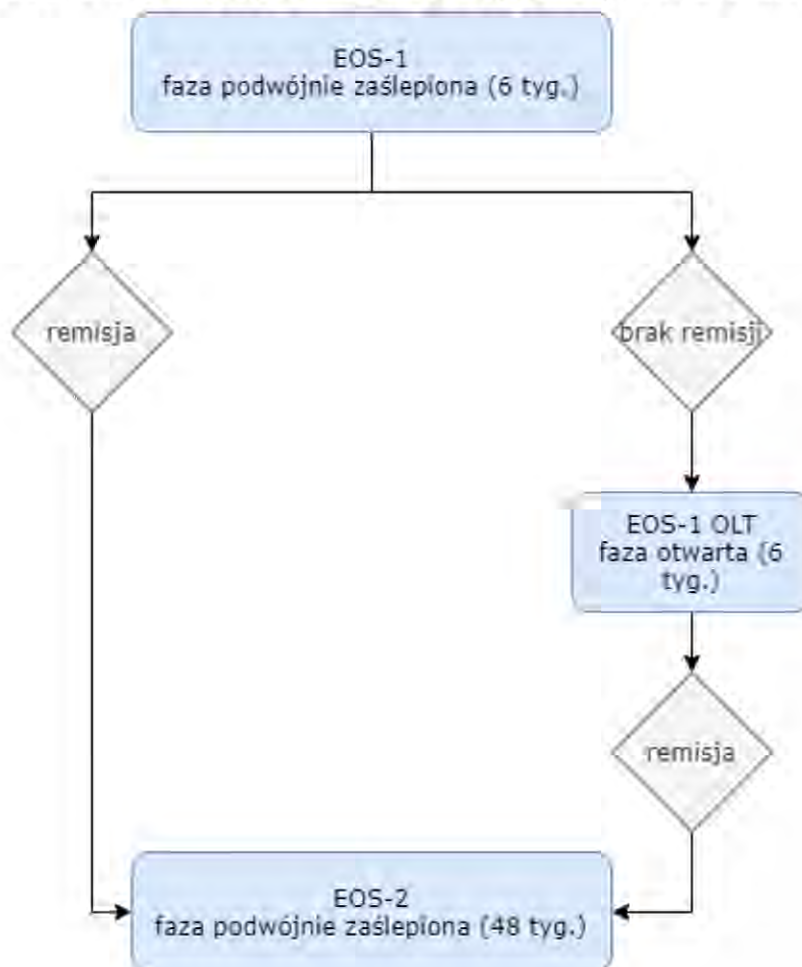
- badanie dotyczące indukcji remisji, opisane w ramach analizy opracowań pierwotnych w niniejszym dokumencie (rozdz. 4.2);
- pacjenci, którzy nie osiągnęli kliniczno-histologicznej remisji pod koniec 6-tyg. podwójnie zaślepionej fazy lub którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku efektywności po co najmniej 4 tygodniach podwójnie zaślepionej fazy z powodu braku efektywności mogli wziąć udział w dodatkowych 6 tygodniach otwartej terapii indukcyjnej za pomocą BOT 1 mg 2x dz. - badanie **EOS-1 OLT** (Lucendo 2019), opisane w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie (rozdz. 5.1).

Badanie **EOS-2** (Straumann 2020):

- badanie dotyczące podtrzymania remisji, opisane w ramach analizy opracowań pierwotnych w niniejszym dokumencie (rozdz. 4.3);
- pacjenci wyjściowo musieli być w stanie remisji uzyskanym wskutek uczestnictwa w badaniu **EOS-1** - fazie podwójnie zaślepionej lub otwartej fazie przedłużonej (**EOS-1 OLT**).

Analizę zależności pomiędzy poszczególnymi badaniami włączonymi do niniejszej analizy zobrazowano na poniższym schemacie.

Rys. 4. Zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w analizie.



Do analizy włączono 3 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania EOS-1 (Lucendo 2019) Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Dr Falk Pharma GmbH.	Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo. Interwencja Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 1 mg 2 x dz. (n=59) Komparator Placebo (n=28) Czas obserwacji 6 tygodni (indukcja remisji).	Kryteria włączenia Podpisana świadoma zgoda. Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 75 lat. Potwierdzona kliniczno-patologiczna diagnoza eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE) zgodnie z ustalonymi kryteriami diagnostycznymi. Aktywna objawowa i histologiczna postać EoE. Pacjenci musieli mieć nasilenie co najmniej 4 punktów w 0-10 numerycznej skali oceny (NRS) dla dysfagii lub odynofagii przez co najmniej 1 dzień w tygodniu poprzedzającym randomizację. Ogólna ocena pacjenta (PatGA) aktywności EoE musiała wynosić co najmniej 4 punkty w skali 0-10 NRS. Aktywność histologiczna ze szczytowym eos co najmniej 65/mm ² hpf w co najmniej 1 hpf (co odpowiada co najmniej 20 eos/hpf), mierzona w sumie 6 hpf uzyskanych z 6 biopsji, po 2 z proksymalnego, środkowego i dystalnego odcinka przełyku.	Pierwszorzędowy Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną w 6. tygodniu Główne drugorzędowe punkty końcowe 1. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (zgodnie z definicją w pierwszorzędowym punkcie końcowym) w 6. tygodniu. 2. Zmiana pod względem szczytowej liczby eos/mm ² hpf od wartości początkowej do tygodnia 6 (LOCF). 3. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną (zgodnie z definicją w pierwszorzędowym punkcie końcowym) każdego dnia tygodnia w tygodniu przed 6. tyg. (LOCF).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Hipoteza Superiority.</p>	<p>Udokumentowane badanie z użyciem inhibitorów pompy protonowej (PPI) w celu wykluczenia eozynofilii przetyku reagującej na PPI.</p> <p>Oporność na leczenie PPI stosowane co najmniej w standardowych dawkach (np. omeprazol 20 mg/dobę, pantoprazol 40 mg/dobę, esomeprazol 40 mg/dobę, lanzoprazol 30 mg/dobę lub rabeprazol 20 mg/dobę) przez okres 4 tygodni.</p> <p>Ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym podczas wizyty początkowej.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Kliniczne i endoskopowe objawy choroby refluksowej przetyku (GERD; (co najmniej ocena A wg Los Angeles Classification of Esophagitis).</p> <p>Wywiad w kierunku nieprawidłowych wyników w przypadku opcjonalnie wykonanego pomiaru pH dystalnej części przetyku.</p> <p>Pacjenci z eozynofilią przetyku reagującą na PPI.</p> <p>Achalazja, twardzina przetyku lub twardzina układowa.</p> <p>Inne klinicznie oczywiste przyczyny eozynofilii przetyku niż EoE.</p> <p>Jakakolwiek współistniejąca choroba przetyku i choroba żołądkowo-jelitowa (celiakia, nieswoiste zapalenie jelit, bakteryjne, wirusowe lub grzybicze zakażenie jamy ustnej i gardła lub przetyku [kandydoza przetyku]).</p> <p>Wszelkie istotne choroby ogólnoustrojowe (np. AIDS, czynna gruźlica).</p> <p>Jeśli nie zapewniono dokładnego monitorowania lekarskiego; choroby układu krążenia, cukrzyca, osteoporoza, czynna choroba wrzodowa, jaskra, zaćma lub infekcja.</p> <p>Marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne.</p> <p>Wywiad w kierunku raka w ciągu ostatnich pięciu lat.</p> <p>Wywiad w kierunku operacji przetyku w dowolnym momencie lub zabiegów rozszerzania przetyku w ciągu ostatnich 8 tygodni przed wizytą przesiewową.</p> <p>Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu 8 tygodni przed wizytą przesiewową.</p> <p>Ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki biologiczne w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub miejscowe glikokortykosteroidy w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; rozpoczęcie ograniczeń dietetycznych w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Istniejąca lub planowana ciąża lub karmienie piersią.</p> <p>Liczba pacjentów N=88 (ITT)</p>	<p>4. Odsetek pacjentów z remisją (całkowity tygodniowy wynik EEsAI-PRO ≤ 20) w 6. tygodniu (LOCF).</p>
<p>Akronim badania EOS-2 (Straumann 2020) Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Dr Falk Pharma GmbH.</p>	<p>Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo.</p> <p>Interwencja Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 0,5 mg 2 x dz. (n=68)</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <p>Podpisana świadoma zgoda.</p> <p>Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 75 lat.</p> <p>Potwierdzona diagnoza eozynofilowego zapalenia przetyku opornego na leczenie PPI, zgodnie z ustalonymi kryteriami diagnostycznymi.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Kliniczne i endoskopowe objawy choroby refluksowej przetyku (GERD).</p> <p>Wywiad w kierunku nieprawidłowych wyników w przypadku opcjonalnie wykonanego pomiaru pH dystalnej części przetyku.</p> <p>Pacjenci z eozynofilią przetyku reagującą na PPI.</p> <p>Achalazja, twardzina przetyku lub twardzina układowa.</p> <p>Inne klinicznie oczywiste przyczyny eozynofilii przetyku niż EoE.</p>	<p>Pierwszorzędowy Odsetek pacjentów z remisją w 48. tygodniu.</p> <p>Główne drugorzędowe punkty końcowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (zgodnie z definicją w pierwszorzędowym punkcie końcowym) w 48. tygodniu. 2. Zmiana pod względem szczytowej liczby eos/mm² hpf od wartości początkowej do tygodnia 48. 3. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną (zgodnie z definicją w pierwszorzędowym punkcie końcowym) w 48. tygodniu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 1 mg 2 x dz. (n=68)</p> <p>Komparator Placebo (n=68)</p> <p>Czas obserwacji 48 tygodni (podtrzymanie remisji).</p> <p>Hipoteza Superiority.</p>	<p>Jakakolwiek współistniejąca choroba przetyku i choroba żołądkowo-jelitowa (celiakia, nieswoiste zapalenie jelit, bakteryjne, wirusowe lub grzybicze zakażenie jamy ustnej i gardła lub przetyku [kandydoza przetyku]).</p> <p>Wszelkie istotne choroby ogólnoustrojowe (np. AIDS, czynna gruźlica).</p> <p>Jeśli nie zapewniono dokładnego monitorowania lekarskiego: choroby układu krążenia, cukrzyca, osteoporoza, czynna choroba wrzodowa, jaskra, zaćma lub infekcja.</p> <p>Marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne.</p> <p>Wywiad w kierunku raka w ciągu ostatnich pięciu lat.</p> <p>Wywiad w kierunku operacji przetyku w dowolnym momencie lub zabiegów rozszerzania przetyku w ciągu ostatnich 8 tygodni przed wizytą przesiewową.</p> <p>Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu 8 tygodni przed wizytą przesiewową.</p> <p>Istniejąca lub planowana ciąża lub karmienie piersią.</p> <p>Liczba pacjentów N=204 (ITT)</p>	<p>4. Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej.</p> <p>5. Potrzeba przeprowadzenia dylatacji.</p> <p>6. Odsetek pacjentów z remisją (całkowity tygodniowy wynik EEA1-PRO ≤ 20) w 48. tygodniu.</p>
<p>Akronim badania Miehlke 2015</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Dr Falk Pharma GmbH.</p>	<p>Badanie 2a fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo.</p> <p>Interwencja Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 2 mg 2 x dz. (n=19)</p> <p>Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 1 mg 2 x dz. (n=19)</p> <p>Budezonid w postaci lepkiego roztworu (n=19)</p> <p>Komparator Placebo (n=19)</p> <p>Czas obserwacji 2 tygodnie.</p> <p>Hipoteza Superiority.</p>	<p>Kryteria włączenia Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 75 lat. Potwierdzona diagnoza kliniczno-patologiczna aktywnej EoE według następujących kryteriów diagnostycznych: kliniczne objawy dysfunkcji przetyku (wskaźnik dysfagii ≥ 3), szczytowa eozynofilia (eos) $\geq 65/\text{mm}^2$ pola o dużej mocy (hpf) w co najmniej 1 hpf (co odpowiada ≥ 20 eos/hpf) i naciek tkanki eozynofilowej ze średnią gęstością komórek ≥ 16 eos/mm^2, mierzoną w sumie na podstawie 30 hpf z sześciu biopsji, dwóch z każdego z odcinków przetyku, tj. proksymalnego, środkowego i dystalnego.</p> <p>Kryteria wykluczenia biologiczne, leki immunosupresyjne) w czasie trwania badania lub w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Leczenie miejscowymi terapiami z dowolnego powodu, który może wpłynąć na ocenę pierwszorzędkowych i drugorzędowych punktów końcowych (tj. miejscowe glikokortykoidy, wziewny kromoglikan sodu) w czasie trwania badania lub w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Jednoczesna terapia przez ponad 3 dni lekami, które mogą wpływać na biotransformację wątroby (induktory/inhibitory CYP3A).</p> <p>Wprowadzenie ograniczeń dietetycznych w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie leczenia.</p> <p>Spożycie żywności lub napojów zawierających grejpfrut podczas fazy leczenia w ramach badania.</p> <p>Rozpoznana nietolerancja/nadwrażliwość na badany lek; brak współpracy pacjenta; istniejąca lub planowana ciąża lub karmienie piersią; oraz dodatni wynik testu ciążowego podczas badań przesiewowych u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Liczba pacjentów N=76 (ITT)</p>	<p>Pierwszorzędowy</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (średnia < 16 eos/mm^2 hpf) pod koniec badania, tj. w 2. tygodniu. 2. Zmiana pod względem średniej liczby eozynofili od początku badania do jego końca, tj. do 2. tygodnia. <p>Pozostałe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek pacjentów z nieprawidłowościami w endoskopii. 2. Zmiana pod względem całkowitej wartości natężenia choroby określanego endoskopowo. 3. Zmiana pod względem wartości VAS w endoskopii. 4. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - wyciek. 5. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - bruzdy. 6. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - obrzęk. 7. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - pierścienie. 8. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (< 65 eos/mm^2 hpf). 9. Zmiana wyniku pod względem dysfagii.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EoE - eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. <i>eosinophilic esophagitis</i>); RCT - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>); ITT - analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>); hpf - pole o dużej mocy (ang. <i>high-power field</i>); eos - eozynofile; VAS - wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>); GERD - choroba refluksowa przełyku (ang. <i>gastroesophageal reflux disease</i>); LOCF - metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>); NRS - numeryczna skala oceny (ang. <i>numeric rating scale</i>); PGA - ogólna ocena przeprowadzona przez lekarza (ang. <i>physician global assessment</i>); PatGA - ogólna ocena przeprowadzona przez pacjenta (ang. <i>patient global assessment</i>); PPI - inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i>).</p>			

3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych lub brakujące dane wyników	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Miehke 2015	BOT 1 mg BID	PLA	Remisja histologiczna (<16 eos/mm ² hpf)	1	●	●	●	●	●
Miehke 2015	BOT 1 mg BID	PLA	Remisja histologiczna (<65 eos/mm ² hpf)	1	●	●	●	●	●
Miehke 2015	BOT 1 mg BID	PLA	Poprawa endoskopowa	1	●	●	●	●	●
EOS-1	BOT 1 mg BID	PLA	Remisja kliniczno-histologiczna	1	●	●	●	●	●
EOS-1	BOT 1 mg BID	PLA	Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <16/mm ² hpf)	1	●	●	●	●	●
EOS-1	BOT 1 mg BID	PLA	Remisja kliniczna	1	●	●	●	●	●
EOS-1	BOT 1 mg BID	PLA	Całkowite ustąpienie objawów	1	●	●	●	●	●
EOS-1	BOT 1 mg BID	PLA	Brak objawów w ocenie endoskopowej	1	●	●	●	●	●
EOS-1	BOT 1 mg BID	PLA	Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <43/mm ² hpf)	1	●	●	●	●	●
EOS-1	BOT 1 mg BID	PLA	Głęboka histologiczna remisja	1	●	●	●	●	●
EOS-2	BOT 0,5 mg, 1 mg BID	PLA	Utrzymanie remisji	1	●	●	●	●	●
EOS-2	BOT 0,5 mg, 1 mg BID	PLA	Nawrót histologiczny	1	●	●	●	●	●
EOS-2	BOT 0,5 mg, 1 mg BID	PLA	Nawrót kliniczny, utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji	1	●	●	●	●	●
EOS-2	BOT 0,5 mg, 1 mg BID	PLA	Nawrót kliniczny	1	●	●	●	●	●
EOS-2	BOT 0,5 mg, 1 mg BID	PLA	Utrzymanie remisji histologicznej (<16 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	1	●	●	●	●	●
EOS-2	BOT 0,5 mg, 1 mg BID	PLA	Głęboka remisja histologiczna (0 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	1	●	●	●	●	●
EOS-2	BOT 0,5 mg, 1 mg BID	PLA	Całkowita remisja endoskopowa (wszystkie oceny = 0)	1	●	●	●	●	●

● Niskie ryzyko
 ? Pewne obawy
 ● Wysokie ryzyko

Podsumowując, w przypadku wszystkich badań, a także wszystkich ocenianych punktów końcowych ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono jako niskie. Wszystkie badania były wysokiej jakości, dokładnie opisane i przeprowadzone przy zastosowaniu poprawnych metod.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, które oceniono jako badania wysokiej jakości.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia eozynofilowego zapalenia przełyku, zgodnie z wytycznymi American Gastroenterological Association (AGA) oraz the Joint Task Force on Allergy Immunology Practice Parameters (JTF) z 2020 roku [Hirano 2020] oraz United European Gastroenterology z 2017 roku [Lucendo 2017; APD Jorveza]. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Należy także zauważyć, iż wszystkie wyłączone do analizy badania oparto na licznych twardych punktach końcowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, są uzyskanie lub utrzymanie remisji (w zależności od założeń badania – czy dotyczyło indukcji, czy

podtrzymania istniejącej remisji) - ten punkt na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, jest to punkt istotny z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza. Ogółem, wybór punktów końcowych w badaniach, a tym samym w niniejszej analizie w opinii analityków jest zasadny oraz wynika z wytycznych klinicznych oraz analizy problemu decyzyjnego. [APD Jorveza]

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako wysoką.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia budezonidem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i placebo. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Analizę podzielono na 3 podrozdziały dotyczące poszczególnych badań, a tym samym poszczególnych celów terapeutycznych:

- ocena krótkoterminowej skuteczności (badanie Miehlke 2015);
- analiza indukcji remisji (badanie EOS-1);
- analiza podtrzymania remisji (badanie EOS-2).

4.1 Analiza krótkoterminowej skuteczności

Analizę krótkoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w horyzoncie 2 tygodni przeprowadzono w badaniu Miehlke 2015. W ramach badania oceniono efektywność pod względem histologicznym, klinicznym oraz wyników endoskopowych, bezpieczeństwo i tolerancję leczenia. Wyniki uzyskane w ramach wyżej wspomnianego badania przytoczono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1 Skuteczność leczenia

4.1.1.1 Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (<16 eos/mm² hpf)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających remisję histologiczną (zdefiniowaną jako poziom eozynofilii <16 eos/mm² hpf) w 2. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budezonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (<16 eos/mm² hpf) - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
16/19 (84,2%)	0/19 (0,0%)	183,86 (8,84; 3824,03)	0,0008	84,21 (66,21; 102,21)	<0,0001	1,19 (0,98; 1,51)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.1.1.2 Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (<65 eos/mm² hpf)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających remisję histologiczną (zdefiniowaną jako poziom eozynofilii <65 eos/mm² hpf) w 2. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na

korzyść grupy pacjentów stosujących budezonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (<65 eos/mm² hpf) - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
19/19 (100,0%)	6/19 (31,6%)	81,00 (4,20; 1561,60)	0,0036	68,42 (46,78; 90,06)	<0,0001	1,46 (1,11; 2,14)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.1.1.3 Odsetek pacjentów z poprawą pod względem nieprawidłowości w endoskopii

W zakresie odsetka pacjentów z poprawą pod względem nieprawidłowości w badaniu endoskopowym w 2. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budezonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Odsetek pacjentów z poprawą pod względem nieprawidłowości w endoskopii - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
14/19 (73,7%)	5/19 (26,3%)	7,84 (1,85; 33,23)	0,0052	47,37 (19,37; 75,37)	0,0009	2,11 (1,33; 5,16)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.1.1.4 Zmiana pod względem średniej wartości eos/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany średniej wartości eos/mm² hpf ocenianej w 2. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Zmiana pod względem średniej wartości eos/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlike 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
19	-120,00	b.d.	19	-8,00	b.d.	-112,00 (-166,86; -57,14)	0,0003

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

4.1.1.5 Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany szczytowej wartości eos/mm² hpf ocenianej w 2. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlike 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
19	-227,00	b.d.	19	-30,00	b.d.	-197,00 (-299,63; -94,37)	0,0006

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

4.1.1.6 Zmiana pod względem całkowitej wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany całkowitej wartości natężenia choroby określanego endoskopowo ocenianej w 2. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Zmiana pod względem całkowitej wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlike 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
19	-4,10	b.d.	19	-0,70	b.d.	-3,40 (-4,92; -1,88)	0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

4.1.1.7 Zmiana pod względem wartości VAS w endoskopii do wartości wyjściowej

Przeprowadzenie oszacowań w zakresie porównania pod względem zmiany szczytowej wartości VAS w zakresie badania endoskopowego, ocenianej w 2. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej nie było możliwe ze względu na niekompletne dane zaraportowane w publikacji, uniemożliwiające obliczenie statystyk, jednak ze średnich wartości zmiany w obu grupach wynika, iż w grupie budesonidu spadek wartości był znacznie większy, co wskazuje na korzystniejszy wynik w tej grupie w odniesieniu do grupy placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Zmiana pod względem wartości VAS w endoskopii w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehle 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
19	-37,40	b.d.	19	-9,60	b.d.	b.d.	b.d.

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

4.1.1.8 Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania wysięków w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie obecności wysięków, ocenianej w 2. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania wysięków w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehle 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
19	-1,00	b.d.	19	-0,30	b.d.	-0,70 (-1,32; -0,08)	0,0339

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

4.1.1.9 Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania bruzd w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie obecności bruzd, ocenianej w 2. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej,

odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania bruzd w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlike 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
19	-1,00	b.d.	19	-0,10	b.d.	-0,90 (-1,46; -0,34)	0,0034

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

4.1.1.10 Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania obrzęku w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania obrzęku, ocenianej w 2. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania obrzęku w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlike 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
19	-0,80	b.d.	19	-0,40	b.d.	-0,40 (-0,76; -0,04)	0,0367

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

4.1.1.11 Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania pierścieni w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania pierścieni, ocenianej w 2. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania pierścieni w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehleke 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
19	-0,60	b.d.	19	-0,10	b.d.	-0,50 (-1,06; 0,06)	0,0871

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

4.1.1.12 Zmiana wyniku pod względem dysfagii w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany wyniku pod względem dysfagii ocenianej w 2. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Zmiana wyniku pod względem dysfagii w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehleke 2015 - 2. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
19	-2,70	b.d.	19	-2,00	b.d.	-0,70 (-1,01; -0,39)	0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

4.1.2 Bezpieczeństwo terapii

Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Odsetek pacjentów z podejrzeniem wystąpienia działań niepożądanych leku związanych z leczeniem były wyższe w grupie aktywnej terapii (4/19) niż w grupie placebo (0/19). Najczęstszymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi leku były miejscowe zakażenia grzybicze, potwierdzone dodatnim wynikiem barwienia Grocotta u dwóch pacjentów w grupie budesonidu (10,5%). Nie było statystycznie istotnych zmian w porannym poziomie kortyzolu w surowicy w żadnej z grup leczenia. Tolerancja i akceptacja formułacji budesonidu była wysoka wśród pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Bezpieczeństwo terapii - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehleke 2015 - 2. tydzień.

Punkt końcowy	BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek AE	4/19 (21,1%)	0/19 (0,0%)	11,32 (0,57; 226,73)	0,1125	21,05 (1,51; 40,59)	0,0347	4,75 (2,46; 66,05)
Poważne AE	0/19 (0,0%)	0/19 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-9,68; 9,68)	1,0000	-
Podejrzewana miejscowa infekcja grzybicza	3/19 (15,8%)	0/19 (0,0%)	8,27 (0,40; 172,06)	0,1724	15,79 (-2,21; 33,79)	0,0856	-

Punkt końcowy	BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza	2/19 (10,5%)	0/19 (0,0%)	5,57 (0,25; 124,20)	0,2781	10,53 (-5,50; 26,55)	0,1980	-
Wzrost liczby białych krwinek	1/19 (5,3%)	0/19 (0,0%)	3,16 (0,12; 82,64)	0,4893	5,26 (-8,16; 18,68)	0,4421	-
Świąd	1/19 (5,3%)	0/19 (0,0%)	3,16 (0,12; 82,64)	0,4893	5,26 (-8,16; 18,68)	0,4421	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2 Analiza indukcji remisji

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej pod względem indukowania remisji w horyzoncie 6 tygodni przeprowadzono w badaniu EOS-1 opisanym w publikacji Lucendo 2019. W ramach badania oceniono efektywność pod względem histologicznym, klinicznym oraz wyników endoskopowych, bezpieczeństwo i tolerancję leczenia, a także wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem. Wyniki uzyskane w ramach wyżej wspomnianego badania przytoczono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1 Skuteczność leczenia

4.2.1.1 Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną

Remisja kliniczno-histologiczna oceniana w 6. tygodniu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu EOS-1. Punkt ten zdefiniowano jako osiągnięcie pod koniec badania (6 tygodni fazy podwójnie zaślepionej) zarówno histologicznej remisji (tj. szczytowa liczba eozynofili <16 eos/mm² hpf), jak i remisji klinicznej (tj. natężenie objawów ocenione na ≤2 punkty w skali 0-10 NRS zarówno dla dysfagii, jak i odynofagii, każdego dnia tygodnia poprzedzającego zakończenie badania). Wystąpienie utknięcia kęsa pokarmowego, potrzeba interwencji endoskopowej lub dylatacji, a także przedwczesne wycofanie się z udziału w badaniu traktowano jako niepowodzenie leczenia.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających tak zdefiniowaną remisję kliniczno-histologiczną w 6. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budezonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
34/59 (57,6%)	0/29 (0,0%)	79,82 (4,66; 1368,61)	0,0025	57,63 (44,31; 70,95)	<0,0001	1,74 (1,41; 2,26)

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.2 Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (szczytowa wartość eos <16/mm² hpf, ekwiwalent <5 eos/hpf)

Remisję histologiczną w badaniu EOS-1 definiowano jako szczytowa wartość eozynofilii <16/mm² hpf, co stanowi ekwiwalent <5 eos/hpf.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających tak zdefiniowaną remisję histologiczną w 6. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (szczytowa wartość eos <16/mm² hpf, ekwiwalent <5 eos/hpf) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
55/59 (93,2%)	0/29 (0,0%)	727,67 (37,87; 13982,64)	<0,0001	93,22 (85,13; 101,31)	<0,0001	1,07 (0,99; 1,17)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.3 Odsetek pacjentów z remisją kliniczną

Remisję kliniczną definiowano analogicznie jak w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. jako natężenie objawów ocenione na ≤2 punkty w skali 0-10 NRS zarówno dla dysfagii, jak i odynofagii, każdego dnia tygodnia poprzedzającego zakończenie badania.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających tak zdefiniowaną remisję kliniczną w 6. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
35/59 (59,3%)	4/29 (13,8%)	9,11 (2,81; 29,56)	0,0002	45,53 (27,79; 63,27)	<0,0001	2,20 (1,58; 3,60)

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.4 Odsetek pacjentów w remisji klinicznej

Znajdowanie się w stanie remisji klinicznej definiowano w badaniu EOS-1 jako całkowity tygodniowy wynik EEsAI-PRO ≤ 20 w tygodniu poprzedzającym koniec badania (tj. koniec sześciotygodniowej fazy podwójnie zaślepionej).

W zakresie odsetka pacjentów znajdujących się w tak zdefiniowanej remisji klinicznej w 6. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budezonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Odsetek pacjentów w remisji klinicznej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
30/59 (50,8%)	2/29 (6,9%)	13,97 (3,04; 64,13)	0,0007	43,95 (28,21; 59,69)	<0,0001	2,28 (1,68; 3,54)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.5 Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów

Całkowite ustąpienie objawów definiowano w badaniu EOS-1 jako wynik PatGA ≤ 2 .

W zakresie odsetka pacjentów osiągających tak zdefiniowane całkowite ustąpienie objawów w 6. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budezonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
38/59 (64,4%)	7/29 (24,1%)	5,69 (2,08; 15,52)	0,0007	40,27 (20,47; 60,06)	0,0001	2,48 (1,66; 4,88)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.6 Odsetek pacjentów z globalną oceną endoskopową aktywności EoE wskazującą na brak objawów EoE

W zakresie odsetka pacjentów wykazujących brak objawów EoE w ocenie endoskopowej w 6. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Odsetek pacjentów z brakiem objawów w ocenie endoskopowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
36/59 (61,0%)	0/29 (0,0%)	91,64 (5,34; 1573,03)	0,0018	61,02 (47,84; 74,19)	<0,0001	1,64 (1,35; 2,09)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.7 Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (szczytowa wartość eos <48/mm² hpf, ekwiwalent <15 eos/hpf)

W badaniu EOS-1 oceniano także znajdowanie się w remisji histologicznej zdefiniowanej jako szczytowa wartość eos <48/mm² hpf, co stanowi ekwiwalent <15 eos/hpf.

W zakresie odsetka pacjentów znajdujących się w tak zdefiniowanej remisji histologicznej w 6. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (szczytowa wartość eos <48/mm² hpf, ekwiwalent <15 eos/hpf) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
56/59 (94,9%)	0/29 (0,0%)	952,43 (47,58; 19063,22)	<0,0001	94,92 (87,42; 102,41)	<0,0001	1,05 (0,98; 1,14)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.8 Odsetek pacjentów w głębokiej histologicznej remisji

Odsetek pacjentów znajdujących się w głębokiej histologicznej remisji definiowano w badaniu EOS-1 jako odsetek pacjentów, u których szczytowa wartość eos/mm² hpf jest równa 0 we wszystkich biopsjach. Punkt ten oceniano w ramach analizy *post-hoc*.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających tak zdefiniowaną remisję kliniczno-histologiczną w 6. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów

stosujących budesonid w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Odsetek pacjentów w głębokiej histologicznej remisji - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
53/59 (89,8%)	0/29 (0,0%)	485,62 (26,42; 8926,82)	<0,0001	89,83 (80,73; 98,93)	<0,0001	1,11 (1,01; 1,24)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.9 Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany szczytowej wartości eos/mm² hpf ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-226,00	150,40	29	-4,00	135,60	-222,00 (-284,52; -159,48)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.10 Zmiana pod względem tygodniowej sumy dziennej dysfagii mierzonej za pomocą skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany tygodniowej sumy dziennej dysfagii mierzonej za pomocą skali NRS (0-10) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Zmiana pod względem tygodniowej sumy dziennej dysfagii mierzonej za pomocą skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-20,10	17,00	29	-11,40	11,00	-8,70 (-14,60; -2,80)	0,0049

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.11 Zmiana pod względem oceny PGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany oceny PGA aktywności EoE (NRS 0-10) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Zmiana pod względem oceny PGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-3,80	2,35	29	-0,80	2,34	-3,00 (-4,04; -1,96)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.12 Zmiana pod względem oceny PatGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany oceny PatGA aktywności EoE (NRS 0-10) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Zmiana pod względem oceny PatGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-3,60	2,74	29	-1,90	2,88	-1,70 (-2,96; -0,44)	0,0098

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.13 Zmiana pod względem liczby eozynofili we krwi, eos/mm²

Pod względem zmiany liczby eozynofili we krwi, eos/mm² ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Zmiana pod względem liczby eozynofili we krwi, eos/mm² - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-219,00	270,41	29	-28,00	263,76	-191,00 (-309,22; -72,78)	0,0021

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.14 Zmiana pod względem łącznego zmodyfikowanego wyniku endoskopowego EREFS (0-9)

Pod względem zmiany łącznego zmodyfikowanego wyniku endoskopowego EREFS (0-9) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Zmiana pod względem łącznego zmodyfikowanego wyniku endoskopowego EREFS (0-9) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-2,60	1,96	29	-0,10	1,79	-2,50 (-3,32; -1,68)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.15 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zapalenia (0-4)

Pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zapalenia (0-4) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zapalenia (0-4) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-2,10	1,57	29	0,00	0,96	-2,10 (-2,63; -1,57)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.16 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwłóknienia (0-4)

Pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwłóknienia (0-4) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwłóknienia (0-4) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-0,40	0,78	29	-0,10	1,24	-0,30 (-0,79; 0,19)	0,2357

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.17 Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - ogółem

Pod względem zmiany szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - ogółem - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-226,00	154,80	29	-4,00	141,50	-222,00 (-286,90; -157,10)	0,0000

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.18 Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - proksymalny odcinek przetyku

Pod względem zmiany szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w proksymalnym odcinku przetyku ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - proksymalny odcinek przetyku - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-120,00	145,00	29	-38,00	163,48	-82,00 (-152,06; -11,94)	0,0242

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.19 Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - środkowy odcinek przetyku

Pod względem zmiany szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w środkowym odcinku przetyku ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano

istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - środkowy odcinek przetyku - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-138,00	129,33	29	1,00	170,35	-139,00 (-209,23; -68,77)	0,0002

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.20 Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - dystalny odcinek przetyku

Pod względem zmiany szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w dystalnym odcinku przetyku ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - dystalny odcinek przetyku - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-184,00	152,84	29	36,00	151,11	-220,00 (-287,42; -152,58)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.21 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego obrzęku (0-1)

Pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego obrzęku (0-1) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego obrzęku (0-1) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-0,60	0,53	29	0,00	0,45	-0,60 (-0,81; -0,39)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.22 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego wysięku (0-2)

Pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego wycieku (0-2) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego wysięku (0-2) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-0,80	0,82	29	0,00	0,77	-0,80 (-1,15; -0,45)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.23 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego bruzd (0-1)

Pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego bruzd (0-1) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego bruzd (0-1) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-0,60	0,53	29	0,00	0,00	-0,60 (-0,73; -0,47)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.24 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego pierścieni (0-3)

Pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego pierścieni (0-3) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego pierścieni (0-3) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-0,30	0,84	29	-0,10	0,93	-0,20 (-0,60; 0,20)	0,3326

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.25 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwężenia (0-1)

Pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwężenia (0-1) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwężenia (0-1) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-0,10	0,31	29	0,00	0,54	-0,10 (-0,31; 0,11)	0,3550

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.1.26 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów przetyku przypominającego krepinę (0-1)

Pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów przetyku przypominającego krepinę (0-1) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów przetyku przypominającego krepinę (0-1) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-0,10	0,35	29	0,00	0,41	-0,10 (-0,27; 0,07)	0,2656

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2 Jakość życia związana ze zdrowiem

4.2.2.1 Zmiana pod względem obciążenia objawami w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej

Niższe wartości w skali SHS wskazują na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany wartości uzyskanej w skali SHS (VAS 0-100) w zakresie obciążenia objawami ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu w odniesieniu do placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 46. Zmiana pod względem obciążenia objawami w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-32,00	33,51	29	-18,00	29,40	-14,00 (-27,70; -0,30)	0,0483

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.2 Zmiana pod względem funkcjonowania społecznego w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej

Niższe wartości w skali SHS wskazują na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany wartości uzyskanej w skali SHS (VAS 0-100) w zakresie funkcjonowania społecznego ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu w odniesieniu do placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 47.

Tab. 47. Zmiana pod względem funkcjonowania społecznego w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-29,00	30,96	29	-14,00	23,90	-15,00 (-26,75; -3,25)	0,0143

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.3 Zmiana pod względem obaw związanych z chorobą w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej

Niższe wartości w skali SHS wskazują na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany wartości uzyskanej w skali SHS (VAS 0-100) w zakresie obaw związanych z chorobą ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami budezonidu i placebo na korzyść budezonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 48.

Tab. 48. Zmiana pod względem obaw związanych z chorobą w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-21,00	28,22	29	-8,00	23,22	-13,00 (-24,10; -1,90)	0,0242

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.4 Zmiana pod względem ogólnego samopoczucia w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej

Niższe wartości w skali SHS wskazują na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany wartości uzyskanej w skali SHS (VAS 0-100) w zakresie ogólnego samopoczucia ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 49.

Tab. 49. Zmiana pod względem ogólnego samopoczucia w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-16,00	19,40	29	-9,00	25,96	-7,00 (-17,67; 3,67)	0,2019

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.5 Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany sumarycznej wartości 30 pytań w skali EoE-QoL-A ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo na korzyść budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	0,50	0,59	29	0,20	0,49	0,30 (0,07; 0,53)	0,0140

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.6 Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 24 pytań

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany sumarycznej wartości 24 pytań w skali EoE-QoL-A ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo na korzyść budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 51.

Tab. 51. Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 24 pytań - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	0,50	0,59	29	0,20	0,48	0,30 (0,07; 0,53)	0,0125

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.7 Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 10 pytań

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie 10 pytań dotyczących wpływu jedzenia/diety ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo na korzyść budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 10 pytań - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	0,70	0,92	29	0,20	0,63	0,50 (0,17; 0,83)	0,0037

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.8 Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 4 pytania

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie 4 pytań dotyczących wpływu jedzenia/diety ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo na korzyść budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 4 pytania - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	0,70	0,90	29	0,20	0,66	0,50 (0,17; 0,83)	0,0041

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.9 Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ społeczny

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie wpływu społecznego ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 54.

Tab. 54. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ społeczny - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	0,50	0,74	29	0,30	0,77	0,20 (-0,14; 0,54)	0,2499

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.10 Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ emocjonalny

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie wpływu emocjonalnego ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami budesonidu i placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 55.

Tab. 55. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ emocjonalny - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	0,40	0,63	29	0,20	0,54	0,20 (-0,05; 0,45)	0,1238

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.11 Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z chorobą

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie niepokoju związanego z chorobą ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej nie

odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami budezonidu i placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 56.

Tab. 56. Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z chorobą - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	0,30	0,55	29	0,20	0,52	0,10 (-0,14; 0,34)	0,4086

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.2.12 Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z polykaniem

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie niepokoju związanego z polykaniem ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami budezonidu i placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 57.

Tab. 57. Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z polykaniem - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	0,60	0,80	29	0,40	0,76	0,20 (-0,14; 0,54)	0,2563

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.2.3 Bezpieczeństwo terapii

Ogólnie budezonid w dawce 1 mg dwa razy dziennie był dobrze tolerowany w tym badaniu. Nie zgłoszono żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego. Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające endoskopowej interwencji ratunkowej wystąpiło u 1 pacjenta otrzymującego placebo. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami badanymi pod względem najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, mimo że do grupy budezonidu przypisano wyższy odsetek pacjentów z podejrzeniem wystąpienia działań niepożądanych leku podczas leczenia pod koniec fazy podwójnie zaślepionej (27/59) niż grupie placebo (1/29). Podejrzenie miejscowych zakażeń grzybiczych było częstsze w przypadku budezonidu niż w przypadku placebo: podejrzenie kandydozy w endoskopii przeprowadzonej zgodnie z protokołem podczas wizyty pod koniec badania potwierdzono histologicznie u 10 z 59 (16,9%) pacjentów. Jednak, co najważniejsze z klinicznego punktu widzenia, tylko 3 (5,1%) z tych pacjentów wykazywało objawy kliniczne (2 pacjenci z objawami ze strony przetyku i 1 z objawami ze strony jamy ustnej i przetyku), wszystkie o łagodnym nasileniu, bez wpływu na codzienne czynności życiowe, i przemijające po zakończonym leczeniu. U pacjentów przydzielonych do grupy placebo nie pojawiła się kandydoza. Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Ponadto nie było znaczących różnic między grupami

terapeutycznymi w poziomach kortyzolu podczas oceny pod koniec podwójnie zaślepionej fazy badania. Zmniejszenie porannego poziomu kortyzolu w surowicy z wartości w granicach normy podczas badania przesiewowego do wartości poniżej dolnej granicy normy (6,2 mg/dl) odnotowano tylko u 3 (5,1%) pacjentów w ramieniu budezonidu. Żaden pacjent nie musiał przedwcześnie przerwać podawania badanego leku. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 58.

Tab. 58. Bezpieczeństwo terapii - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

Punkt końcowy	BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek AE	37/59 (62,7%)	12/29 (41,4%)	2,38 (0,96; 5,91)	0,0609	21,33 (-0,43; 43,09)	0,0547	-
Ciężkie AE	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	0,16 (0,01; 4,04)	0,2658	-3,45 (- 11,58; 4,68)	0,4059	-
Utknięcie kęsa pokarmowego	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	0,16 (0,01; 4,04)	0,2658	-3,45 (- 11,58; 4,68)	0,4059	-
TRAE	23/59 (39,0%)	1/29 (3,4%)	17,89 (2,28; 140,66)	0,0061	35,53 (21,43; 49,64)	0,0000	2,81 (2,01; 4,67)
Poważne AE	0/59 (0,0%)	0/29 (0,0%)			0,00 (-5,13; 5,13)	1,0000	-
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	0,16 (0,01; 4,04)	0,2658	-3,45 (- 11,58; 4,68)	0,4059	-
Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	0,16 (0,01; 4,04)	0,2658	-3,45 (- 11,58; 4,68)	0,4059	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10/59 (16,9%)	3/29 (10,3%)	1,77 (0,45; 7,00)	0,4163	6,60 (-8,04; 21,25)	0,3768	-
GERD	3/59 (5,1%)	0/29 (0,0%)	3,65 (0,18; 73,15)	0,3966	5,08 (-2,41; 12,58)	0,1835	-
Nudności	2/59 (3,4%)	0/29 (0,0%)	2,57 (0,12; 55,19)	0,5474	3,39 (-3,43; 10,21)	0,3302	-
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	21/59 (35,6%)	6/29 (20,7%)	2,12 (0,75; 6,02)	0,1590	14,90 (-4,24; 34,05)	0,1271	-
Podejrzewana miejscowa infekcja grzybicza	14/59 (23,7%)	0/29 (0,0%)	18,80 (1,08; 327,35)	0,0441	23,73 (11,97; 35,49)	0,0001	4,21 (2,82; 8,36)
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza	10/59 (16,9%)	0/29 (0,0%)	12,52 (0,71; 221,50)	0,0848	16,95 (6,30; 27,60)	0,0018	5,90 (3,62; 15,88)
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza z podejrzewanymi objawami endoskopowymi	8/59 (13,6%)	0/29 (0,0%)	9,74 (0,54; 174,85)	0,1224	13,56 (3,62; 23,50)	0,0075	7,38 (4,26; 27,64)
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza z podejrzewanymi objawami endoskopowymi i objawami klinicznymi	3/59 (5,1%)	0/29 (0,0%)	3,65 (0,18; 73,15)	0,3966	5,08 (-2,41; 12,58)	0,1835	-
Zapalenie nosogardzieli	2/59 (3,4%)	1/29 (3,4%)	0,98 (0,09; 11,30)	0,9887	-0,06 (-8,15; 8,03)	0,9887	-
Zapalenie gardła	1/59 (1,7%)	2/29 (6,9%)	0,23 (0,02; 2,68)	0,2423	-5,20 (- 14,99; 4,59)	0,2979	-
Nieprawidłowości w wynikach badań	5/59 (8,5%)	0/29 (0,0%)	5,95 (0,32; 111,46)	0,2326	8,47 (-0,15; 17,09)	0,0540	-

Punkt końcowy	BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Spadek poziomu kortyzolu we krwi	3/59 (5,1%)	0/29 (0,0%)	3,65 (0,18; 73,15)	0,3966	5,08 (-2,41; 12,58)	0,1835	-
Zaburzenia układu nerwowego	5/59 (8,5%)	1/29 (3,4%)	2,59 (0,29; 23,28)	0,3950	5,03 (-4,70; 14,75)	0,3111	-
Ból głowy	4/59 (6,8%)	1/29 (3,4%)	2,04 (0,22; 19,09)	0,5334	3,33 (-5,90; 12,56)	0,4795	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2/59 (3,4%)	2/29 (6,9%)	0,47 (0,06; 3,55)	0,4668	-3,51 (-13,82; 6,81)	0,5052	-
Astma	0/59 (0,0%)	2/29 (6,9%)	0,09 (0,00; 1,99)	0,1284	-6,90 (-17,05; 3,26)	0,1831	-
Zaburzenia naczyniowe	3/59 (5,1%)	0/29 (0,0%)	3,65 (0,18; 73,15)	0,3966	5,08 (-2,41; 12,58)	0,1835	-
Nadciśnienie	2/59 (3,4%)	0/29 (0,0%)	2,57 (0,12; 55,19)	0,5474	3,39 (-3,43; 10,21)	0,3302	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

Pod względem zmiany poziomu kortyzolu w surowicy, mierzonego rano, odnotowano wyłącznie niewielki spadek w obu grupach, a różnica pomiędzy budesonidem i placebo nie była istotna statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 59. Zmiana poziomu kortyzolu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID			Placebo			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
59	-1,10	3,72	29	-1,30	4,26	0,20 (-1,62; 2,02)	0,8298

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3 Analiza podtrzymania remisji

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa budesonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej pod względem podtrzymywania remisji w horyzoncie 48 tygodni przeprowadzono w badaniu EOS-2 opisanym w publikacji Straumann 2020. W ramach badania oceniono efektywność pod względem histologicznym, klinicznym oraz wyników endoskopowych, bezpieczeństwo i tolerancję leczenia, a także wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem. Wyniki uzyskane w ramach wyżej wspomnianego badania przytoczono w poniższych podrozdziałach.

4.3.1 Skuteczność leczenia

4.3.1.1 Odsetek pacjentów utrzymujących remisję

W zakresie odsetka pacjentów utrzymujących remisję w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od

dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 60.

Tab. 60. Odsetek pacjentów utrzymujących remisję - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
BOT 0,5 mg BID	50/68 (73,5%)	3/68 (4,4%)	60,19 (16,79; 215,75)	<0,0001	69,12 (57,55; 80,68)	<0,0001	1,45 (1,24; 1,74)
BOT 1 mg BID	51/68 (75,0%)	3/68 (4,4%)	65,00 (18,05; 234,01)	<0,0001	70,59 (59,20; 81,98)	<0,0001	1,42 (1,22; 1,69)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.2 Odsetek pacjentów z histologicznym nawrotem

W zakresie odsetka pacjentów z histologicznym nawrotem w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 61.

Tab. 61. Odsetek pacjentów z histologicznym nawrotem - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
BOT 0,5 mg BID	9/68 (13,2%)	61/68 (89,7%)	0,02 (0,01; 0,05)	<0,0001	-76,47 (-87,29; -65,65)	<0,0001	1,31 (1,15; 1,52)
BOT 1 mg BID	7/68 (10,3%)	61/68 (89,7%)	0,01 (0,00; 0,04)	<0,0001	-79,41 (-89,63; -69,20)	<0,0001	1,26 (1,12; 1,45)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.3 Odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym, utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji

W zakresie odsetka pacjentów z nawrotem klinicznym, utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji (możliwe kilka naraz) w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 62.

Tab. 62. Odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym, utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
BOT 0,5 mg BID	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31)	<0,0001	2,00 (1,57; 2,75)
BOT 1 mg BID	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76)	<0,0001	1,89 (1,51; 2,52)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.4 Odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym

W zakresie odsetka pacjentów z nawrotem klinicznym w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budezonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 63.

Tab. 63. Odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
BOT 0,5 mg BID	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31)	<0,0001	2,00 (1,57; 2,75)
BOT 1 mg BID	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76)	<0,0001	1,89 (1,51; 2,52)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.5 Odsetek pacjentów z utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej

W zakresie odsetka pacjentów z utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej w 48. tygodniu nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, niezależnie od dawki budezonidu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Należy przy tym zauważyć, że w przypadku obu dawek utknięcie kęsa nie miało ani razu miejsca przez cały okres trwania badania, natomiast w przypadku grupy placebo zdarzenie takie miało miejsce w przypadku 1 pacjenta. Wyniki przedstawiono w Tab. 64.

Tab. 64. Odsetek pacjentów z utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4977	-1,47 (-5,45; 2,51)	0,4690	-
BOT 1 mg BID	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4977	-1,47 (-5,45; 2,51)	0,4690	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.6 Odsetek pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegu dylatacji

W zakresie odsetka pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegu dylatacji w 48. tygodniu nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami niezależnie od dawki budesonidu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD), jako że w żadnej z grup nie odnotowano takiego przypadku przez cały okres trwania badania. Wyniki przedstawiono w Tab. 65.

Tab. 65. Odsetek pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegu dylatacji - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
BOT 1 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); n.d. - nie dotyczy.

4.3.1.7 Odsetek pacjentów z tygodniowym wynikiem w skali EEsAI-PRO (0-100) ≤20

W zakresie odsetka pacjentów z tygodniowym wynikiem w skali EEsAI-PRO (0-100) ≤20 w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 66.

Tab. 66. Odsetek pacjentów z tygodniowym wynikiem w skali EEsAI-PRO (0-100) ≤ 20 - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	49/68 (72,1%)	14/68 (20,6%)	9,95 (4,51; 21,95)	<0,0001	51,47 (37,11; 65,83)	<0,0001	1,94 (1,52; 2,69)
BOT 1 mg BID	50/68 (73,5%)	14/68 (20,6%)	10,71 (4,83; 23,78)	<0,0001	52,94 (38,72; 67,17)	<0,0001	1,89 (1,49; 2,58)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.8 Odsetek pacjentów utrzymujących kliniczno-histologiczną remisję

Punkt ten oceniano w ramach analizy *post hoc*.

W zakresie odsetka pacjentów utrzymujących kliniczno-histologiczną remisję (definiowaną jako dysfagia i odynofagia w skali NRS [0-10] ≤ 2 punkty w ostatnim tygodniu oraz <16 eos/mm² hpf) w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 67.

Tab. 67. Odsetek pacjentów utrzymujących kliniczno-histologiczną remisję - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	48/68 (70,6%)	1/68 (1,5%)	160,80 (20,86; 1239,52)	<0,0001	69,12 (57,92; 80,32)	<0,0001	1,45 (1,25; 1,73)
BOT 1 mg BID	50/68 (73,5%)	1/68 (1,5%)	186,11 (24,04; 1441,00)	<0,0001	72,06 (61,19; 82,93)	<0,0001	1,39 (1,21; 1,63)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.9 Odsetek pacjentów z wynikiem PatGA ≤ 2

W zakresie odsetka pacjentów z wynikiem PatGA ≤ 2 w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 68. Odsetek pacjentów z wynikiem PatGA ≤ 2 - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	60/68 (88,2%)	22/68 (32,4%)	15,68 (6,40; 38,41)	<0,0001	55,88 (42,38; 69,38)	<0,0001	1,79 (1,44; 2,36)
BOT 1 mg BID	58/68 (85,3%)	22/68 (32,4%)	12,13 (5,23; 28,14)	<0,0001	52,94 (38,99; 66,89)	<0,0001	1,89 (1,50; 2,56)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.10 Odsetek pacjentów utrzymujących remisję histologiczną (<16 eos/mm² hpf pod koniec badania)

W zakresie odsetka pacjentów utrzymujących remisję histologiczną (<16 eos/mm² hpf pod koniec badania) w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 69.

Tab. 69. Odsetek pacjentów utrzymujących remisję histologiczną (<16 eos/mm² hpf pod koniec badania) - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	53/68 (77,9%)	2/68 (2,9%)	116,60 (25,53; 532,63)	<0,0001	75,00 (64,36; 85,64)	<0,0001	1,33 (1,17; 1,55)
BOT 1 mg BID	57/68 (83,8%)	2/68 (2,9%)	171,00 (36,37; 803,88)	<0,0001	80,88 (71,25; 90,51)	<0,0001	1,24 (1,10; 1,40)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.11 Odsetek pacjentów z głęboką remisją histologiczną (0 eos/mm² hpf pod koniec badania)

W zakresie odsetka pacjentów z głęboką remisją histologiczną (0 eos/mm² hpf pod koniec badania) w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 70.

Tab. 70. Odsetek pacjentów z głęboką remisją histologiczną (0 eos/mm² hpf pod koniec badania) - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	52/68 (76,5%)	1/68 (1,5%)	217,75 (27,96; 1695,76)	<0,0001	75,00 (64,52; 85,48)	<0,0001	1,33 (1,17; 1,55)
BOT 1 mg BID	54/68 (79,4%)	1/68 (1,5%)	258,43 (32,93; 2028,05)	<0,0001	77,94 (67,91; 87,97)	<0,0001	1,28 (1,14; 1,47)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.12 Odsetek pacjentów utrzymujących głęboką remisję histologiczną (0 eos/mm² hpf od początku do końca badania)

W zakresie odsetka pacjentów utrzymujących głęboką remisję histologiczną (0 eos/mm² hpf od początku do końca badania) w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 71.

Tab. 71. Odsetek pacjentów utrzymujących głęboką remisję histologiczną (0 eos/mm² hpf od początku do końca badania) - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	50/68 (73,5%)	1/68 (1,5%)	186,11 (24,04; 1441,00)	<0,0001	72,06 (61,19; 82,93)	<0,0001	1,39 (1,21; 1,63)
BOT 1 mg BID	51/68 (75,0%)	1/68 (1,5%)	201,00 (25,89; 1560,49)	<0,0001	73,53 (62,85; 84,21)	<0,0001	1,36 (1,19; 1,59)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.13 Odsetek pacjentów z całkowitą remisją endoskopową (wszystkie oceny = 0)

W zakresie odsetka pacjentów z całkowitą remisją endoskopową (wszystkie oceny = 0) w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 72.

Tab. 72. Odsetek pacjentów z całkowitą remisją endoskopową (wszystkie oceny = 0) - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	36/68 (52,9%)	4/68 (5,9%)	18,00 (5,89; 54,99)	<0,0001	47,06 (33,94; 60,17)	<0,0001	2,13 (1,66; 2,95)
BOT 1 mg BID	39/68 (57,4%)	4/68 (5,9%)	21,52 (7,03; 65,86)	<0,0001	51,47 (38,45; 64,49)	<0,0001	1,94 (1,55; 2,60)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.14 Odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi pierścieniami pod koniec badania

W zakresie odsetka pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi pierścieniami pod koniec badania, tj. w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 73.

Tab. 73. Odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi pierścieniami pod koniec badania - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	4/68 (5,9%)	20/68 (29,4%)	0,15 (0,05; 0,47)	0,0011	-23,53 (-35,72; -11,34)	0,0002	4,25 (2,80; 8,82)
BOT 1 mg BID	2/68 (2,9%)	20/68 (29,4%)	0,07 (0,02; 0,33)	0,0006	-26,47 (-38,02; -14,92)	<0,0001	3,78 (2,63; 6,70)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.15 Odsetek pacjentów z brakiem oznak EoE w ocenie endoskopisty

W zakresie odsetka pacjentów z brakiem oznak EoE w ocenie endoskopisty w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 74.

Tab. 74. Odsetek pacjentów z brakiem oznak EoE w ocenie endoskopisty - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	46/68 (67,6%)	5/68 (7,4%)	26,35 (9,29; 74,75)	<0,0001	60,29 (47,56; 73,03)	<0,0001	1,66 (1,37; 2,10)
BOT 1 mg BID	50/68 (73,5%)	5/68 (7,4%)	35,00 (12,15; 100,83)	<0,0001	66,18 (53,99; 78,36)	<0,0001	1,51 (1,28; 1,85)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.16 Odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami EoE w ocenie endoskopisty

W zakresie odsetka pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami EoE w ocenie endoskopisty w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid niezależnie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 75.

Tab. 75. Odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami EoE w ocenie endoskopisty - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	2/68 (2,9%)	41/68 (60,3%)	0,02 (0,00; 0,09)	<0,0001	-57,35 (-69,66; -45,05)	<0,0001	1,74 (1,44; 2,22)
BOT 1 mg BID	2/68 (2,9%)	41/68 (60,3%)	0,02 (0,00; 0,09)	<0,0001	-57,35 (-69,66; -45,05)	<0,0001	1,74 (1,44; 2,22)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.17 Odsetek pacjentów z oceną PatGA pod względem ogólnej satysfakcji z leczenia - skrajnie zadowolony lub zadowolony

W zakresie odsetka pacjentów z oceną PatGA pod względem ogólnej satysfakcji z leczenia - skrajnie zadowolony lub zadowolony w 48. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących budesonid w dawce 0,5 mg dwa razy dziennie od dawki w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku budesonidu dawkowanego 1 mg dwa razy dziennie różnica między interwencją a placebo była nieistotna statystycznie niezależnie od miary efektu. Wyniki przedstawiono w Tab. 76.

Tab. 76. Odsetek pacjentów z oceną PatGA pod względem ogólnej satysfakcji z leczenia - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BOT 0,5 mg BID	62/68 (91,2%)	46/68 (67,6%)	4,94 (1,85; 13,17)	0,0014	23,53 (10,53; 36,53)	0,0004	4,25 (2,74; 9,50)
BOT 1 mg BID	49/68 (72,1%)	46/68 (67,6%)	1,23 (0,59; 2,57)	0,5753	4,41 (-11,00; 19,82)	0,5746	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.18 Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany szczytowej wartości eos/mm² hpf ocenianej w 48. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo niezależnie od dawki budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 77.

Tab. 77. Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BOT 0,5 mg BID	68	38,00	112,60	68	262,00	216,30	-224,00 (-281,96; -166,04)	<0,0001
BOT 1 mg BID	68	21,00	64,00	68	262,00	216,30	-241,00 (-294,61; -187,39)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.19 Zmiana pod względem wartości PatGA (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany wartości PatGA (0-10) ocenianej w 48. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo niezależnie od dawki budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 78.

Tab. 78. Zmiana pod względem wartości PatGA (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BOT 0,5 mg BID	68	0,00	2,00	68	3,00	2,70	-3,00 (-3,80; -2,20)	<0,0001
BOT 1 mg BID	68	0,00	1,80	68	3,00	2,70	-3,00 (-3,77; -2,23)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.20 Zmiana pod względem dysfagii w skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany dysfagii w skali NRS (0-10) ocenianej w 48. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo niezależnie od dawki budezonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 79.

Tab. 79. Zmiana pod względem dysfagii w skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BOT 0,5 mg BID	68	0,00	2,00	68	3,00	2,90	-3,00 (-3,84; -2,16)	<0,0001
BOT 1 mg BID	68	0,00	1,80	68	3,00	2,90	-3,00 (-3,81; -2,19)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.21 Zmiana pod względem odynofagii w skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany odynofagii w skali NRS (0-10) ocenianej w 48. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo niezależnie od dawki budezonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 80.

Tab. 80. Zmiana pod względem odynofagii w skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BOT 0,5 mg BID	68	0,00	1,80	68	2,00	2,70	-2,00 (-2,77; -1,23)	<0,0001
BOT 1 mg BID	68	0,00	1,60	68	2,00	2,70	-2,00 (-2,75; -1,25)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.22 Zmiana pod względem wartości EEsAI-PRO w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany wartości EEsAI-PRO ocenianej w 48. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budezonidu względem placebo niezależnie od dawki budezonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 81.

Tab. 81. Zmiana pod względem wartości EEsAI-PRO w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BOT 0,5 mg BID	68	-2,00	19,20	68	22,00	23,10	-24,00 (-31,14; -16,86)	<0,0001
BOT 1 mg BID	68	-7,00	18,10	68	22,00	23,10	-29,00 (-35,98; -22,02)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.23 Zmiana pod względem całkowitej wartości w zmodyfikowanej skali EREFS w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany całkowitej wartości w zmodyfikowanej skali EREFS ocenianej w 48. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo niezależnie od dawki budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 82.

Tab. 82. Zmiana pod względem całkowitej wartości w zmodyfikowanej skali EREFS w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BOT 0,5 mg BID	68	0,00	1,40	68	3,00	1,90	-3,00 (-3,56; -2,44)	<0,0001
BOT 1 mg BID	68	0,00	1,20	68	3,00	1,90	-3,00 (-3,53; -2,47)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.24 Zmiana pod względem podskali EREFS dotyczącej objawów zapalnych w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany podskali EREFS dotyczącej objawów zapalnych ocenianej w 48. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo niezależnie od dawki budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 83.

Tab. 83. Zmiana pod względem podskali EREFS dotyczącej objawów zapalnych w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BOT 0,5 mg BID	68	0,00	1,00	68	2,00	1,20	-2,00 (-2,37; -1,63)	<0,0001
BOT 1 mg BID	68	0,00	0,80	68	2,00	1,20	-2,00 (-2,34; -1,66)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.1.25 Zmiana pod względem podskali EREFS dotyczącej objawów zwłóknienia w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany podskali EREFS dotyczącej objawów zwłóknienia ocenianej w 48. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo niezależnie od dawki budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 84.

Tab. 84. Zmiana pod względem podskali EREFS dotyczącej objawów zwłóknienia w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BOT 0,5 mg BID	68	0,00	0,70	68	1,00	1,00	-1,00 (-1,29; -0,71)	<0,0001
BOT 1 mg BID	68	0,00	0,50	68	1,00	1,00	-1,00 (-1,27; -0,73)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.2 Jakość życia związana ze zdrowiem

4.3.2.1 Zmiana pod względem wyniku kwestionariusza EoE-QoL-A 30-elementowego w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany wyniku kwestionariusza EoE-QoL-A 30-elementowego ocenianej w 48. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo niezależnie od dawki budesonidu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 85.

Tab. 85. Zmiana pod względem wyniku kwestionariusza EoE-QoL-A 30-elementowego w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
BOT 0,5 mg BID	68	0,20	0,46	68	-0,20	0,65	0,40 (0,21; 0,59)	0,0001
BOT 1 mg BID	68	0,30	0,53	68	-0,20	0,65	0,50 (0,30; 0,70)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

4.3.3 Bezpieczeństwo terapii

Ogółem obie dawki BOT były dobrze tolerowane i nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem. Wśród badanych grup nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem często zgłaszanych AE, większość z nich nie była związana z badanym lekiem. Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej wystąpiło u 2 pacjentów otrzymujących placebo, ale u żadnego pacjenta w 2 grupach BOT. Pogorszenie stanu pacjenta był częstsze w przypadku placebo (64,7%) niż w przypadku BOT 0,5 mg dwa razy dziennie i BOT 1,0 mg dwa razy dziennie (16,2%, $p < 0,001$ i 11,8%, $p < 0,001$). Najczęściej

zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z badanym lekiem były łagodne do umiarkowanych objawy miejscowej kandydozy, które łatwo leczono lekami przeciwgrzybiczymi, bez wpływu na codzienne czynności życiowe lub konieczność odstawienia badanego leku, i które szybko ustępowały po leczeniu medycznym. Podejrzewano je u 16,1% i 11,8% pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio BOT 0,5 mg dwa razy dziennie i BOT 1,0 mg dwa razy dziennie. Średnie poranne poziomy kortyzolu na początku badania wynosiły 12,1, 11,3 i 10,1 mg/dl w grupach BOT 0,5 mg dwa razy dziennie, BOT 1,0 mg dwa razy dziennie i placebo, i nie zmieniły się istotnie pod koniec badania (odpowiednio 12,8, 10,1 i 11,9 mg/dl). Natomiast u 4 pacjentów przydzielonych do BOT zaobserwowano spadek porannego stężenia kortyzolu w surowicy poniżej dolnej granicy normy (6,2 mg/dl). Zaćmę zaobserwowano tylko u 1 pacjenta otrzymującego placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 86.

Tab. 86. Bezpieczeństwo terapii - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.

Punkt końcowy	BOT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
BOT 0,5 mg BID vs PLA							
Jakiegokolwiek AE	57/68 (83,8%)	61/68 (89,7%)	0,59 (0,22; 1,64)	0,3151	-5,88 (- 17,23; 5,47)	0,3096	-
TRAE	22/68 (32,4%)	3/68 (4,4%)	10,36 (2,93; 36,68)	0,0003	27,94 (15,80; 40,08)	<0,0001	-
SAE	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	7/68 (10,3%)	42/68 (61,8%)	0,07 (0,03; 0,18)	<0,0001	-51,47 (- 65,09; - 37,85)	<0,0001	1,94 (1,54; 2,64)
Nawrót kliniczny	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (- 63,69; - 36,31)	<0,0001	2,00 (1,57; 2,75)
Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)	0,19 (0,01; 4,12)	0,2930	-2,94 (-7,78; 1,90)	0,2338	-
Ból w klatce piersiowej	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
Zapalenie siatkówki	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
Ból jamy ustnej i gardła	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
Alergiczne zapalenie skóry	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
Dylatacja przetyku	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4977	-1,47 (-5,45; 2,51)	0,4690	-
Utknięcie kęsa pokarmowego niewymagające interwencji endoskopowej	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	5/68 (7,4%)	0/68 (0,0%)	11,87 (0,64; 218,95)	0,0963	7,35 (0,66; 14,05)	0,0314	13,60 (7,12; 152,40)
Stany ogólne i w miejscu podania	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-

Punkt końcowy	BOT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	12/68 (17,6%)	1/68 (1,5%)	14,36 (1,81; 113,85)	0,0117	16,18 (6,67; 25,68)	0,0008	6,18 (3,89; 14,98)
Grzybica ogółem	12/68 (17,6%)	0/68 (0,0%)	30,31 (1,76; 523,26)	0,0189	17,65 (8,34; 26,95)	0,0002	5,67 (3,71; 11,99)
Podejrzewana objawowa infekcja grzybicza	11/68 (16,2%)	0/68 (0,0%)	27,40 (1,58; 475,15)	0,0230	16,18 (7,16; 25,19)	0,0004	6,18 (3,97; 13,97)
Histologicznie potwierdzona infekcja grzybicza	5/68 (7,4%)	0/68 (0,0%)	11,87 (0,64; 218,95)	0,0963	7,35 (0,66; 14,05)	0,0314	13,60 (7,12; 152,40)
Histologicznie potwierdzona i objawowa infekcja grzybicza	4/68 (5,9%)	0/68 (0,0%)	9,56 (0,50; 181,08)	0,1325	5,88 (-0,28; 12,04)	0,0613	-
Spadek poziomu kortyzolu we krwi	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-
Zaburzenia układu nerwowego	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
Zaburzenia smaku	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Zaburzenia naczyniowe	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
Nadciśnienie	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
BOT 1 mg BID vs PLA							
Jakiegokolwiek AE	59/68 (86,8%)	61/68 (89,7%)	0,75 (0,26; 2,15)	0,5954	-2,94 (- 13,76; 7,88)	0,5941	-
TRAE	22/68 (32,4%)	3/68 (4,4%)	10,36 (2,93; 36,68)	0,0003	27,94 (15,80; 40,08)	<0,0001	3,58 (2,49; 6,33)
SAE	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	8/68 (11,8%)	42/68 (61,8%)	0,08 (0,03; 0,20)	<0,0001	-50,00 (- 63,86; - 36,14)	<0,0001	2,00 (1,57; 2,77)
Nawrót kliniczny	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (- 66,12; - 39,76)	<0,0001	1,89 (1,51; 2,52)
Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)	0,19 (0,01; 4,12)	0,2930	-2,94 (-7,78; 1,90)	0,2338	-
Ból w klatce piersiowej	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Zapalenie siatkówki	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Ból jamy ustnej i gardła	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Alergiczne zapalenie skóry	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Dylatacja przetyku	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4977	-1,47 (-5,45; 2,51)	0,4690	-
Utknięcie kęsa pokarmowego niewymagające interwencji endoskopowej	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	5/68 (7,4%)	0/68 (0,0%)	11,87 (0,64; 218,95)	0,0963	7,35 (0,66; 14,05)	0,0314	13,60 (7,12; 152,40)

Punkt końcowy	BOT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Stany ogólne i w miejscu podania	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	10/68 (14,7%)	1/68 (1,5%)	11,55 (1,44; 92,98)	0,0215	13,24 (4,34; 22,13)	0,0035	7,56 (4,52; 23,02)
Grzybica ogółem	9/68 (13,2%)	0/68 (0,0%)	21,87 (1,25; 383,87)	0,0348	13,24 (4,86; 21,61)	0,0019	7,56 (4,63; 20,57)
Podjęrzewana objawowa infekcja grzybicza	8/68 (11,8%)	0/68 (0,0%)	19,25 (1,09; 340,53)	0,0436	11,76 (3,76; 19,77)	0,0040	8,50 (5,06; 26,63)
Histologicznie potwierdzona infekcja grzybicza	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-
Histologicznie potwierdzona i objawowa infekcja grzybicza	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Spadek poziomu kortyzolu we krwi	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-
Zaburzenia układu nerwowego	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
Zaburzenia smaku	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
Zaburzenia naczyniowe	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Nadciśnienie	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); n.d. - nie dotyczy.

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkowe dowody na skuteczność i bezpieczeństwo budesonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, inne niż wyniki badań RCT, pochodzące zarówno z danych literaturowych, jak i baz danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia.

5.1 Dane z otwartej fazy przedłużonej badania EOS-1

Analizę poszerzonej skuteczności i bezpieczeństwa budesonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej pod względem indukowania remisji w horyzoncie 6 tygodni przeprowadzono w otwartej fazie przedłużonej badania EOS-1 opisanej w publikacji Lucendo 2019. W ramach badania oceniono efektywność pod względem histologicznym, klinicznym oraz wyników endoskopowych, bezpieczeństwo i tolerancję leczenia, a także wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem. Wyniki uzyskane w ramach wyżej wspomnianej kontynuacji badania przytoczono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1 Skuteczność leczenia

5.1.1.1 Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną

Remisja kliniczno-histologiczna oceniana w 6. tygodniu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu EOS-1. Punkt ten zdefiniowano jako osiągnięcie pod koniec badania (6 tygodni fazy podwójnie zaślepionej) zarówno histologicznej remisji (tj. szczytowa liczba eozynofili <16 eos/mm² hpf), jak i remisji klinicznej (tj. natężenie objawów ocenione na ≤ 2 punkty w skali 0-10 NRS zarówno dla dysfagii, jak i odynofagii, każdego dnia tygodnia poprzedzającego zakończenie badania). Wystąpienie utknięcia kęsa pokarmowego, potrzeba interwencji endoskopowej lub dylatacji, a także przedwczesne wycofanie się z udziału w badaniu traktowano jako niepowodzenie leczenia.

Wyniki w zakresie odsetka pacjentów osiągających tak zdefiniowaną remisję kliniczno-histologiczną w 6. tygodniu otwartej fazy przedłużonej przedstawiono w Tab. 87.

Tab. 87. Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT --> BOT n/N (%)	PLA --> BOT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
16/23 (69,6%)	22/28 (78,6%)	0,62 (0,18; 2,21)	0,4645	-9,01 (-33,19; 15,17)	0,4654	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.2 Odsetek pacjentów z remisją histologiczną

Punkt ten zdefiniowano na dwa sposoby, jako:

- szczytowa wartość eozynofilii <16/mm² hpf; ekwiwalent <5 eos/hpf;
- szczytowa wartość eozynofili <48/mm² hpf; ekwiwalent <15 eos/hpf.

Wyniki w zakresie odsetka pacjentów osiągających tak zdefiniowaną remisję histologiczną w 6. tygodniu otwartej fazy przedłużonej przedstawiono w Tab. 88.

Tab. 88. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

Definicja remisji	BOT --> BOT n/N (%)	PLA --> BOT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Eos <16/mm ² hpf; ekwiwalent <5 eos/hpf	19/23 (82,6%)	25/28 (89,3%)	0,57 (0,11; 2,86)	0,4942	-6,68 (-25,94; 12,59)	0,4970	-
Eos <48/mm ² hpf; ekwiwalent <15 eos/hpf	20/23 (87,0%)	25/28 (89,3%)	0,80 (0,15; 4,40)	0,7975	-2,33 (-20,24; 15,58)	0,7988	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.3 Odsetek pacjentów w remisji klinicznej (całkowity tygodniowy EEsAI-PRO ≤20)

Wyniki w zakresie odsetka pacjentów osiągających remisję kliniczną zdefiniowaną jako całkowity tygodniowy EEsAI-PRO ≤20 w 6. tygodniu otwartej fazy przedłużonej przedstawiono w Tab. 89.

Tab. 89. Odsetek pacjentów w remisji klinicznej (całkowity tygodniowy EEsAI-PRO ≤20) - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT --> BOT n/N (%)	PLA --> BOT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
11/23 (47,8%)	17/28 (60,7%)	0,59 (0,19; 1,81)	0,3588	-12,89 (-40,17; 14,39)	0,3544	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.4 Odsetek pacjentów z ustąpieniem dysfagii

Wyniki w zakresie odsetka pacjentów bez problemów lub z minimalnymi problemami definiowanymi jako wynik w skali 0-10 NRS pod względem dysfagii ≤2 każdego dnia w tygodniu przed końcem otwartej fazy przedłużonej (tj. przed końcem 6. tygodnia otwartej fazy przedłużonej) przedstawiono w Tab. 90.

Tab. 90. Odsetek pacjentów z ustąpieniem dysfagii - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT --> BOT n/N (%)	PLA --> BOT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
17/23 (73,9%)	23/28 (82,1%)	0,62 (0,16; 2,36)	0,4792	-8,23 (-31,11; 14,65)	0,4807	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.5 Odsetek pacjentów z globalną oceną endoskopową aktywności EoE wskazującą na brak objawów EoE

Wyniki w zakresie odsetka pacjentów z globalną oceną endoskopową aktywności EoE wskazującą na brak objawów EoE w 6. tygodniu otwartej fazy przedłużonej przedstawiono w Tab. 91.

Tab. 91. Odsetek pacjentów z globalną oceną endoskopową aktywności EoE wskazującą na brak objawów EoE - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT --> BOT n/N (%)	PLA --> BOT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
15/23 (65,2%)	17/28 (60,7%)	1,21 (0,39; 3,81)	0,7408	4,50 (-22,07; 31,08)	0,7398	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.6 Odsetek pacjentów z remisją kliniczną

Remisję kliniczną definiowano analogicznie jak w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu EOS-1, tj. jako natężenie objawów ocenione na ≤ 2 punkty w skali 0-10 NRS zarówno dla dysfagii, jak i odynofagii, każdego dnia tygodnia poprzedzającego zakończenie badania.

Wyniki w zakresie odsetka pacjentów osiągających tak zdefiniowaną remisję kliniczną w 6. tygodniu otwartej fazy przedłużonej przedstawiono w Tab. 92.

Tab. 92. Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT --> BOT n/N (%)	PLA --> BOT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
17/23 (73,9%)	23/28 (82,1%)	0,62 (0,16; 2,36)	0,4792	-8,23 (-31,11; 14,65)	0,4807	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.7 Zmiana pod względem tygodniowej sumy dziennej dysfagii mierzonej za pomocą skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej

Wyniki pod względem zmiany tygodniowej sumy dziennej dysfagii mierzonej za pomocą skali NRS (0-10) ocenianej w 6. tygodniu analizy przedstawiono w Tab. 93.

Tab. 93. Zmiana pod względem tygodniowej sumy dziennej dysfagii mierzonej za pomocą skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-16,80	15,17	28	-16,10	12,28	-0,70 (-8,39; 6,99)	0,8591

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.8 Zmiana pod względem oceny PGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej

Wyniki uzyskane pod względem zmiany oceny PGA aktywności EoE (NRS 0-10) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 94.

Tab. 94. Zmiana pod względem oceny PGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-3,30	2,81	28	-4,10	2,43	0,80 (-0,66; 2,26)	0,2882

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.9 Zmiana pod względem oceny PatGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej

Pod względem zmiany oceny PatGA aktywności EoE (NRS 0-10) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 95.

Tab. 95. Zmiana pod względem oceny PatGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-2,90	2,81	28	-2,70	2,43	-0,20 (-1,66; 1,26)	0,7895

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.10 Zmiana pod względem zmiany całkowitej tygodniowej wartości EEsAI-PRO w stosunku do wartości wyjściowej

Wyniki pod względem zmiany całkowitej tygodniowej wartości EEsAI-PRO ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 96.

Tab. 96. Zmiana pod względem zmiany całkowitej tygodniowej wartości EEsAI-PRO w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-21,20	25,20	28	-23,60	18,22	2,40 (-9,91; 14,71)	0,7041

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.11 Zmiana pod względem łącznego zmodyfikowanego wyniku endoskopowego EREFS (0-9)

Wyniki pod względem zmiany łącznego zmodyfikowanego wyniku endoskopowego EREFS (0-9) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 97.

Tab. 97. Zmiana pod względem łącznego zmodyfikowanego wyniku endoskopowego EREFS (0-9) - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-1,30	1,47	28	-3,40	2,16	2,10 (1,10; 3,10)	0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.12 Zmiana pod względem szczytowej liczby eozynofili we krwi, eos/mm²

Pod względem zmiany szczytowej liczby eozynofili we krwi, eos/mm² ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść budesonidu względem placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 98.

Tab. 98. Zmiana pod względem szczytowej liczby eozynofili we krwi, eos/mm² - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-12,00	66,07	28	-206,00	110,69	194,00 (144,91; 243,09)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.13 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zapalenia (0-4)

Wyniki uzyskane pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zapalenia (0-4) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 99.

Tab. 99. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zapalenia (0-4) - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-0,60	1,35	28	-2,40	1,48	1,80 (1,02; 2,58)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.14 Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwłóknienia (0-4)

Wyniki uzyskane pod względem zmiany częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwłóknienia (0-4) ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 100.

Tab. 100. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwłóknienia (0-4) - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-0,50	0,86	28	-0,90	0,94	0,40 (-0,09; 0,89)	0,1196

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.1.15 Zmiana pod względem wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - ogółem

Wyniki pod względem zmiany wartości eozynofili/mm² hpf ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 101.

Tab. 101. Zmiana pod względem wartości eozynofili/mm² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - ogółem - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-5,00	230,00	28	-211,00	205,18	206,00 (85,12; 326,88)	0,0016

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2 Jakość życia związana ze zdrowiem

5.1.2.1 Zmiana pod względem obciążenia objawami w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej

Niższe wartości w skali SHS wskazują na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany wartości uzyskanej w skali SHS (VAS 0-100) w zakresie obciążenia objawami ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 102.

Tab. 102. Zmiana pod względem obciążenia objawami w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-28,00	31,69	29	-24,00	24,87	-4,00 (-19,80; 11,80)	0,6219

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.2 Zmiana pod względem funkcjonowania społecznego w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej

Niższe wartości w skali SHS wskazują na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany wartości uzyskanej w skali SHS (VAS 0-100) w zakresie funkcjonowania społecznego ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 103.

Tab. 103. Zmiana pod względem funkcjonowania społecznego w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-25,00	25,57	29	-18,00	23,90	-7,00 (-20,60; 6,60)	0,3178

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.3 Zmiana pod względem obaw związanych z chorobą w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej

Niższe wartości w skali SHS wskazują na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany wartości uzyskanej w skali SHS (VAS 0-100) w zakresie obaw związanych z chorobą ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 104.

Tab. 104. Zmiana pod względem obaw związanych z chorobą w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-12,00	19,94	29	-14,00	24,59	2,00 (-10,10; 14,10)	0,7474

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.4 Zmiana pod względem ogólnego samopoczucia w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej

Niższe wartości w skali SHS wskazują na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany wartości uzyskanej w skali SHS (VAS 0-100) w zakresie ogólnego samopoczucia ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 105.

Tab. 105. Zmiana pod względem ogólnego samopoczucia w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	-18,00	22,63	29	-13,00	23,77	-5,00 (-17,66; 7,66)	0,4427

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.5 Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany sumarycznej wartości 30 pytań w skali EoE-QoL-A ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 106.

Tab. 106. Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	0,16	0,40	29	0,29	0,60	-0,13 (-0,40; 0,14)	0,3555

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.6 Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 24 pytań

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany sumarycznej wartości 24 pytań w skali EoE-QoL-A ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 107.

Tab. 107. Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 24 pytań - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	0,17	0,38	29	0,28	0,61	-0,11 (-0,38; 0,16)	0,4282

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.7 Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 10 pytań

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie 10 pytań dotyczących wpływu jedzenia/diety ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 108.

Tab. 108. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 10 pytań - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	0,33	0,61	29	0,49	0,74	-0,16 (-0,53; 0,21)	0,3946

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.8 Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 4 pytania

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie 4 pytań dotyczących wpływu jedzenia/diety ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 109.

Tab. 109. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 4 pytania - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	0,39	0,57	29	0,46	0,80	-0,07 (-0,44; 0,30)	0,7154

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.9 Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ społeczny

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie wpływu społecznego ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 110.

Tab. 110. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ społeczny - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	0,04	0,63	29	0,45	1,03	-0,41 (-0,86; 0,04)	0,0819

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.10 Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ emocjonalny

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie wpływu emocjonalnego ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 111.

Tab. 111. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ emocjonalny - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	0,15	0,42	29	0,22	0,60	-0,07 (-0,35; 0,21)	0,6250

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.11 Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z chorobą

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie niepokoju związanego z chorobą ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 112.

Tab. 112. Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z chorobą - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	0,16	0,52	29	0,16	0,66	0,00 (-0,32; 0,32)	1,0000

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.2.12 Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z polykaniem

Wyższy wynik w skali EoE-QoL-A wskazuje na lepszą jakość życia.

Wyniki pod względem zmiany oceny wg kwestionariusza EoE-QoL-A w zakresie niepokoju związanego z polykaniem ocenianej w 6. tygodniu analizy w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w Tab. 113.

Tab. 113. Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z polykaniem - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

BOT → BOT			PLA → BOT			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	0,13	0,51	29	0,20	0,64	-0,07 (-0,38; 0,24)	0,6609

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.1.3 Bezpieczeństwo terapii

Wyniki analizy bezpieczeństwa z przedłużonej fazy otwartej badania EOS-1 są zgodne z wynikami uzyskanymi z 6-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej. Szczegóły przedstawiono w Tab. 114.

Tab. 114. Bezpieczeństwo terapii - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.

Punkt końcowy	BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek AE	13/23 (56,5%)	16/28 (57,1%)	0,98 (0,32; 2,97)	0,9645	-0,62 (-27,94; 26,70)	0,9645	-
Ciężkie AE	0/23 (0,0%)	0/28 (0,0%)			0,00 (-7,42; 7,42)	1,0000	-
Utknięcie kęsa pokarmowego	0/23 (0,0%)	0/28 (0,0%)			0,00 (-7,42; 7,42)	1,0000	-
TRAE	6/23 (26,1%)	13/28 (46,4%)	0,41 (0,12; 1,34)	0,1392	-20,34 (-46,10; 5,41)	0,1216	-
Poważne AE	0/23 (0,0%)	0/28 (0,0%)			0,00 (-7,42; 7,42)	1,0000	-
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0/23 (0,0%)	1/28 (3,6%)	0,39 (0,02; 10,04)	0,5699	-3,57 (-13,45; 6,31)	0,4787	-
Obrzęk ust i parestezja jamy ustnej, łagodnego natężenia i przemijające	0/23 (0,0%)	1/28 (3,6%)	0,39 (0,02; 10,04)	0,5699	-3,57 (-13,45; 6,31)	0,4787	-
TRAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0/23 (0,0%)	1/28 (3,6%)	0,39 (0,02; 10,04)	0,5699	-3,57 (-13,45; 6,31)	0,4787	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3/23 (13,0%)	2/28 (7,1%)	1,95 (0,30; 12,80)	0,4867	5,90 (-10,85; 22,65)	0,4898	-
GERD	2/23 (8,7%)	1/28 (3,6%)	2,57 (0,22; 30,32)	0,4531	5,12 (-8,29; 18,54)	0,4539	-
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	4/23 (17,4%)	12/28 (42,9%)	0,28 (0,08; 1,04)	0,0578	-25,47 (-49,47; -1,47)	0,0375	3,93 (2,02; 68,18)

Punkt końcowy	BOT 1 mg BID n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Podejrzewana miejscowa infekcja grzybicza	4/23 (17,4%)	10/28 (35,7%)	0,38 (0,10; 1,43)	0,1517	-18,32 (-41,88; 5,23)	0,1274	-
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza	2/23 (8,7%)	7/28 (25,0%)	0,29 (0,05; 1,54)	0,1448	-16,30 (-36,05; 3,44)	0,1056	-
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza z podejrzewanymi objawami endoskopowymi	1/23 (4,3%)	6/28 (21,4%)	0,17 (0,02; 1,50)	0,1101	-17,08 (-34,41; 0,25)	0,0534	-
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza z podejrzewanymi objawami endoskopowymi i objawami klinicznymi	0/23 (0,0%)	0/28 (0,0%)			0,00 (-7,42; 7,42)	1,0000	-
Zaburzenia układu nerwowego	4/23 (17,4%)	1/28 (3,6%)	5,68 (0,59; 54,94)	0,1333	13,82 (-3,13; 30,77)	0,1100	-
Ból głowy	4/23 (17,4%)	1/28 (3,6%)	5,68 (0,59; 54,94)	0,1333	13,82 (-3,13; 30,77)	0,1100	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

Pod względem zmiany poziomu kortyzolu w surowicy, mierzonego rano, odnotowano niewielką różnicę w stosunku do wartości uzyskanej na koncie podwójnie zaślepionej fazy w obu grupach, a różnica pomiędzy budesonidem i placebo nie była istotna statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 115. Zmiana poziomu kortyzolu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.

BOT 1 mg BID → BOT 1 mg BID			Placebo → BOT 1 mg BID			Różnica efektu	
N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
23	0,04	4,77	29	0,50	3,85	-0,46 (-2,86; 1,94)	0,7088

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

5.2 Dane z rejestrów zdarzeń niepożądanych

5.2.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 116) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Jorveza® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 116. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.05.2021) [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	0
Choroby serca	0
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1
Choroby ucha i błędnika	0
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	29
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	11
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0
Choroby układu odpornościowego	2
Infekcje i choroby pasożytnicze	21
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7
Odchylenia w parametrach badań	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Choroby układu nerwowego	23
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiczne	2
Choroby nerek i układu moczowego	0
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1
Choroby układu rozrodczego i piersi	12
Choroby skóry i tkanki podskórnej	9
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	0
Choroby naczyniowe	1
ŁĄCZNIE	69

5.2.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania budezonidu ogółem. Nie zidentyfikowano danych dotyczących szczególnej postaci budezonidu, jaką jest produkt

Jorveza®. Należy to mieć na uwadze analizując liczby zdarzeń niepożądanych, które z tego względu są zawyżone względem wnioskowanego preparatu. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 117).

Tab. 117. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.05.2021) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	286
Choroby serca	1238
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	92
Choroby ucha i błędnika	295
Choroby endokrynologiczne	456
Choroby oka	1165
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4386
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	7142
Choroby wątroby i dróg żółciowych	143
Choroby układu odpornościowego	893
Infekcje i choroby pasożytnicze	2738
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5358
Odchylenia w parametrach badań	2075
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	746
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1569
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	286
Choroby układu nerwowego	3910
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	91
Kwestie związane z produktem	1829
Choroby psychiczne	2131
Choroby nerek i układu moczowego	337
Choroby układu rozrodczego i piersi	242
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8274
Choroby skóry i tkanki podskórnej	3079
Zaburzenia społeczne	180
Procedury chirurgiczne i medyczne	212
Choroby naczyniowe	885

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla jedyne go zidentyfikowanego opracowania z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej - poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Nie zidentyfikowano żadnego badania opublikowanego w postaci pełnej publikacji, z tego względu zdecydowano się na przedstawienie abstraktu konferencyjnego. Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 118. Zestawienie badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka		Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci		
Lee 2020	Retrospektywne badanie w oparciu o dane z bazy histologicznej dwóch dużych szpitali uniwersyteckich w UK	Pacjenci z histologicznie potwierdzoną diagnozą EoE (zdefiniowaną jako liczba eozynofili >15/hpf) pomiędzy styczniem 2018 a czerwcem 2019 (N=59; 38M, 21K).	20 pacjentów leczono budezonidem ODT przez 12 tygodni, 6 po braku odpowiedzi na połykane steroidy. Całkowite ustąpienie objawów w tej grupie wyniosło 50% (9/18). 100% odpowiedzi odnotowano wśród pacjentów nieleczonych wcześniej i 67% odpowiedzi u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali połykane steroidy. Różnice w zakresie odsetków odpowiedzi pomiędzy pacjentami leczonymi Jorveza i połkniętymi sterydami nie były statystycznie istotne ze względu na małą liczebność próby, p=0,74.	Początkowe wyniki leczenia budezonidem ODT są obiecujące, zwłaszcza u pacjentów wcześniej nieleczonych.

UK - Zjednoczone Królestwo (ang. *United Kingdom*); EoE - eozynofilowe zapalenie przetyku (ang. *eosinophilic esophagitis*); N - całkowita liczba pacjentów w badaniu; M - mężczyźni; K - kobiety; ODT - tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej (ang. *orodispersable tablet*); p - poziom istotności statystycznej.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Jorveza®) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na różne założenia zidentyfikowanych badań oraz różne horyzonty czasowe - nie metaanalizowano wyników z poszczególnych badań. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 17.09.2021, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej 3 prace pełno tekstowe opisujące kontrolowane próby kliniczne, 1 pracę opisującą badanie efektywności praktycznej oraz 4 przeglądy systematyczne w ramach analizy opracowań wtórnych. Dodatkowo uwzględniono kontynuację jednego z badań w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Ocena ryzyka błędu systematycznego wykazała, że wszystkie włączone do analizy badania RCT niosą niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego i cechuje je wysoka jakość. Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa potwierdziła wnioskowanie płynące z badań pierwotnych.

Zestawienie najważniejszych wyników badań przedstawiono w poniższych tabelach (Tab. 119, Tab. 120, Tab. 121 - odpowiednio dla wyników z zakresu skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa terapii).

Tab. 119. Zestawienie najważniejszych wyników - skuteczność terapii.

Punkt końcowy	Rodzaj interwencji	OR		RD	
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehke 2015, horyzont: 2 tygodnie					
Remisja histologiczna (<16 eos/mm ² hpf)	BOT 1 mg BID	183,86 (8,84; 3824,03)	0,0008	84,21 (66,21; 102,21)	<0,0001
Remisja histologiczna (<65 eos/mm ² hpf)	BOT 1 mg BID	81,00 (4,20; 1561,60)	0,0036	68,42 (46,78; 90,06)	<0,0001
Poprawa endoskopowa	BOT 1 mg BID	7,84 (1,85; 33,23)	0,0052	47,37 (19,37; 75,37)	0,0009
Indukcja remisji, badanie EOS-1, Lucendo 2019, horyzont: 6 tygodni					
Remisja kliniczno-histologiczna	BOT 1 mg BID	79,82 (4,66; 1368,61)	0,0025	57,63 (44,31; 70,95)	<0,0001

Punkt końcowy	Rodzaj interwencji	OR		RD	
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <16/mm ² hpf)	BOT 1 mg BID	727,67 (37,87; 13982,64)	<0,0001	93,22 (85,13; 101,31)	<0,0001
Remisja kliniczna	BOT 1 mg BID	9,11 (2,81; 29,56)	0,0002	45,53 (27,79; 63,27)	<0,0001
Całkowite ustąpienie objawów	BOT 1 mg BID	5,69 (2,08; 15,52)	0,0007	40,27 (20,47; 60,06)	0,0001
Brak objawów w ocenie endoskopowej	BOT 1 mg BID	91,64 (5,34; 1573,03)	0,0018	61,02 (47,84; 74,19)	<0,0001
Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <48/mm ² hpf)	BOT 1 mg BID	952,43 (47,58; 19063,22)	<0,0001	94,92 (87,42; 102,41)	<0,0001
Głęboka histologiczna remisja	BOT 1 mg BID	485,62 (26,42; 8926,82)	<0,0001	89,83 (80,73; 98,93)	<0,0001
Podtrzymanie remisji, badanie EOS-2, Straumann 2020, horyzont: 48 tygodni					
Utrzymanie remisji	BOT 0,5 mg BID	60,19 (16,79; 215,75)	<0,0001	69,12 (57,55; 80,68)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	65,00 (18,05; 234,01)	<0,0001	70,59 (59,20; 81,98)	<0,0001
Nawrót histologiczny	BOT 0,5 mg BID	0,02 (0,01; 0,05)	<0,0001	-76,47 (-87,29; -65,65)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	0,01 (0,00; 0,04)	<0,0001	-79,41 (-89,63; -69,20)	<0,0001
Nawrót kliniczny, utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji	BOT 0,5 mg BID	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76)	<0,0001
Nawrót kliniczny	BOT 0,5 mg BID	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	186,11 (24,04; 1441,00)	<0,0001	72,06 (61,19; 82,93)	<0,0001
Utrzymanie remisji histologicznej (<16 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	BOT 0,5 mg BID	116,60 (25,53; 532,63)	<0,0001	75,00 (64,36; 85,64)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	171,00 (36,37; 803,88)	<0,0001	80,88 (71,25; 90,51)	<0,0001
Głęboka remisja histologiczna (0 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	BOT 0,5 mg BID	217,75 (27,96; 1695,76)	<0,0001	75,00 (64,52; 85,48)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	258,43 (32,93; 2028,05)	<0,0001	77,94 (67,91; 87,97)	<0,0001
Całkowita remisja endoskopową (wszystkie oceny = 0)	BOT 0,5 mg BID	18,00 (5,89; 54,99)	<0,0001	47,06 (33,94; 60,17)	<0,0001
	BOT 1 mg BID	21,52 (7,03; 65,86)	<0,0001	51,47 (38,45; 64,49)	<0,0001

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

Tab. 120. Zestawienie najważniejszych wyników - jakość życia pacjentów.

Punkt końcowy	Rodzaj interwencji	Różnica efektu	
		MD (95% CI)	Wartość p
Indukcja remisji, badanie EOS-1, Lucendo 2019			
Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań	BOT 1 mg BID	0,30 (0,07; 0,53)	0,0140
Podtrzymanie remisji, badanie EOS-2, Straumann 2020			
Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań	BOT 0,5 mg BID	0,40 (0,21; 0,59)	0,0001
	BOT 1 mg BID	0,50 (0,30; 0,70)	<0,0001

Tab. 121. Zestawienie najważniejszych wyników - bezpieczeństwo terapii.

Punkt końcowy	badanie Miehlke 2015, 2 tyg.		badanie EOS-1, Lucendo 2019, 6 tyg.		badanie EOS-2, Straumann 2020, 48 tyg.		
	BOT 1 mg BID	PLA	BOT 1 mg BID	PLA	BOT 0,5 mg BID	BOT 1 mg BID	PLA
AE	4/19 (21,1%)	0/19 (0,0%)	37/59 (62,7%)	12/29 (41,4%)	57/68 (83,8%)	59/68 (86,8%)	61/68 (89,7%)
SAE	0/19 (0,0%)	0/19 (0,0%)	0/59 (0,0%)	0/29 (0,0%)	3/68 (4,4%)	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
TRAE	b.d.	b.d.	23/59 (39,0%)	1/29 (3,4%)	22/68 (32,4%)	22/68 (32,4%)	3/68 (4,4%)
AE diss	b.d.	b.d.	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	7/68 (10,3%)	8/68 (11,8%)	42/68 (61,8%)

BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); PLA - placebo; b.d. - brak danych; AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*); AE diss - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu (ang. *adverse events leading to discontinuation*).

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

Zidentyfikowano wyłącznie 3 randomizowane badania kliniczne, których nie metaanalizowano ze względu na różne założenia i horyzonty czasowe poszczególnych badań. Ze względu na wysoką jakość włączonych badań oraz fakt, iż budesonid jest substancją dokładnie zbadaną, o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie, a analiza dotyczy jedynie innej postaci leku, zidentyfikowanie nielicznych badań klinicznych i brak metaanaliz nie powinien rzutować na jakość analizy.

Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych dokładnie odpowiadających kryteriom włączenia do niniejszej analizy, jednak włączono opracowania uwzględniające szersze kryteria włączenia, w których uwzględniono także dane dotyczące budesonidu w analizowanej postaci.

Zidentyfikowano wyłącznie jedno opracowanie z zakresu efektywności praktycznej, które dodatkowo zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Zidentyfikowano pewne różnice pomiędzy populacjami pacjentów uwzględnionymi we włączonych do analizy badaniach a populacją wnioskowaną w postaci faktu, iż w badaniach pacjenci byli po nieskutecznym leczeniu inhibitorami pompy protonowej, co nie jest zdefiniowane kryteriami włączenia do niniejszej analizy, należy jednak zauważyć, iż opracowanie z zakresu efektywności praktycznej wskazuje na duże korzyści z zastosowania budesonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej szczególnie w pierwszej linii leczenia.

7.3 Wyniki innych analiz

Celem zidentyfikowania innych analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Jorveza, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 20.09.2021):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.io.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Wyniki wyszukiwania przedstawiono w Tab. 122.

Tab. 122. Rekomendacje refundacyjne dla budezonidu w terapii eozynofilowego zapalenia przetyku.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	<p>Choć budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zarówno w zakresie indukcji, jak i podtrzymania remisji w eozynofilowym zapaleniu przetyku, w momencie rozpoczęcia tej oceny była zarejestrowana tylko indukcja. Tak więc dowody przedstawione przez wnioskodawcę dotyczą jedynie indukcji remisji (z leczeniem do 12 tygodni) i komisja nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących leczenia podtrzymującego.</p> <p>Obecnie nie ma standardowej opieki w zakresie indukcji remisji w eozynofilowym zapaleniu przetyku. Flutykazon jest jedną z opcji leczenia, ale jest on dedykowany do leczenia astmy i z tego względu nie jest łatwy do zastosowania w przypadku eozynofilowego zapalenia przetyku. Możliwe jest również postępowanie dietetyczne, jednak wiąże się z trudnościami w implementacji i przestrzeganiu zaleceń. Tym samym, leczenie pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przetyku stanowi niezaspokojoną potrzebę.</p> <p>Dowody z badań klinicznych pokazują, że budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe eozynofilowego zapalenia przetyku w porównaniu z placebo. Nie ma bezpośrednich dowodów porównujących budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu z flutykazonem lub dietą eliminacyjną 6-pokarmową i wyniki porównania pośredniego z tymi terapiami są bardzo niepewne.</p>
NIHR 2017	<p>Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej to nowa postać budezonidu stosowana w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku u dorosłych. Eozynofilowe zapalenie przetyku to stan zapalny, który powoduje problemy z jedzeniem i połykaniem. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej budezonidu rozpuszcza się w ustach i powoli połyka. Niektóre badania sugerują, że budezonid może zmniejszać reakcję zapalną, która powoduje objawy eozynofilowego zapalenia przetyku.</p>
SMC 2020	<p>Analizę oparto na jednym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy, które wykazało wyższą budezonidu nad placebo w wywoływaniu remisji kliniczno-histologicznej u dorosłych pacjentów z EoE, opornych na leczenie inhibitorem pompy protonowej. Przypadek przedstawiony SMC dotyczył indukcji remisji.</p> <p>Badanie III fazy (BUL-1/EEA) wykazało istotną przewagę budezonidu ODT nad placebo w indukowaniu pierwszorzędnego punktu końcowego remisji kliniczno-histologicznej po 6 tygodniach leczenia w populacji opornej na leczenie PPI. Rozszerzone badanie otwarte wykazało, że efekt leczenia utrzymywał się do 12 tygodni.</p> <p>Zdaniem SMC, nie przedstawiono dowodów na wpływ leczenia budezonidem ODT na powikłania, takie jak utknięcie kęsa pokarmu, zwłóknienie lub rozwój zwężenia, a dowody na poprawę jakości życia są ograniczone. Analizy podgrup sugerowały, że remisja była trudniejsza do osiągnięcia u pacjentów z dłuższym czasem od wystąpienia pierwszych objawów i tych, którzy w wywiadzie stosowali jakąkolwiek terapię dietetyczną.</p> <p>Tylko niewielka liczba pacjentów (8%, n=7) w badaniu otrzymywała jednocześnie terapię PPI i budezonid, więc efekt leczenia skojarzonego jest niepewny.</p> <p>Firma będąca wnioskodawcą przeprowadziła NMA w celu porównania budezonidu ODT z budezonidem OVS, flutykazonem i SFED. Spośród nich tylko flutykazon i SFED zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Budezonid ODT może mieć przewagę nad obecnie stosowanymi terapiami, ponieważ pozwala uniknąć stosowania niezgodnie z zaleceniami inhalatora z odmierzoną dawką flutykazonu propionianu lub nielicencjonowanego preparatu budezonidu. Może mieć przewagę nad dietą eliminacyjną (taką jak SFED), ponieważ może mieć mniejszy wpływ na styl życia pacjenta.</p> <p>Eksperti kliniczni konsultowani przez SMC uznali, że budezonid ODT jest postępowaniem terapeutycznym, ponieważ jest to pierwsza terapia specjalnie zaprojektowana dla tego schorzenia, a dowody wskazują, że jest wysoce skuteczna w łagodzeniu objawów bez nadmiernych skutków ubocznych i stanowi odpowiednią formułę zapewniającą optymalne dostarczenie leku do błony śluzowej przetyku. Eksperti uznali także, że miejsce budezonidu ODT w terapii jest dla pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem EoE po wstępnym leczeniu PPI.</p>
HAS 2020	<p>Agencja HAS wskazała, iż preparat Jorveza (budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) jest lekiem drugiego rzutu, który powinien być zarezerwowany dla dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali poprawy wskutek terapii PPI stosowanymi poza wskazaniami rejestracyjnymi, jedynej populacji, dla której udokumentowano jego skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z placebo. W rzeczywistości Jorveza (budezonid) był oceniany w badaniach obejmujących wyłącznie pacjentów, u których wykluczono kliniczną i histologiczną odpowiedź na PPI po leczeniu przez co najmniej 4 tygodnie dawką, która musiała być co najmniej standardową dawką zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p> <p>Jorveza (budezonid) jest obecnie jedynym kortykosteroidem zarejestrowanym do leczenia EoE we Francji i w związku z tym jest kortykosteroidem z wyboru w tym wskazaniu.</p> <p>Rola leku Jorveza (budezonid) w porównaniu z produktami leczniczymi obecnie przepisywanymi poza wskazaniami - PPI i polykane spraye kortykosteroidowe - nie może zostać zdefiniowana w obliczu braku bezpośrednich danych porównawczych. W porównaniu z innymi kortykosteroidami stosowanymi poza wskazaniami, JORVEZA (budezonid) ma tę zaletę, że ma bardziej odpowiednią formę, dostosowaną do analizowanego wskazania.</p> <p>Do tej pory dostępne są tylko dane porównawcze z placebo po 48 tygodniach leczenia, co jest zbyt krótkim czasem w tej przewlekłej chorobie, która zwykle postępuje powoli przez kilka lat. W związku z tym nie wykazano korzyści ze stosowania preparatu Jorveza (budezonid) jako długotrwałego leczenia zapobiegającego progresji do zwłóknienia lub zwężenia przetyku. Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące korzyści z tego rodzaju leczenia podtrzymującego stosowanego w sposób ciągły w porównaniu z leczeniem przerywanym. Trwają badania mające na celu udokumentowanie tego aspektu.</p>
ZN 2018	<p>Zgodnie z opinią niderlandzkiej agencji, u dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przetyku, u których leczenie inhibitorami pompy protonowej okazało się nieskuteczne, niewystarczająco skuteczne lub niedostatecznie tolerowane, tabletki budezonidu ulegające rozpadowi w jamie ustnej ma terapeutycznie równoważną wartość jak lepki roztwór budezonidu i inhalacja flutykazonu. Te miejscowe kortykosteroidy są również skuteczne w wywoływaniu remisji histologicznej, a działania niepożądane tych leków nie różnią się zasadniczo od siebie.</p>
CADTH 2020 i 2021	<p>Kanadyjska agencja wskazała, że w jednym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy (Badanie BUL-1/EEA, N = 88) porównującym skuteczność i tolerancję budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej z placebo u dorosłych z aktywnym EoE, leczenie budezonidem w dawce 1 mg dwa razy na dobę wiązało się ze statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawą odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kliniczno-patologiczną remisję po sześciu tygodniach leczenia (różnica między grupami wynosząca 57,6% na korzyść budezonidu; 95%CI: 38,2; 72,0; p <0,0001). Ponadto, w 6. tygodniu 93,2% pacjentów w grupie leczony budezonidem, ale żaden z pacjentów w grupie placebo nie osiągnął remisji histologicznej (różnica między grupami 93,2%; 95%CI: 86,8; 99,6; p <0,0001). Ponadto, 59,3% pacjentów w grupie budezonidu osiągnęło ustąpienie objawów w porównaniu z 13,8% w grupie placebo (różnica pomiędzy grupami: 45,5%; 95% CI: 27,8; 63,3; p <0,0001).</p> <p>Wszyscy pacjenci w badaniu BUL-1/EEA musieli mieć udokumentowane badanie z PPI w celu wykluczenia eozynofilowego zapalenia przetyku reagującego na PPI. Biorąc pod uwagę brak dowodów na stosowanie budezonidu w dawce 1 mg u pacjentów z EoE, którzy nie mieli wcześniej kontaktu z PPI, nie ma pewności co do korzyści i bezpieczeństwa stosowania budezonidu u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni PPI.</p>
PBAC 2021	<p>PBAC nie rekomenduje stosowania budezonidu w tabletkach ulegających rozpadowi w jamie ustnej (BOT) w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku (EoE). PBAC uznał, że twierdzenie kliniczne o wyższości BOT w porównaniu z placebo zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym jest dobrze poparte dowodami. Jednak PBAC uznał, że wykaz PBS do stosowania w leczeniu podtrzymującym wykracza poza maksymalny czas trwania leczenia odzwierciedlony w aktualnie zatwierdzonych informacjach o produkcie (PI). PBAC uznał, że opłacalność samej terapii indukcyjnej jest niepewna, a inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) zarówno dla terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej jest wysoki i niepewny w przypadku proponowanej ceny.</p>

EoE - eozynofilowe zapalenie przetyku (ang. *eosinophilic esophagitis*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); RCT - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*); PPI - inhibitory pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*); ODT - tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej (ang. *orodispersable tablet*); OVS - lepki roztwór doustny (ang. *oral viscous solution*); SFED - sześciokładnikowa dieta eliminacyjna (ang. *six foods elimination diet*); NMA - metaanaliza sieciowa (ang. *network metaanalysis*).

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku wskazuje na umiarkowanie wysoką siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 3 badania randomizowane dotyczące porównania budezonidu we wnioskowanej postaci z placebo. Za względu na różnice pod względem założeń badań (krótkoterminowa ocena skuteczności/indukcja remisji/podtrzymanie remisji) oraz ich horyzontów czasowych (2 tyg./6 tyg./48 tyg.) nie przeprowadzono metaanaliz danych z poszczególnych badań. Zidentyfikowano ponadto jedno badanie dotyczące efektywności praktycznej.

Wszystkie trzy badania dotyczące budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej stanowią porównanie tej substancji z placebo, tj. w praktyce ze standardowym postępowaniem zalecanym przez wytyczne kliniczne.

W analizie zastosowano liczne twarde punkty końcowe, takie jak odsetek pacjentów osiągających (lub w przypadku terapii podtrzymującej remisję - utrzymujących) remisję (kliniczną, histologiczną, kliniczno-histologiczną), odsetek pacjentów, u których poprawie uległy wyniki endoskopowe, które są miarami rekomendowanymi przez wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w eozynofilowym zapaleniu przetyku. W dwóch z włączonych badań oceniano ponadto wpływ leczenia na jakość życia pacjentów, a we wszystkich: bezpieczeństwo i tolerancję leczenia.

Wszystkie badania dla budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej zostały ocenione wg skali RoB2 Cochrane jako prace o niskim ryzyku błędu systematycznego. W jednym z badań brak jest danych na temat zaślepienia oceny efektów, jednak charakterystyka ocenianych punktów końcowych pozwala wnioskować, iż ewentualny brak zaślepienia w tej materii nie ma wpływu na uzyskane wyniki.

Odniesienie do rzeczywistej praktyki klinicznej zdaje się potwierdzać wyniki uzyskane w badaniach klinicznych, mimo iż zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie oceniające efektywność praktyczną kwalifikujące się do uwzględnienia w niniejszej analizie.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższych tabelach (oddzielnie dla krótkoterminowej oceny skuteczności, indukcji remisji oraz podtrzymania remisji).

Tab. 123. Ocena siły dowodów w skali GRADE - krótkoterminowa skuteczność - badanie Miehke 2015.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Remisja histologiczna (<16 eos/mm ² hpf)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	16/19 (84,2%)	0/19 (0,0%)	OR=183,86 (95% CI: 8,84; 3824,03); p=0,0008 RD=84,21 (95% CI: 66,21; 102,21); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Remisja histologiczna (<65 eos/mm ² hpf)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	19/19 (100,0%)	6/19 (31,6%)	OR=81,00 (95% CI: 4,20; 1561,60); p=0,0036 RD=68,42 (95% CI: 46,78; 90,06); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Poprawa endoskopowa											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	14/19 (73,7%)	5/19 (26,3%)	OR=7,84 (95% CI: 1,85; 33,23); p=0,0052 RD=47,37 (95% CI: 19,37; 75,37); p=0,0009	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Tab. 124. Ocena siły dowodów w skali GRADE - indukcja remisji - badanie EOS-1.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Remisja kliniczno-histologiczna											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	34/59 (57,6%)	0/29 (0,0%)	OR=79,82 (95% CI: 4,66; 1368,61); p=0,0025 RD=57,63 (95% CI: 44,31; 70,95); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <16/mm ² hpf)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	55/59 (93,2%)	0/29 (0,0%)	OR=727,67 (95% CI: 37,87; 13982,64); p<0,0001 RD=93,22 (95% CI: 85,13; 101,31); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Remisja kliniczna											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	35/59 (59,3%)	4/29 (13,8%)	OR=9,11 (95% CI: 2,81; 29,56); p=0,0002 RD=45,53 (95% CI: 27,79; 63,27); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Całkowite ustąpienie objawów											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	38/59 (64,4%)	7/29 (24,1%)	OR=5,69 (95% CI: 2,08; 15,52); p=0,0007 RD=40,27 (95% CI: 20,47; 60,06); p=0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Brak objawów w ocenie endoskopowej											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	36/59 (61,0%)	0/29 (0,0%)	OR=91,64 (95% CI: 5,34; 1573,03); p=0,0018	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Remisja histologiczna (szczytowa wartość eos <48/mm ² hpf)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	56/59 (94,9%)	0/29 (0,0%)	OR=952,43 (95% CI: 47,58; 19063,22); p<0,0001 RD=94,92 (95% CI: 87,42; 102,41); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Głęboka histologiczna remisja											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	53/59 (89,8%)	0/29 (0,0%)	OR=485,62 (95% CI: 26,42; 8926,82); p<0,0001 RD=89,83 (95% CI: 80,73; 98,93); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕

Tab. 125. Ocena siły dowodów w skali GRADE - podtrzymanie remisji - badanie EOS-2.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
BOT 0,5 mg BID											
Utrzymanie remisji											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	50/68 (73,5%)	3/68 (4,4%)	OR=60,19 (95% CI: 16,79; 215,75); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
									RD=69,12 (95% CI: 57,55; 80,68); p<0,0001		
Nawrót histologiczny											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	9/68 (13,2%)	61/68 (89,7%)	OR=0,02 (95% CI: 0,01; 0,05); p<0,0001 RD=-76,47 (95% CI: -87,29; -65,65); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót kliniczny, utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	OR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,19); p<0,0001 RD=-50,00 (95% CI: -63,69; -36,31); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót kliniczny											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	OR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,19); p<0,0001 RD=-50,00 (95% CI: -63,69; -36,31); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Utrzymanie remisji histologicznej (<16 eos/mm ² hpf pod koniec badania)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	53/68 (77,9%)	2/68 (2,9%)	OR=116,60 (95% CI: 25,53; 532,63); p<0,0001 RD=75,00 (95% CI: 64,36; 85,64); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Głęboka remisja histologiczna (0 eos/mm ² hpf pod koniec badania)											

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	52/68 (76,5%)	1/68 (1,5%)	OR=217,75 (95% CI: 27,96; 1695,76); p<0,0001 RD=75,00 (95% CI: 64,52; 85,48); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Całkowita remisja endoskopowa (wszystkie oceny = 0)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	36/68 (52,9%)	4/68 (5,9%)	OR=18,00 (95% CI: 5,89; 54,99); p<0,0001 RD=47,06 (95% CI: 33,94; 60,17); p<0,0001	K89)	⊕⊕⊕⊕
BOT 1 mg BID											
Utrzymanie remisji											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	51/68 (75,0%)	3/68 (4,4%)	OR=65,00 (95% CI: 18,05; 234,01); p<0,0001 RD=70,59 (95% CI: 59,20; 81,98); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót histologiczny											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	7/68 (10,3%)	61/68 (89,7%)	OR=0,01 (95% CI: 0,00; 0,04); p<0,0001 RD=-79,41 (95% CI: -89,63; -69,20); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót kliniczny, utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	OR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,15); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
									RD=-52,94 (95% CI: -66,12; -39,76); p<0,0001		
Nawrót kliniczny											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	OR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,15); p<0,0001 RD=-52,94 (95% CI: -66,12; -39,76); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Utrzymanie remisji histologicznej (<16 eos/mm ² hpf pod koniec badania)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	57/68 (83,8%)	2/68 (2,9%)	OR=171,00 (95% CI: 36,37; 803,88); p<0,0001 RD=80,88 (95% CI: 71,25; 90,51); p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Głęboka remisja histologiczna (0 eos/mm ² hpf pod koniec badania)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	54/68 (79,4%)	1/68 (1,5%)	OR=258,43 (95% CI: 32,93; 2028,05); p<0,0001 RD=77,94 (95% CI: 67,91; 87,97); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Całkowita remisja endoskopowa (wszystkie oceny = 0)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	39/68 (57,4%)	4/68 (5,9%)	OR=21,52 (95% CI: 7,03; 65,86); p<0,0001 RD=51,47 (95% CI: 38,45; 64,49); p<0,0001	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕

8 Wnioski

Podsumowując, budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku. Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w porównaniu z placebo, a także znaczne odsetki pacjentów doświadczających oraz podtrzymujących remisję i wykazujących poprawę pod względem objawów i wyników endoskopowych. Pacjenci odnotowują także poprawę jakości życia mierzoną za pomocą zwalidowanych skal specyficznych dla analizowanej jednostki chorobowej. Profil bezpieczeństwa był korzystny - nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, a inne zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny i przemijający.

Budezonid jest dobrze przebadaną, skuteczną i bezpieczną substancją leczniczą, natomiast dotąd miał ograniczone zastosowanie w eozynofilowym zapaleniu przetyku - nie był zarejestrowany w tym wskazaniu, a dostępne na rynku preparaty, stosowane poza zarejestrowanym wskazaniem, nie miały postaci dostosowanej do optymalnej terapii eozynofilowego zapalenia przetyku. Preparat Jorveza ma postać umożliwiającą wygodną i optymalną aplikację odpowiedniej dawki leku w zmienione chorobowo miejsce i stanowi pierwszy lek zarejestrowany w tym wskazaniu, stanowiąc tym samym odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów objętych tym schorzeniem, znacznie upośledzającym jakość życia.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 126. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 17.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	eosinophilic esophagitis [MeSH Terms]	1918
#2	eosinophilic esophagitis [Text Word]	3205
#3	eosinophilic esophagitides [Text Word]	1
#4	esophagitides, eosinophilic [Text Word]	3585
#5	chronic esophagitis, eosinophilic [Text Word]	3
#6	chronic esophagitides, eosinophilic [Text Word]	710
#7	eosinophilic chronic esophagitis [Text Word]	10
#8	esophagitides, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#9	esophagitis, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#10	esophagitis, eosinophilic [Text Word]	27
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3587
#12	budesonide [MeSH Terms]	4760
#13	budesonide [Text Word]	6675
#14	Jorveza [Text Word]	4
#15	orodispersible [Text Word]	405
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	7062
#17	#11 AND #16	160
#18	randomized controlled trial [pt]	544 800
#19	controlled clinical trial [pt]	634 319
#20	randomized [tiab]	580 480
#21	placebo [tiab]	227 666
#22	clinical trials as topic [mesh: noexp]	363 398
#23	randomly [tiab]	366 612
#24	trial [ti]	247 320
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1 484 371
#26	animals [mh] NOT humans [mh]	4 886 217
#27	#25 NOT #26	1 372 793
#28	#17 AND #27	50

Tab. 127. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 17.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Eosinophilic Esophagitis] explode all trees	101
#2	eosinophilic esophagitis	343
#3	eosinophilic esophagitides	0
#4	esophagitides, eosinophilic	0
#5	chronic esophagitis, eosinophilic	59
#6	chronic esophagitides, eosinophilic	0
#7	eosinophilic chronic esophagitis	59
#8	esophagitides, eosinophilic chronic	0
#9	esophagitis, eosinophilic chronic	59
#10	esophagitis, eosinophilic	343
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	343
#12	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1888
#13	budesonide	5153
#14	Jorveza	4
#15	orodispersible	193
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	5321
#17	#11 AND #16	114

Tab. 128. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 17.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	eosinophilic AND ('esophagitis'/exp OR esophagitis)	7886
#2	'budesonide'	24 730
#3	jorveza	5
#4	'orodispersible tablet'	295
#5	#2 OR #3 OR #4	24 997
#6	#1 AND #5	760

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 129. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 17.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	eosinophilic esophagitis [MeSH Terms]	1 918
#2	eosinophilic esophagitis [Text Word]	3 205

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	eosinophilic esophagitides [Text Word]	1
#4	esophagitides, eosinophilic [Text Word]	3 585
#5	chronic esophagitis, eosinophilic [Text Word]	3
#6	chronic esophagitides, eosinophilic [Text Word]	710
#7	eosinophilic chronic esophagitis [Text Word]	10
#8	esophagitides, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#9	esophagitis, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#10	esophagitis, eosinophilic [Text Word]	27
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3 587
#12	budesonide [MeSH Terms]	4 760
#13	budesonide [Text Word]	6 675
#14	Jorveza [Text Word]	4
#15	orodispersible [Text Word]	405
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	7062
#17	#11 AND #16	160

Tab. 130. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 17.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Eosinophilic Esophagitis] explode all trees	101
#2	eosinophilic esophagitis	343
#3	eosinophilic esophagitides	0
#4	esophagitides, eosinophilic	0
#5	chronic esophagitis, eosinophilic	59
#6	chronic esophagitides, eosinophilic	0
#7	eosinophilic chronic esophagitis	59
#8	esophagitides, eosinophilic chronic	0
#9	esophagitis, eosinophilic chronic	59
#10	esophagitis, eosinophilic	343
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	343
#12	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1888
#13	budesonide	5153
#14	Jorveza	4
#15	orodispersible	193
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	5321
#17	#11 AND #16	114

Tab. 131. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 17.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	eosinophilic AND ('esophagitis'/exp OR esophagitis)	7886
#2	'budesonide'	24 730
#3	jorveza	5
#4	'orodispersible tablet'	295
#5	#2 OR #3 OR #4	24 997
#6	#1 AND #5	760

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 132. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 17.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	eosinophilic esophagitis [MeSH Terms]	1 918
#2	eosinophilic esophagitis [Text Word]	3 205
#3	eosinophilic esophagitides [Text Word]	1
#4	esophagitides, eosinophilic [Text Word]	3 585
#5	chronic esophagitis, eosinophilic [Text Word]	3
#6	chronic esophagitides, eosinophilic [Text Word]	710
#7	eosinophilic chronic esophagitis [Text Word]	10
#8	esophagitides, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#9	esophagitis, eosinophilic chronic [Text Word]	3
#10	esophagitis, eosinophilic [Text Word]	27
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3 587
#12	budesonide [MeSH Terms]	4 760
#13	budesonide [Text Word]	6 675
#14	Jorveza [Text Word]	4
#15	orodispersible [Text Word]	405
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	7062
#17	#11 AND #16	160

Tab. 133. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 17.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Eosinophilic Esophagitis] explode all trees	101
#2	eosinophilic esophagitis	343
#3	eosinophilic esophagitides	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	esophagitides, eosinophilic	0
#5	chronic esophagitis, eosinophilic	59
#6	chronic esophagitides, eosinophilic	0
#7	eosinophilic chronic esophagitis	59
#8	esophagitides, eosinophilic chronic	0
#9	esophagitis, eosinophilic chronic	59
#10	esophagitis, eosinophilic	343
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	343
#12	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1888
#13	budesonide	5153
#14	Jorveza	4
#15	orodispersible	193
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	5321
#17	#11 AND #16	114

Tab. 134. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 17.09.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	eosinophilic AND ('esophagitis'/exp OR esophagitis)	7886
#2	'budesonide'	24 730
#3	jorveza	5
#4	'orodispersible tablet'	295
#5	#2 OR #3 OR #4	24 997
#6	#1 AND #5	760

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Ponizej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Nazwa badania	Kod badania	Referencja	Komentarz
EOS-1	Lucendo 2019	Lucendo AJ, Miehlike S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, Hartmann D, Bredenoord AJ, Ciriza de Los Rios C, Schubert S, Brückner S, Madisch A, Hayat J, Tack J, Attwood S, Mueller R, Greinwald R, Schoepfer A, Straumann A; International EOS-1 Study Group. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. <i>Gastroenterology</i> . 2019 Jul;157(1):74-86.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.025. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30922997.	Główna publikacja
	Lucendo 2019	Lucendo A, Schlag C, Straumann A, Vieth M, Mueller R, Greinwald R, Miehlike S. Budesonide Orodispersible Tablets Can Effectively Induce Complete Remission Of Endoscopic And Histologic Mucosal Abnormalities And Can Induce Deep Disease Remission In Active Eosinophilic Esophagitis: Results From A Post-Hoc Analysis Of The Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EOS-1 Trial. <i>Gastroenterology</i> ; 2019; 156; 6: S-715-S-716.	Analiza post-hoc, abstrakt konferencyjny
	Miehlike 2019	Miehlike S, Schlag C, Straumann A, Vieth M, Müller R, Greinwald R, Lucendo AJ. A novel budesonide orodispersible tablet with a special esophageal-targeting can induce complete clinical, endoscopic and histologic remission in active Eosinophilic Esophagitis: Results from a post-hoc analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled EOS-1 trial. <i>United European Gastroenterology Journal</i> (2019) 7:8 Supplement (423). Date of Publication: 1 Oct 2019.	Analiza post-hoc, abstrakt konferencyjny
EOS-2	Straumann 2020	Straumann A, Lucendo AJ, Miehlike S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, Vaquero CS, Ciriza de Los Rios C, Schmoecker C, Madisch A, Hruz P, Hayat J, von Arnim U, Bredenoord AJ, Schubert S, Mueller R, Greinwald R, Schoepfer A, Attwood S; International EOS-2 Study Group. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. <i>Gastroenterology</i> . 2020 Nov;159(5):1672-1685.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.039. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32721437.	Główna publikacja

Miehlke 2015	Miehlke 2015	Miehlke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M, Schlag C, Madisch A, Fibbe C, Wittenburg H, Allescher HD, Reinshagen M, Schubert S, Tack J, Müller M, Krummenerl P, Arts J, Mueller R, Dilger K, Greinwald R, Straumann A. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. Gut. 2016 Mar;65(3):390-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308815. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25792708; PMCID: PMC4789829.	Główna publikacja
--------------	--------------	---	-------------------

Badania efektywności praktycznej

Kod badania	Referencja	Komentarz
Lee 2020	Lee JC, Hussien M, Stothard M, Johnston M, Dasgupta K, Beintaris I, Dallal H, Dhar A. Clinical spectrum and treatment outcomes of eosinophilic oesophagitis in Durham and Tees Valley, including initial results of orodispersible budesonide (JORVEZA®). United European Gastroenterology Journal (2020) 8:8 SUPPL (182). Date of Publication: 1 Oct 2020.	Abstrakt konferencyjny

Opracowania wtórne

Kod badania	Referencja
de Heer 2021	de Heer J, Miehlke S, Rösch T, Morgner A, Werner Y, Ehlken H, Becher H, Aigner A. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. Digestion. 2021;102(3):377-385. doi: 10.1159/000507571. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32610332.
Hao 2021	Hao LX, Lu Y, Li T, Gong B. A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. Gastroenterol Hepatol. 2021 Apr;44(4):251-260. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.07.010. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33162187.
Rawla 2018	Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies. Drugs R D. 2018 Dec;18(4):259-269. doi: 10.1007/s40268-018-0253-9. PMID: 30387081; PMCID: PMC6277325.
Rokkas 2021	Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. J Clin Gastroenterol. 2021 May-Jun 01;55(5):400-410. doi: 10.1097/MCG.0000000000001356. PMID: 32398629.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 135. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
EOS-2	Biedermann 2019	Biedermann L, Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C, Santander Vaquero C, Ciriza De Los Rios C, Hartmann D, Madisch A, Hruz P, Hayat J et al. A novel budesonide orodispersible tablet formulation is highly effective to maintain endoscopic inflammatory remission and even complete endoscopic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis : results from the 48-weeks, double-blind, placebo-controlled pivotal EOS-2 trial. United european gastroenterology journal; 2019; 7; 8: 55-.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-2, niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.
Brak	Kessing 2020	Kessing R. Budesonide orodispersible tablet: Long-term remission in the case of eosinophilic esophagitis. Budesonid-Schmelztablette: langfristige Remission bei eosinophiler Ösophagitis. Zeitschrift für Gastroenterologie (2020) 58:12 (1166-1168). Date of Publication: 1 Dec 2020	Publikacja pogładowa w języku niemieckim.
EOS-1	Lucendo 2017	Lucendo A, Miehle S, Vieth M, Schlag C, Von Arnim U, Molina-Infante J, Hartmann D, Bredenoord AJ, De Los Rios CC, Schubert S et al. Budesonide orodispersible tablets are highly effective for treatment of active eosinophilic esophagitis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal multicenter trial (EOS-1). Gastroenterology. 2017; 152; 5; S207-.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-1, niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.
EOS-2	Lucendo 2018	Lucendo A, Miehle S, Vieth M, Schlag C, von Arnim U, Molina-Infante J, Hartmann D, Bredenoord AJ, de los Rios CC, Schubert S et al. Prolongation Of Eosinophilic Esophagitis Treatment With Budesonide Orodispersible Tablets For Incomplete Responder Is Effective And Safe: Results From A 6-Weeks Open-Label Treatment Phase Of The Pivotal Trial EOS-1. Gastroenterology; 2018; 154; 6: S-75-.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-2, niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.
EOS-2	Lucendo 2019	Lucendo A, Miehle S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, Santander C, Ciriza de los Rios C, Hartmann D, Madisch A, Hruz P et al. Budesonide Orodispersible Tablets Are Highly Effective To Maintain Clinico-Histological Remission In Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results From The 48-Weeks, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pivotal EOS-2 Trial. Gastroenterology; 2019; 156; 6; S-1509-.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-2, niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
EOS-2	Lucendo 2019	Lucendo AJ, Schlag C, Miehle S, Biedermann L, Santander Vaquero C, Hartmann D, Hayat J, Hruz P, Ciriza De Los Rios C, Bredenoord A et al. A novel oral budesonide formulation is highly effective for induction of remission in patients with active eosinophilic esophagitis : results from the 6-weeks open-label treatment phase of EOS-2 trial. United european gastroenterology journal. 2019; 7; 8: 54-.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-2, niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.
EOS-1	Miehle 2017	Miehle S, Lucendo AJ, Vieth M, Schlag C, Von Arnim U, Molina-Infante J, Hartmann D, Bredenoord AJ, Ciriza De Los Rios C, Schubert S et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled, pivotal multicenter trial with budesonide orodispersible tablets for treatment of active eosinophilic esophagitis (EOS-1); Allergy; 2017; 72: 78-79.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-1, niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.
EOS-2	Schlag 2019	Schlag C, Biedermann L, Lucendo AJ, Miehle S, Santander Vaquero C, Ciriza De Los Rios C, Hartmann D, Madisch A, Hruz P, Hayat J et al. Budesonide orodispersible tablets are superior to maintain and even further improve quality of life in adult patients with eosinophilic esophagitis: results from the 48-weeks, double-blind, placebo-controlled pivotal EOS-2 trial. United european gastroenterology journal; 2019; 7; 8: 705-.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-2, niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.
EOS-2	Schlag 2019	Schlag C, Miehle S, Lucendo A, Biedermann L, Santander C, Hartmann D, Hayat JO, Hruz P, de los Rios CC, Bredenoord AJ et al. Efficacy Of Budesonide Orodispersible Tablets For Induction Of Remission In Patients With Active Eosinophilic Esophagitis: Results From The 6-Weeks Open-Label Treatment Phase Of EOS-2 Trial. Gastroenterology; 2019; 156; 6: S-715-.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-2, niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.
Brak	Srinivasan 2021	Srinivasan S, Sharma P. In eosinophilic esophagitis, budesonide orodispersible tablets maintained remission at 48 wk. Ann Intern Med. 2021 Apr;174(4):JC44. doi: 10.7326/ACPJ202104200-044. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33819066.	Komentarz do innej publikacji.
EOS-1	Straumann 2017	Straumann A, Lucendo AJ, Greinwald R, Mueller R, Attwood S. Efficacy and safety of budesonide orodispersible tablets in active eosinophilic oesophagitis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, pivotal, European multicentre trial (EOS-1). Swiss medical weekly; 2017; 147: 10S-.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-1, niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
EOS-1	Straumann 2017	Straumann A, Lucendo Villarín AJ, Miehle S, Vieth M, Schlag C, Von Arnim U, Molina-Infante J, Hartmann D, Bredenoord AJ, Ciriza De Los Rios C et al. Efficacy and safety of budesonide orodispersible tablets in active eosinophilic oesophagitis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, Pivotal, European multicentre trial (EOS-1). <i>United European Gastroenterology Journal</i> ; 2017; 5; 5: A146-A147.	Abstrakt konferencyjny do badania EOS-1; niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście publikacji.
Brak	Straumann 2018	Straumann A, Miehle S, Vieth M, Schlag C, von Arnim U, Molina-Infante J, Hartmann D, Bredenoord AJ, Ríos CCDL, Schubert S, Brückner S, Madisch A, Hayat JO, Tack JF, Attwood SE, Mueller R, Greinwald R, Schoepfer AM, Lucendo A. Predictors for Early Versus Delayed Response to Budesonide Orodispersible Tablets in Eosinophilic Esophagitis Treatment: A Subgroup Analysis from the Pivotal Trial Eos-1. <i>Gastroenterology</i> (2018) 154:6 Supplement 1 (S-256-S-257). Date of Publication: 1 May 2018.	Analiza mająca na celu ustalić predyktory wczesnej i późnej odpowiedzi.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 136. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Laserna-Mendieta 2020	Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Savarino E, Perelló A, Pérez-Martínez I, Guagnozzi D, Barrio J, Guardiola A, Asensio T, de la Riva S, Ruiz-Ponce M, Rodríguez-Oballe JA, Santander C, Arias Á, Lucendo AJ. Efficacy of Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Real-World Practice. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> (2020) 18:13 (2903-2911.e4).	Brak danych dla budesonidu w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej.

Opracowania wtórne

Tab. 137. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Beauchemin 2020	"Beauchemin C, Baribeau V, Ma C, Feagan B, Claveau D, Landry L. PGI27 Systematic Review and Network Meta-Analysis: Topical Corticosteroids for Inducing Histological Remission in Eosinophilic Oesophagitis. <i>Value in Health</i> (2020) 23 Supplement 2 (S537). Date of Publication: 1 Dec 2020	Abstrakt konferencyjny nieopublikowany w postaci pełnego tekstu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Miehlke 2020	Miehlke S, Lucendo AJ, Straumann A, Jan Bredenoord A, Attwood S. Orodispersible budesonide tablets for the treatment of eosinophilic esophagitis: a review of the latest evidence. Therap Adv Gastroenterol. 2020 Jun 10;13:1756284820927282. doi: 10.1177/1756284820927282. PMID: 32565912; PMCID: PMC7288799.	Praca pogładowa, brak znamion przeglądu systematycznego.
Murali 2016	Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun;31(6):1111-9. doi: 10.1111/jgh.13281. PMID: 26699695.	Brak danych dot. tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 138. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02434029	Budesonide Orodispersible Tablet vs. Placebo in Active Eosinophilic Esophagitis (EOS-1)	Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 1 mg 2 x dziennie	Placebo w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 2 x dziennie	Brak	Lucendo 2019	Ukończone
NCT02493335	Maintenance of Remission With Budesonide Orodispersible Tablets vs. Placebo in Eosinophilic Esophagitis (EOS-2)	Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 1 mg 2 x dziennie Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 0,5 mg 2 x dziennie	Placebo w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 2 x dziennie	Brak	Straumann 2020	Aktywne, nie rekrutuje
NCT02280616	Budesonide Effervescent Tablets vs. Viscous Budesonide Suspension vs. Placebo in Eosinophilic Esophagitis	Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 1 mg 2 x dziennie Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 2 mg 2 x dziennie Budezonid w postaci zawiesiny doustnej 5 ml 2 x dziennie	Placebo w postaci tabletki ulegającej rozpadowi i zawiesiny doustnej 2 x dziennie	Brak	Miehke 2015	Ukończone

Tab. 139. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
BUL-3/EER	Double-blind, randomized phase III trial in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis to prove superiority compared to placebo of an episodic and/or a continuous 48-week treatment with budesonide orodispersible tablets for maintaining clinico-histological remission	Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 1 mg 2 x dziennie Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 0,5 mg 2 x dziennie	Placebo w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 2 x dziennie	Brak	Brak	Trwające
BUL-8/EEA	Double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group, non-inferiority phase III trial on the efficacy and tolerability of 2 mg once daily vs. 1 mg twice daily budesonide orodispersible tablets for induction of histological remission in adults with eosinophilic esophagitis	Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 1 mg 2 x dziennie Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 2 mg 2 x dziennie	Placebo w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 2 x dziennie	Brak	Brak	Trwające
BUL-1/EEA	Double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III trial on the efficacy and tolerability of a 6-week treatment with budesonide effervescent tablets vs. placebo for induction of clinico-pathological remission in adult patients with active eosinophilic esophagitis	Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 1 mg 2 x dziennie	Placebo w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 2 x dziennie	Tak - odniesienie do publikacji Lucendo 2019	Lucendo 2019	Ukończone
BUL-2/EER	Double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III study on the efficacy and tolerability of a 48-week treatment with two different doses of budesonide effervescent tablets vs. placebo for maintenance of clinico-pathological remission in adult patients with eosinophilic esophagitis	Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 1 mg 2 x dziennie Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 0,5 mg 2 x dziennie	Placebo w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 2 x dziennie	Brak	Straumann 2020	Ukończone
BUU-2/EEA	Double-blind, double-dummy, randomized, placebo-controlled, phase IIa study on the efficacy and tolerability of a 14-day treatment with budesonide effervescent tablets vs. viscous budesonide suspension vs. placebo in patients with eosinophilic esophagitis	Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 1 mg 2 x dziennie Budezonid w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej 2 mg 2 x dziennie Budezonid w postaci zawiesiny doustnej 5 ml 2 x dziennie	Placebo w postaci tabletki ulegającej rozpadowi i zawiesiny doustnej 2 x dziennie	Tak - odniesienie do publikacji Miehke 2015	Miehke 2015	Ukończone

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 140. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
EOS-1 (Lucendo 2019)	<p>Podpisana świadoma zgoda.</p> <p>Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 75 lat.</p> <p>Potwierdzona kliniczno-patologiczna diagnoza eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE) zgodnie z ustalonymi kryteriami diagnostycznymi.</p> <p>Aktywna objawowa i histologiczna postać EoE.</p> <p>Pacjenci musieli mieć nasilenie co najmniej 4 punktów w 0-10 numerycznej skali oceny (NRS) dla dysfagii lub odynofagii przez co najmniej 1 dzień w tygodniu poprzedzającym randomizację.</p> <p>Ogólna ocena pacjenta (PatGA) aktywności EoE musiała wynosić co najmniej 4 punkty w skali 0-10 NRS.</p> <p>Aktywność histologiczna ze szczytowym eos co najmniej 65/mm² hpf w co najmniej 1 hpf (co odpowiada co najmniej 20 eos/hpf), mierzona w sumie 6 hpf uzyskanych z 6 biopsji, po 2 z proksymalnego, środkowego i dystalnego odcinka przełyku.</p> <p>Udokumentowane badanie z użyciem inhibitorów pompy protonowej (PPI) w celu wykluczenia eozynofilii przełyku reagującej na PPI.</p> <p>Oporność na leczenie PPI stosowane co najmniej w standardowych dawkach (np. omeprazol 20 mg/dobę, pantoprazol 40 mg/dobę, esomeprazol 40 mg/dobę, lanzoprazol 30 mg/dobę lub rabeprazol 20 mg/dobę) przez okres 4 tygodni.</p> <p>Ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym podczas wizyty początkowej.</p>	<p>Kliniczne i endoskopowe objawy choroby refluksowej przełyku (GERD; (co najmniej ocena A wg Los Angeles Classification of Esophagitis).</p> <p>Wywiad w kierunku nieprawidłowych wyników w przypadku opcjonalnie wykonanego pomiaru pH dystalnej części przełyku.</p> <p>Pacjenci z eozynofilią przełyku reagującą na PPI.</p> <p>Achalazja, twardzina przełyku lub twardzina układu.</p> <p>Inne klinicznie oczywiste przyczyny eozynofilii przełyku niż EoE.</p> <p>Jakakolwiek współistniejąca choroba przełyku i choroba żołądkowo-jelitowa (celiakia, nieswoiste zapalenie jelit, bakteryjne, wirusowe lub grzybicze zakażenie jamy ustnej i gardła lub przełyku [kandydoza przełyku]).</p> <p>Wszelkie istotne choroby ogólnoustrojowe (np. AIDS, czynna gruźlica).</p> <p>Jeśli nie zapewniono dokładnego monitorowania lekarskiego: choroby układu krążenia, cukrzyca, osteoporoza, czynna choroba wrzodowa, jaskra, zaćma lub infekcja.</p> <p>Marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne.</p> <p>Wywiad w kierunku raka w ciągu ostatnich pięciu lat.</p> <p>Wywiad w kierunku operacji przełyku w dowolnym momencie lub zabiegów rozszerzania przełyku w ciągu ostatnich 8 tygodni przed wizytą przesiewową.</p> <p>Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu 8 tygodni przed wizytą przesiewową.</p> <p>Ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki biologiczne w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub miejscowe glikokortykosteroidy w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; rozpoczęcie ograniczeń dietetycznych w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Istniejąca lub planowana ciąża lub karmienie piersią.</p>
EOS-2 (Straumann 2020)	<p>Podpisana świadoma zgoda.</p> <p>Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 75 lat.</p> <p>Potwierdzona diagnoza eozynofilowego zapalenia przełyku opornego na leczenie PPI, zgodnie z ustalonymi kryteriami diagnostycznymi.</p>	<p>Kliniczne i endoskopowe objawy choroby refluksowej przełyku (GERD).</p> <p>Wywiad w kierunku nieprawidłowych wyników w przypadku opcjonalnie wykonanego pomiaru pH dystalnej części przełyku.</p> <p>Pacjenci z eozynofilią przełyku reagującą na PPI.</p> <p>Achalazja, twardzina przełyku lub twardzina układu.</p> <p>Inne klinicznie oczywiste przyczyny eozynofilii przełyku niż EoE.</p> <p>Jakakolwiek współistniejąca choroba przełyku i choroba żołądkowo-jelitowa (celiakia, nieswoiste zapalenie jelit, bakteryjne, wirusowe lub grzybicze zakażenie jamy ustnej i gardła lub przełyku [kandydoza przełyku]).</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Potwierdzona remisja kliniczno-histologiczna na początku badania po ukończeniu kontrolowanego badania z zakresu leczenia indukcyjnego (EOS-1) gdzie przyjmowali BOT 1,0 mg dwa razy na dobę, lub po ukończeniu otwartej fazy indukcji, gdzie otrzymywali BOT 1,0 mg dwa razy na dobę przez 6 tygodni. Pacjenci z każdej drogi wejścia musieli być włączani według tych samych kryteriów włączenia i wykluczenia, aby wejść do fazy indukcji remisji kliniczno-histologicznej. Dlatego pacjenci z obu dróg dostępu wykazywali podobne cechy demograficzne i specyficzne dla choroby. Remisję kliniczną zdefiniowano jako nasilenie ocenione na co najmniej 2 punkty w 1-10-punktowej numerycznej skali oceny (NRS) dla dysfagii oraz nasilenie co najmniej 2 punktów w 0-10-punktowej skali NRS dla odynofagii każdego dnia ostatniego tygodnia leczenia indukcyjnego. Remisję histologiczną zdefiniowano jako szczytową liczbę eozynofili <16 eozynofili (eos)/mm² pola o dużej mocy (hpf; 400 x; co odpowiada <5 eos/hpf) w endoskopii wyjściowej, mierzonej w hpf uzyskanej z 6 biopsji. Ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym podczas wizyty początkowej.</p>	<p>Wszelkie istotne choroby ogólnoustrojowe (np. AIDS, czynna gruźlica).</p> <p>Jeśli nie zapewniono dokładnego monitorowania lekarskiego: choroby układu krążenia, cukrzyca, osteoporoza, czynna choroba wrzodowa, jaskra, zaćma lub infekcja.</p> <p>Marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne.</p> <p>Wywiad w kierunku raka w ciągu ostatnich pięciu lat.</p> <p>Wywiad w kierunku operacji przełyku w dowolnym momencie lub zabiegów rozszerzania przełyku w ciągu ostatnich 8 tygodni przed wizytą przesiewową.</p> <p>Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu 8 tygodni przed wizytą przesiewową.</p> <p>Istniejąca lub planowana ciąża lub karmienie piersią.</p>
Miehlke 2015	<p>Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 75 lat.</p> <p>Potwierdzona diagnoza kliniczno-patologiczna aktywnej EoE według następujących kryteriów diagnostycznych: kliniczne objawy dysfunkcji przełyku (wskaźnik dysfagii ≥ 3), szczytowa eozynofilia (eos) $\geq 65/\text{mm}^2$ pola o dużej mocy (hpf) w co najmniej 1 hpf (co odpowiada ≥ 20 eos/hpf) i naciek tkanki eozynofilowej ze średnią gęstością komórek ≥ 16 eos/mm², mierzoną w sumie na podstawie 30 hpf z sześciu biopsji, dwóch z każdego z odcinków przełyku, tj. proksymalnego, środkowego i dystalnego.</p>	<p>Kliniczne i endoskopowe podejrzenie GORD, achalazji lub twardziny skóry.</p> <p>Wywiad w kierunku monitorowania nieprawidłowego pH dystalnej części przełyku lub kliniczno-patologiczna odpowiedź na leczenie inhibitorami pompy protonowej (PPI) w standardowej dawce przez co najmniej 2 tygodnie.</p> <p>Inne kliniczne dowody przyczyn innych niż EoE eozynofilii przełyku.</p> <p>Jakakolwiek współistniejąca choroba przełyku lub choroba przewodu pokarmowego.</p> <p>Wywiad w kierunku operacji przełyku w dowolnym czasie lub zabiegów poszerzania przełyku w ciągu ostatnich 8 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Wszelkie istotne choroby ogólnoustrojowe, jeśli nie zapewniono dokładnego monitorowania medycznego.</p> <p>Nieprawidłowa czynność wątroby, marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne.</p> <p>Nieprawidłowa czynność nerek.</p> <p>Historia raka w ciągu ostatnich 5 lat.</p> <p>Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Stosowanie terapii ogólnoustrojowej z dowolnego powodu, który mógł mieć wpływ na ocenę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych (tj. ogólnoustrojowe glukokortykoidy, antagoniści histaminy, stabilizatory komórek tłuszczowych, antagoniści receptora leukotrienu, leki biologiczne, leki immunosupresyjne) w czasie trwania badania lub w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Leczenie miejscowymi terapiami z dowolnego powodu, który może wpływać na ocenę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych (tj. miejscowe glikokortykoidy, wziewny kromoglikan sodu) w czasie trwania badania lub w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Jednoczesna terapia przez ponad 3 dni lekami, które mogą wpływać na biotransformację wątroby (induktory/inhibitory CYP3A).</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>Wprowadzenie ograniczeń dietetycznych w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie leczenia.</p> <p>Spożycie żywności lub napojów zawierających grejpfrut podczas fazy leczenia w ramach badania.</p> <p>Rozpoznana nietolerancja/nadwrażliwość na badany lek; brak współpracy pacjenta; istniejąca lub planowana ciąża lub karmienie piersią; oraz dodatni wynik testu ciążowego podczas badań przesiewowych u kobiet w wieku rozrodczym.</p>

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 141. Wyjściowe dane demograficzne.

	EOS-1 (Lucendo 2019)		EOS-2 (Straumann 2020)			Miehlke 2015 ^{88a}	
	BOT 1 mg 2 x dz. (n=59)	Placebo (n=29)	BOT 0,5 mg 2 x dz. (n=68) ^{^^}	BOT 1 mg 2 x dz. (n=68) ^{^^}	Placebo (n=68) ^{^^}	BOT 1 mg 2 x dz. (n=19)	Placebo (n=19)
Płeć męska, n (%)	48 (81)	25 (86)	57 (83,8)	57 (83,8)	55 (80,9)	17 (89,5)	16 (84,2)
Rasa biała, n (%)	59 (100)	29 (100)	68 (100,0)	68 (100,0)	68 (100,0)	b.d.	b.d.
Wiek, lata, średnia (SD)	37 (11,5)	37 (9,2)	36 (10,9)	37 (11,1)	36 (9,9)	38,9 (12,6)	36,3 (9,9)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	24,4 (2,9)	25,6 (4,1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Masa ciała, kg, średnia (SD)	b.d.	b.d.	76,0 (11,6)	79,7 (14,2)	76,8 (15,2)	b.d.	b.d.
Czas od pierwszych objawów EoE, m-ce, średnia (SD)	134 (104,6)	139 (98,8)	12,6 (8,5)	11,8 (9,4)	9,6 (8,2)	8,3 (7,8)	7,9 (7,5)
Czas od diagnozy EoE, m-ce, średnia (SD)	49 (44,3)	58 (49,3)	4,3 (3,5)	4,2 (4,0)	3,3 (2,9)	1,9 (3,4) ^z	2,6 (5,1) ^z
Wywiad w kierunku choroby alergicznej, n (%)	47 (80)	23 (79)	54 (79,4)	55 (80,9)	50 (73,5)	14 (73,7)	10 (52,6)
Wywiad w kierunku doświadczenia, n (%):							
Dysfagii	58 (98)	29 (100)	68 (100,0)	66 (97,1)	68 (100,0)	b.d.	b.d.
Odynofagii	35 (59)	14 (48)	42 (61,8)	40 (58,8)	41 (60,3)	b.d.	b.d.
Zatrzymanie bolusa pokarmowego	56 (95)	26 (90)	65 (95,6)	59 (86,8)	61 (89,7)	b.d.	b.d.
Częstotliwość dysfagii w ostatnim tyg., n (%)							
Nigdy	2 (3)	0 (0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
1-3 x tydz.	21 (36)	12 (41)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
4-6 x tydz.	10 (17)	2 (7)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Codziennie	24 (41)	13 (45)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
B.d.	2 (3)	2 (7)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dzienna dysfagia (NRS 0-10) w ostatnim tygodniu, średnia (SD)	5,8 (2,0)	5,9 (1,7)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,8)	b.d.	b.d.
Tygodniowa suma dziennej dysfagii NRS (0-70), średnia (95% CI)	35 (30-39)	36 (32-41)	34 (14,8) ^{^^^}	33 (16,1) ^{^^^}	33 (15,0) ^{^^^}	b.d.	b.d.
Dzienna odynofagia (NRS 0-10) w ostatnim tygodniu, średnia (SD)	3,5 (2,8)	3,4 (3,2)	1 (0,9)	1 (1,0)	0 (0,8)	b.d.	b.d.
Tygodniowa suma dziennej odynofagii NRS (0-70), średnia (95% CI)	27 (23-32)	26 (19-32)	26 (16,1) ^{^^^}	24 (18,9) ^{^^^}	24 (16,7) ^{^^^}	b.d.	b.d.

	EOS-1 (Lucendo 2019)		EOS-2 (Straumann 2020)			Miehlike 2015 ^{BBE}	
	BOT 1 mg 2 x dz. (n=59)	Placebo (n=29)	BOT 0,5 mg 2 x dz. (n=68) ^^	BOT 1 mg 2 x dz. (n=68) ^^	Placebo (n=68) ^^	BOT 1 mg 2 x dz. (n=19)	Placebo (n=19)
Całkowity tygodniowy EEsAI-PRO (0-100), średnia (SD)	54 (16)	55 (16)	16 (14,1)	16 (15,8)	16 (15,8)	b.d.	b.d.
Zmodyfikowana SHS (VAS 0-100), średnia (SD)							
Obciążenie objawami	58 (24)	55 (18)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Funkcjonowanie społeczne	55 (29)	46 (24)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Obawy związane z chorobą	57 (26)	52 (27)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ogólne samopoczucie	40 (23)	35 (29)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Kwestionariusz EoE-QoL-A (0-4), średnia (SD)							
Ogółem (24 pozycje, średnia ważona)	2,23 (0,800)	2,30 (0,763)	3,2 (0,6)^	3,2 (0,6)^	3,0 (0,7)^	b.d.	b.d.
Wpływ jedzenia/diety (10 pozycji, średnia ważona)	2,19 (1,023)	2,30 (0,848)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
PatGA aktywności EoE (NRS 0-10), średnia (SD)	5,9 (1,5)	6,0 (1,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,9)	b.d.	b.d.
PGA aktywności EoE (NRS 0-10), średnia (SD)	6,1 (1,3)	6,2 (1,3)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Całkowity szczytowy eos/mm ² hpf, mediana (zakres)	205 (56-611)	197 (99-620)	277 ± 214 ^{***,^^^}	295 ± 237 ^{***,^^^}	300 ± 273 ^{***,^^^}	242 (144) ^{***}	320 (309) ^{***}
Szczytowy eos/mm ² hpf według lokalizacji przetyku, mediana (zakres)							
Bliższy	83 (0-568)	153 (0-603)	146 (149 ^{***,^^^})	194 (231) ^{***,^^^}	191 (266) ^{***,^^^}	144 (115) ^{***}	204 (261) ^{***}
Średni	142 (0-504)	136 (0-620)	188 (198 ^{***,^^^})	190 (174) ^{***,^^^}	198 (197) ^{***,^^^}	180 (140) ^{***}	244 (280) ^{***}
Dalszy	176 (0-611)	139 (0-527)	201 (185 ^{***,^^^})	211 (177) ^{***,^^^}	220 (164) ^{***,^^^}	195 (129) ^{***}	217 (228) ^{***}
Lokalizacja zapalenia, n (%)							
Bliższa	47 (80)	25 (86)	57 (83,8) ^{^^^}	56 (82,4) ^{^^^}	61 (89,7) ^{^^^}	b.d.	b.d.
Średnia	52 (88)	26 (90)	57 (83,8) ^{^^^}	60 (88,2) ^{^^^}	64 (94,1) ^{^^^}	b.d.	b.d.
Dalsza	56 (95)	28 (97)	65 (95,6) ^{^^^}	62 (91,2) ^{^^^}	66 (97,1) ^{^^^}	b.d.	b.d.
Liczba segmentów objętych zapaleniem, n (%)							
1 segment	6 (10)	2 (7)	7 (10,3) ^{^^^}	7 (10,3) ^{^^^}	3 (4,4) ^{^^^}	b.d.	b.d.
2 segmenty	10 (17)	4 (14)	11 (16,2) ^{^^^}	12 (17,6) ^{^^^}	7 (10,3) ^{^^^}	b.d.	b.d.
3 segmenty	43 (73)	23 (79)	50 (73,5) ^{^^^}	49 (72,1) ^{^^^}	58 (85,3) ^{^^^}	b.d.	b.d.
Całkowity zmodyfikowany wynik EREFS (0-9), średnia (SD)	3,8 (1,5)	4,6 (1,3)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,0)	b.d.	b.d.
Częściowy wynik dla domeny: objawy zapalne (0-4), średnia (SD)	2,7 (1,0)	3,0 (1,0)	0 (0,6)	0 (0,6)	0 (0,6)	b.d.	b.d.
Częściowy wynik dla domeny: objawy zwłóknienia (0-4), średnia (SD)	1,0 (1,0)	1,4 (0,9)	1 (0,7)	0 (0,6)	0 (0,6)	b.d.	b.d.
Remisja w zakresie zapalenia: objawy zapalenia = 0, n(%)	n,d	n,d	48 (70,6)	49 (72,1)	49 (72,1)	b.d.	b.d.
Całkowita remisja, wszystkie oceny = 0, n (%)	n,d	n,d	34 (50,0)	34 (50,0)	35 (51,5)	b.d.	b.d.
Wyniki endoskopowe, n (%)							

	EOS-1 (Lucendo 2019)		EOS-2 (Straumann 2020)			Miehlke 2015 ^{BBB}	
	BOT 1 mg 2 x dz. (n=59)	Placebo (n=29)	BOT 0,5 mg 2 x dz. (n=68) ^{^^}	BOT 1 mg 2 x dz. (n=68) ^{^^}	Placebo (n=68) ^{^^}	BOT 1 mg 2 x dz. (n=19)	Placebo (n=19)
W normie	0 (0)	0 (0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wysiłek	47 (80)	23 (79)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Pierścienie	33 (56)	24 (83)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Obrzęk	44 (75)	24 (83)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Bruzdy	50 (85)	29 (100)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwężenia	9 (15)	4 (14)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Efekt krepiny	10 (17)	3 (10)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ocena aktywności EoE dokonana przez endoskopistę, n (%)							
Brak	1 (2)	0 (0)	50 (73,5)	45 (66,2)	43 (63,2)	b.d.	b.d.
Łagodna	9 (15)	3 (10)				b.d.	b.d.
Umiarkowana	30 (51)	17 (59)	1 (1,5)**	2 (2,9)**	1 (1,5)**	b.d.	b.d.
Ciężka	19 (32)	9 (31)				b.d.	b.d.
Liczba eozynofili w krwi, eos/mm ³ , średnia (SD)	427 (255)	455 (256)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Niepowodzenie badania PPI (przed udziałem w badaniu lub podczas fazy przesiewowej), n (%)	56* (100)	29 (100)	n.d.	n.d.	n.d.	b.d.	b.d.
Jednoczesne leczenie PPI, n (%)	7 (12)	3 (10)	16 (23,5)	12 (17,6)	9 (13,2)	3 (15,8)	3 (15,8)
Leki/interwencje stosowane z powodu EoE w wywiadzie pacjenta, n (%)							
PPI	32 (54)	13 (45)	n.d.	n.d.	n.d.	9 (47,4)	7 (36,8)
Miejscowy budzeonid	12 (20)	3 (10)	n.d.	n.d.	n.d.	4 (21,1) ^{BB}	8 (42,3) ^{BB}
Miejscowy flutykazon	25 (42)	14 (48)	n.d.	n.d.	n.d.		
Steroidy ogólnoustrojowe	3 (5)	0 (0)	n.d.	n.d.	n.d.	1 (5,3)	2 (10,5)
Inne (Montelukast, Singulair)	4 (7)	0 (0)	n.d.	n.d.	n.d.		
Inne (Montelukast, Singulair)	9 (15)	5 (17)	n.d.	n.d.	n.d.	2 (10,5)	1 (5,3)
Dylatacja endoskopowa	0 (0)	0 (0)	n.d.	n.d.	n.d.		
Dieta elementarna	4 (7)	4 (14)	n.d.	n.d.	n.d.		
Ukierunkowana dieta eliminacyjna (w oparciu o testy alergiczne)	24 (41)	10 (35)	n.d.	n.d.	n.d.		
Nieukierunkowana dieta eliminacyjna							
Głęboka remisja histologiczna (0 eos/mm ² hpf), n (%)	n.d.	n.d.	65 (95,6)	68 (95,6)	64 (94,1)	b.d.	b.d.

* Najprawdopodobniej błąd w publikacji; powinno być: 59 (100). ** Umiarkowana lub ciężka. *** SD.

[^] 30 pozycji. ^{^^} Większość danych dotyczy momentu rozpoczęcia fazy podtrzymania remisji, z wyjątkiem danych oznaczonych i skomentowanych. ^{^^^} Wyniki dotyczą pacjentów objętych badaniem dotyczącym podtrzymania remisji, ale przed fazą indukcji remisji.

^B Lata. ^{BB} Miejscowe steroidy, bez wyróżniania poszczególnych substancji. ^{BBB} Przedstawiono wyłącznie dane dla grup analizowanych w ramach niniejszej analizy.

	EOS-1 (Lucendo 2019)		EOS-2 (Straumann 2020)			Miehlke 2015 ^{BBB}	
	BOT 1 mg 2 x dz. (n=59)	Placebo (n=29)	BOT 0,5 mg 2 x dz. (n=68) ^^	BOT 1 mg 2 x dz. (n=68) ^^	Placebo (n=68) ^^	BOT 1 mg 2 x dz. (n=19)	Placebo (n=19)

PPI - inhibitory pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors); SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); CI - przedział ufności (ang. confidence interval); EoE - eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. eosinophilic esophagitis); b.d. - brak danych; EREFS - endoskopowy wynik referencyjny (ang. endoscopic reference score); NRS - numeryczna skala oceny (ang. numeric rating scale) - skala od 0 do 10 punktów, gdzie wyższe wyniki wskazują na większe natężenie objawów; PGA - globalna ocena dokonywana przez lekarza (ang. physician global assessment) - skala od 0 do 10 punktów, gdzie wyższe wyniki wskazują na większe natężenie objawów; PatGA - globalna ocena dokonywana przez pacjenta (ang. patient global assessment) - skala od 0 do 10 punktów, gdzie wyższe wyniki wskazują na większe natężenie objawów; EoE-QoL-A - kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku (ang. adult eosinophilic esophagitis quality of life); SHS - kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. short health scale); VAS - wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale); EEsAI-PRO - skala aktywności eozynofilowego zapalenia przełyku - wyniki raportowane przez pacjenta (ang. Eosinophilic Oesophagitis Activity Index - Patient-Reported Outcome) - wynik w zakresie 0-100, gdzie wyższy wynik wskazuje na cięższą chorobę, remisja kliniczna jest definiowana jako wynik ≤ 20 punktów; n.d. - nie dotyczy.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 142. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]		
							Brak efektywności	Brak współpracy pacjenta	Działania niepożądane
EOS-1 (Lucendo 2019)	BOT 1 mg 2 x dz.	59	59	59	59	3 (5,1)	3 (5,1)	-	-
	Placebo	29	29	29	29	4 (13,8)	4 (13,8)	-	-
EOS-2 (Straumann 2020)	BOT 0,5 mg 2 x dz.	68	68	68	68	9 (13,2)	7 (10,3)	2 (2,9)	-
	BOT 1 mg 2 x dz.	68	68	68	68	9 (13,2)	5 (7,4)	2 (2,9)	2 (2,9)
	Placebo	68	68	68	68	45 (66,2)	42 (61,8)	3 (4,4)	-
Miehlke 2015	BOT* 1 mg 2 x dz.	19	19	19	19	0 (0,0)	-	-	-
	BOT* 2 mg 2 x dz.	19	19	19	19	0 (0,0)	-	-	-
	BVS	19	19	19	19	1 (5,3)	-	-	1 (5,3)
	Placebo	19	19	19	19	0 (0,0)	-	-	-

BOT - budesonid w formie tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BVS - budesonid w postaci lepkiego roztworu (ang. *budesonide viscous solution*).

* W publikacji preparat określany jest jako BET (ang. *budesonide effervescent tablet*), jednak szczegółowa analiza danych, w tym również zawartych w rejestrach badań klinicznych (clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu) wykazała, że przedmiotem badania są tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, a nie jak mylnie można stwierdzić w oparciu o nazewnictwo - rozpuszczalne w wodzie.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 143. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

EOS-1 (Lucendo 2019)	EOS-2 (Straumann 2020)	Miehlke 2015
Efektywność kliniczna		
<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną w 6. tygodniu (LOCF), tj. osiagających zarówno remisję histologiczną (szczytowa liczba eozynofili <16 eos/mm² hpf; odpowiednik <5 eos/hpf) w 6. tygodniu (LOCF), jak i remisję kliniczną (nasilenie objawów: ≤2 punkty w skali 0-10 NRS dla dysfagii i ≤2 punkty w skali 0-10 NRS dla odynofagii każdego dnia tygodnia przed 6. tygodniem (LOCF). Pacjenci, u których doszło do utknięcia kęsa pokarmowego wymagającego interwencji endoskopowej, którzy wymagali przeprowadzenia dylatacji w trakcie badania lub przedwcześnie wycofali się z leczenia zostali uznani za pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia.</p> <p>Uwaga: zakres 0-10 NRS, gdzie: 0 = brak objawów, 10 = najcięższe objawy; powierzchnia hpf równa 0,345 mm²</p> <p>Założone a priori, główne drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (zgodnie z definicją w pierwszorzędowym punkcie końcowym) w 6. tygodniu (LOCF). 2. Zmiana pod względem szczytowej liczby eos/mm² hpf od wartości początkowej do tygodnia 6 (LOCF). <p>Uwaga: powierzchnia hpf = 0,345 mm²</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną (zgodnie z definicją w pierwszorzędowym punkcie końcowym) każdego dnia tygodnia w tygodniu przed 6. tyg. (LOCF). 4. Odsetek pacjentów z remisją (całkowity tygodniowy wynik EEsAI-PRO ≤20) w 6. tygodniu (LOCF). <p>Uwaga: zakres punktacji 0-100: 0 = brak aktywności EoE, 100 = najcięższa aktywność EoE.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z remisją w 48. tygodniu, tj. niespełniających żadnego z tych kryteriów: nawrót kliniczny (tj. dysfagia lub odynofagia [7-dniowy okres przypomnienia] o nasileniu ≥4 punkty, potwierdzona przez 4 punkty w co najmniej 1 dniu następnego tygodnia w odpowiedniej 0-10 punktowej skali NRS dla dysfagii lub odynofagii [24-godzinny okres przypomnienia]); nawrót histologiczny (tj. szczytowa wartość ≥48 eos/mm² hpf [odpowiadająca ≥15 eos/hpf] pod koniec badania; utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej; potrzeba dylatacji; lub przedwczesne wycofanie udziału w badaniu z jakichkolwiek powodów.</p> <p>Założone a priori, główne drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (zgodnie z definicją w pierwszorzędowym punkcie końcowym) w 48. tygodniu. 2. Zmiana pod względem szczytowej liczby eos/mm² hpf od wartości początkowej do tygodnia 48. 3. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną (zgodnie z definicją w pierwszorzędowym punkcie końcowym) w 48. tygodniu. 4. Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej. 5. Potrzeba przeprowadzenia dylatacji. 6. Odsetek pacjentów z remisją (całkowity tygodniowy wynik EEsAI-PRO ≤20) w 48. tygodniu. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (średnia <16 eos/mm² hpf) pod koniec badania, tj. w 2. tygodniu. 2. Zmiana pod względem średniej liczby eozynofilii od początku badania do jego końca, tj. do 2. tygodnia.
Kliniczne punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tygodniowa suma dziennej dysfagii 0-10 NRS (zakres: 0-70). <p>Uwaga: 0: brak objawów, 10: najpoważniejsze objawy</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Ocena aktywności EoE wg PGA (NRS 0-10). <p>Uwaga: zakres punktacji 0-10: 0: brak aktywności EoE, 10: najcięższa aktywność EoE</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ocena aktywności EoE wg PatGA (NRS 0-10). 2. Czas do nawrotu klinicznego. 	Zmiana wyniku pod względem dysfagii.

EOS-1 (Lucendo 2019)	EOS-2 (Straumann 2020)	Miehlke 2015
<p>3. Ocena aktywności EoE wg PatGA (NRS 0-10). Uwaga: zakres punktacji 0-10: 0: brak aktywności EoE, 10: najcięższa aktywność EoE</p> <p>4. Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów zdefiniowanym jako PatGA ≤ 2 w 6. tygodniu (LOCF). Uwaga: zakres punktacji 0-10: 0: brak aktywności EoE, 10: najcięższa aktywność EoE</p> <p>5. Zmiana liczby eozynofili we krwi od wartości wyjściowej do tygodnia 6. (LOCF) (eos/mm³).</p>		
Endoskopowe punkty końcowe		
<p>1. Zmiana od wizyty początkowej do tygodnia 6. (LOCF) pod względem całkowitej zmodyfikowanej oceny endoskopowej EREFS. Uwaga: zakres punktacji 0-9: 0: brak endoskopowej aktywności EoE, 9: najcięższa endoskopowa aktywność EoE</p> <p>2. Zmiana od wizyty początkowej do tygodnia 6. (LOCF) pod względem zmodyfikowanej oceny pod kątem objawów zapalnych wg EREFS (0-4) Uwaga: zakres punktacji 0-4: 0: brak objawów zapalenia, 4: najcięższe objawy zapalenia</p> <p>3. Zmiana od wizyty początkowej do tygodnia 6. (LOCF) pod względem zmodyfikowanej oceny pod kątem objawów zwłóknienia wg EREFS (0-4) Uwaga: zakres punktacji 0-4: 0: brak objawów zwłóknienia, 4: najpoważniejsze objawy zwłóknienia</p> <p>4. Odsetek pacjentów z ogólną oceną endoskopowej aktywności EoE wskazującą na brak oznak EoE w 6. tygodniu (LOCF).</p>	<p>1. Zmiana pod względem nieprawidłowości endoskopowych.</p> <p>2. Głęboka remisja endoskopowa (całkowity wynik EREFS 0 punktów).</p>	<p>1. Odsetek pacjentów z nieprawidłowościami w endoskopii.</p> <p>2. Zmiana pod względem całkowitej wartości natężenia choroby określanego endoskopowo.</p> <p>3. Zmiana pod względem wartości VAS w endoskopii.</p> <p>4. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - wycieki.</p> <p>5. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - bruzdy.</p> <p>6. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - obrzęk.</p> <p>7. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - pierścienie.</p>
Histologiczne punkty końcowe		
<p>Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (tj. szczytowy poziom eos <48/mm² hpf; odpowiednik <15 eos/hpf) w 6. tygodniu (LOCF).</p>	<p>Głęboka remisja histologiczna (0 eos/mm² hpf).</p>	<p>Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (<65 eos/mm² hpf).</p>
Jakość życia związana ze zdrowiem		
<p>1. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB pod względem obciążenia objawami wg zmodyfikowanej skali SHS. Uwaga: VAS 0-100; niższe wartości wskazują na lepszą jakość życia</p> <p>2. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB pod względem funkcjonowania społecznego wg zmodyfikowanej skali SHS. Uwaga: VAS 0-100; niższe wartości wskazują na lepszą jakość życia</p> <p>3. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB pod względem obaw związanych z chorobą wg zmodyfikowanej skali SHS. Uwaga: VAS 0-100; niższe wartości wskazują na lepszą jakość życia</p>	<p>Zmiana pod względem wyniku kwestionariusza EoE-QoL-A 30-elementowego. Uwaga: od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL)</p>	

EOS-1 (Lucendo 2019)	EOS-2 (Straumann 2020)	Miehlke 2015
<p>4. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB pod względem ogólnego samopoczucia wg zmodyfikowanej skali SHS. Uwaga: VAS 0-100; niższe wartości wskazują na lepszą jakość życia</p> <p>5. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB w EoE-QoL-A 30 pozycji (średnia ważona). Uwaga: od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL)</p> <p>6. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB w EoE-QoL-A 24 pozycje (średnia ważona). Uwaga: od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL)</p> <p>7. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB pod względem wpływu jedzenia/diety EoE-QoL-A 10 pozycji (średnia ważona). Uwaga: od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL)</p> <p>8. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB pod względem wpływu jedzenia/diety EoE-QoL-A 4 pozycje (średnia ważona). Uwaga: od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL)</p> <p>9. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB w zakresie wpływu społecznego EoE-QoL-A (średnia ważona). Uwaga: od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL)</p> <p>10. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB pod względem wpływu emocjonalnego EoE-QoL-A (średnia ważona). Uwaga: od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL)</p> <p>11. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB pod względem lęku przed chorobą EoE-QoL-A (średnia ważona). Uwaga: od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL)</p> <p>12. Zmiana od wizyty początkowej do EoT DB w lęku przed polykaniem EoE-QoL-A (średnia ważona). Uwaga: od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL).</p>		
Analizy post-hoc		
<p>Odsetek pacjentów z głęboką remisją histologiczną w 6. tygodniu zdefiniowaną jako szczytowa wartość eos/mm² hpf równa 0 we wszystkich biopsjach.</p>		
Bezpieczeństwo leczenia		
<p>Zdarzenia niepożądane. Oznaki życiowe. Standardowe badania laboratoryjne krwi i moczu. Poranny poziom kortyzolu we krwi. Określenie tolerancji leczenia przez lekarza i pacjenta.</p>	<p>Zdarzenia niepożądane. Standardowe badania laboratoryjne krwi i moczu. Określenie tolerancji leczenia przez lekarza i pacjenta.</p>	

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 144. Metodyka badań.

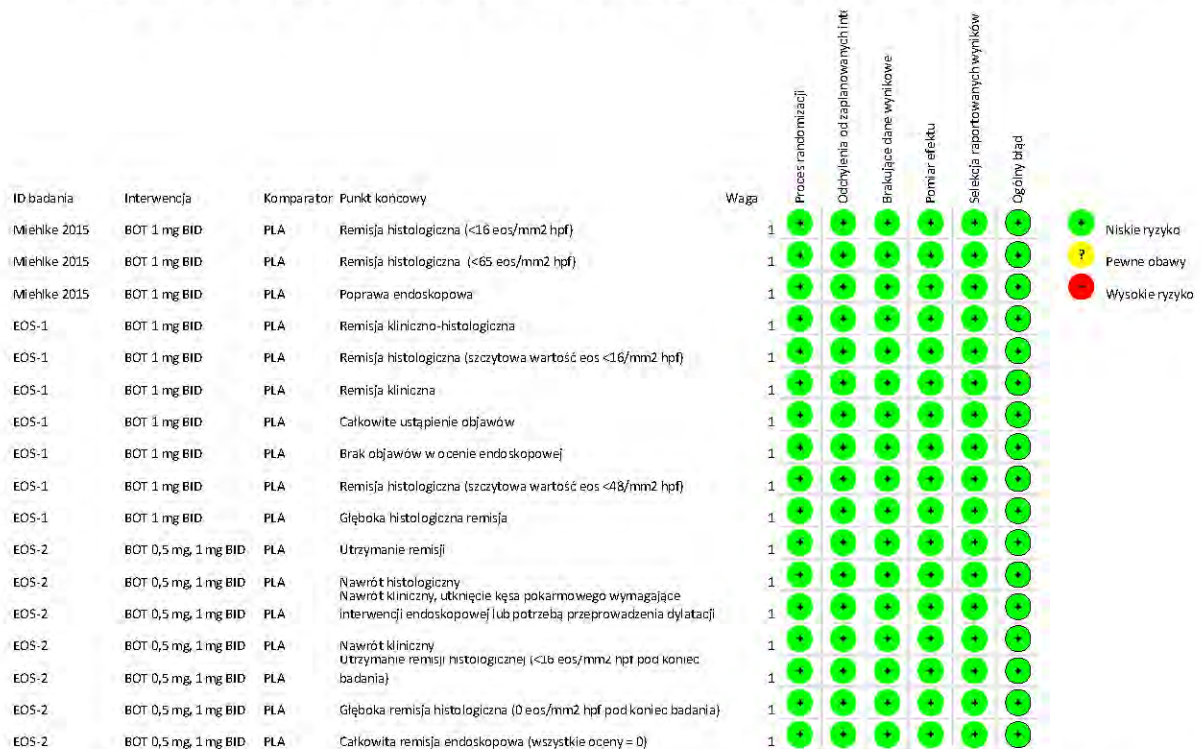
Badanie	EOS-1 (Lucendo 2019)	EOS-2 (Straumann 2020)	Miehlke 2015
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie trzeciej fazy.	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie trzeciej fazy.	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie fazy II, mające na celu identyfikację właściwej dawki.
Typ badania	Równoległe.	Równoległe.	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	26 ośrodków w 6 krajach europejskich (Belgia, Niemcy, Niderlandy, Hiszpania, Szwajcaria, UK).	48 ośrodków w 6 krajach europejskich (Belgia, Niemcy, Niderlandy, Hiszpania, Szwajcaria, UK).	21 ośrodków w 3 krajach europejskich (Niemcy, Szwajcaria, Belgia).
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	88/88/88	204/204/204	76/76/76
Czas obserwacji	6 tygodni (indukcja remisji).	48 tygodni (podtrzymanie remisji).	2 tygodnie.
Populacja	Dorośli pacjenci z kliniczno-histologicznie czynnym EoE, opornym na leczenie PPI przy zastosowaniu co najmniej standardowych dawek przez okres 4 tygodni.	Dorośli pacjenci z kliniczno-histologicznie czynnym EoE, opornym na leczenie PPI przy zastosowaniu co najmniej standardowych dawek przez okres 4 tygodni.	Dorośli pacjenci z potwierdzoną kliniczno-histologiczną diagnozą EoE.
Porównywane interwencje	Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 1 mg 2 x dz. (n=59) Placebo (n=28)	Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 0,5 mg 2 x dz. (n=68) Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 1 mg 2 x dz. (n=68) Placebo (n=68)	Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 2 mg 2 x dz. (n=19) Budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 1 mg 2 x dz. (n=19) Budezonid w postaci lepkiego roztworu (n=19) Placebo (n=19)
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany.	Opisany.	Opisany.
Metody statystyczne	Opisane.	Opisane.	Opisane.
Uzasadnienie liczebności próby	Tak. Zakładając wskaźniki remisji 10% i 50% w przypadku odpowiednio placebo i BOT, symulacje wykazały, że łącznie 81 pacjentów (randomizacja 2:1) jest wymaganych do wykrycia 40% różnicy w rzeczywistych wskaźnikach remisji przy użyciu dokładnego testu Fishera o mocy statystycznej co najmniej 90%.	Tak. Zakładając, że wskaźniki nawrotów/niepowodzenia leczenia wynoszą odpowiednio 50%, 30% i 25% dla placebo, BOT 0,5 mg dwa razy na dobę i BOT 1,0 mg dwa razy na dobę, symulacje wykazały, że łącznie 192 pacjentów z zamiarem leczenia było potrzebnych z mocą statystyczną co najmniej 80%.	Tak. Wstępne obliczenie wielkości próby wykazało, że do osiągnięcia 80% mocy potrzeba 15,3 ocenianych pacjentów na grupę terapeutyczną. Na podstawie planu analizy statystycznej, liczebność próby 15 + 10 ocenianych pacjentów na grupę uznano za uzasadnioną, zapewniając moc powyżej 80%.
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Dr Falk Pharma GmbH.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Dr Falk Pharma GmbH.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Dr Falk Pharma GmbH.
Analiza ITT	Tak.	Tak.	Tak.
Hipoteza	Superiority.	Superiority.	Superiority.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

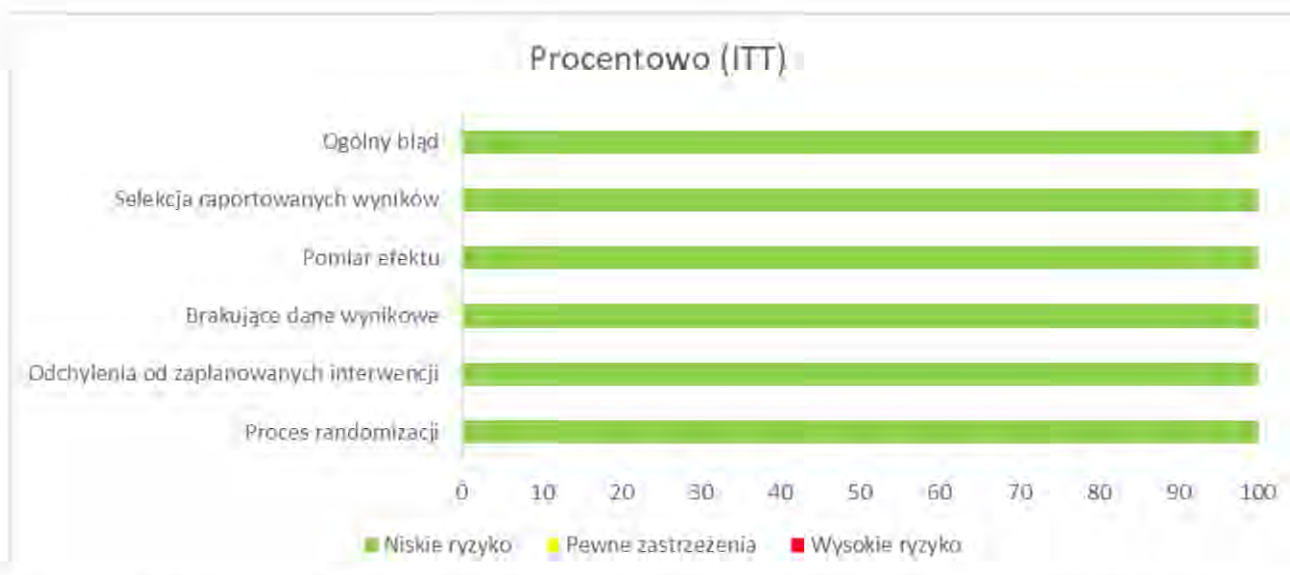
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 6. i Rys. 7. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiściu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.



Rys. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



W Tab. 86 przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

Tab. 145. Charakterystyka badań ze względu na ryzyko popętnienia błędu systematycznego.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
EOS-1 (Lucendo 2019)	Niskie*	Niskie*	Niskie**	Niskie***	Niskie^	Niskie^^^	Niskie
EOS-2 (Straumann 2020)	Niskie*	Niskie*	Niskie**	Niskie***	Niskie^^	Niskie^^^	Niskie
Miehlke 2015	Niskie*	Niskie*	Niskie**	Nieznane	Niskie^^	Niskie^^^	Nieznane

* Randomizacja przeprowadzona za pomocą centralnego systemu komputerowego, który zapewnia poprawność procesu randomizacji oraz ukrycie jej kodu.

** Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie - zaślepienie zarówno badaczy, jak i randomizowanych pacjentów.

*** Analiza wyników z zakresu efektywności klinicznej została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intent-to-treat*), natomiast ocena bezpieczeństwa leczenia - wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Co więcej, w publikacji pojawia się informacja na temat zaślepienia zespołu badawczego, osób biorących udział w badaniu po stronie sponsora, personelu monitorującego, laboratorium centralnego i centralnego patologa.

^ Przedstawiono liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami nieukończenia badania. Odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania, a także przyczyny nieukończenia badania były dobrze zbilansowane pomiędzy analizowanymi grupami.

^^ Przedstawiono liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami nieukończenia badania. Odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania, a także przyczyny nieukończenia badania były dobrze zbilansowane pomiędzy grupami dwóch dawek budesonidu, jednak zaobserwowano znacznie wyższy odsetek utraty z obserwacji w grupie placebo. Przyczyną w przeważającej większości był brak skuteczności. Nie uznano tego faktu za anormalny i nie stwierdzono, aby mógł skutkować zwiększeniem ryzyka błędu systematycznego.

^^^ Dostępne są wyniki dla wszystkich punktów końcowych raportowanych jako oceniane.

§ Brak dostatecznych danych, aby dokonać oceny.

§§ Wysokie odsetki utraty pacjentów z obserwacji, arbitralnie przyjęte na przekraczające wartość 5%.

Analiza wszystkich parametrów lipidowych została przeprowadzona przez laboratorium centralne, a wyniki po wizycie przesiewowej zostały zaślepienie dla badacza, personelu ośrodka i zespołu badawczego przez cały czas trwania badania.

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;

-
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
 - Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
 - Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
 - Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
 - Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
 - Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
-

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 146. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	De Heer 2020	Rawla 2018	Rokkas 2021	Hao 2021
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach). 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu. 	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p>	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	De Heer 2020	Rawla 2018	Rokkas 2021	Hao 2021
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania. 				
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza. 	Brak danych	Tak	Tak	Tak
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p>	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	De Heer 2020	Rawla 2018	Rokkas 2021	Hao 2021
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up). 				
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędów selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	De Heer 2020	Rawla 2018	Rokkas 2021	Hao 2021
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>				
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p>	Nie	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	De Heer 2020	Rawla 2018	Rokkas 2021	Hao 2021
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki. 				
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) 	Umiarkowana	Umiarkowana	Umiarkowana	Umiarkowana

Ocena jakości badań wtórnych	De Heer 2020	Rawla 2018	Rokkas 2021	Hao 2021
<ul style="list-style-type: none"> Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>				

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 31.07.2020 r.].

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 147. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 148. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (Jorveza) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- międzynarodowej bazy World Health Organisation, VigiAccess,
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2021.

W toku przeszukiwania wyżej wymienionych baz danych nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (preparat Jorveza) ani żadnej innej postaci budezonidu, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. We wszystkich dostępnych źródłach budezonid jest opisywany jako lek dobrze tolerowany, niepowodujący poważnych działań niepożądanych, ani niewymagający specjalnego nadzoru.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Skuteczność leczenia - zmienne binarne

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015									
Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (<16 eos/mm ² hpf)	2 tyg.	BOT 1 mg BID	16/19 (84,2%)	0/19 (0,0%)	183,86 (8,84; 3824,03)	0,0008	84,21 (66,21; 102,21)	<0,0001	1,19 (0,98; 1,51)
Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (<65 eos/mm ² hpf)	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19/19 (100,0%)	6/19 (31,6%)	81,00 (4,20; 1561,60)	0,0036	68,42 (46,78; 90,06)	<0,0001	1,46 (1,11; 2,14)
Odsetek pacjentów z poprawą pod względem nieprawidłowości w endoskopii	2 tyg.	BOT 1 mg BID	14/19 (73,7%)	5/19 (26,3%)	7,84 (1,85; 33,23)	0,0052	47,37 (19,37; 75,37)	0,0009	2,11 (1,33; 5,16)
Indukcja remisji, badanie EOS-1, Lucendo 2019									
Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną	6 tyg.	BOT 1 mg BID	34/59 (57,6%)	0/29 (0,0%)	79,82 (4,66; 1368,61)	0,0025	57,63 (44,31; 70,95)	<0,0001	1,74 (1,41; 2,26)
Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (szczytowa wartość eos <16/mm ² hpf, ekwiwalent <5 eos/hpf)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	55/59 (93,2%)	0/29 (0,0%)	727,67 (37,87; 13982,64)	<0,0001	93,22 (85,13; 101,31)	<0,0001	1,07 (0,99; 1,17)
Odsetek pacjentów z remisją kliniczną	6 tyg.	BOT 1 mg BID	35/59 (59,3%)	4/29 (13,8%)	9,11 (2,81; 29,56)	0,0002	45,53 (27,79; 63,27)	<0,0001	2,20 (1,58; 3,60)
Odsetek pacjentów w remisji klinicznej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	30/59 (50,8%)	2/29 (6,9%)	13,97 (3,04; 64,13)	0,0007	43,95 (28,21; 59,69)	<0,0001	2,28 (1,68; 3,54)
Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów	6 tyg.	BOT 1 mg BID	38/59 (64,4%)	7/29 (24,1%)	5,69 (2,08; 15,52)	0,0007	40,27 (20,47; 60,06)	0,0001	2,48 (1,66; 4,88)
Odsetek pacjentów z brakiem objawów w ocenie endoskopowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	36/59 (61,0%)	0/29 (0,0%)	91,64 (5,34; 1573,03)	0,0018	61,02 (47,84; 74,19)	<0,0001	1,64 (1,35; 2,09)
Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (szczytowa wartość eos <48/mm ² hpf, ekwiwalent <15 eos/hpf)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	56/59 (94,9%)	0/29 (0,0%)	952,43 (47,58; 19063,22)	<0,0001	94,92 (87,42; 102,41)	<0,0001	1,05 (0,98; 1,14)
Odsetek pacjentów w głębokiej histologicznej remisji	6 tyg.	BOT 1 mg BID	53/59 (89,8%)	0/29 (0,0%)	485,62 (26,42; 8926,82)	<0,0001	89,83 (80,73; 98,93)	<0,0001	1,11 (1,01; 1,24)
Podtrzymanie remisji, badanie EOS-2, Straumann 2020									

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Odsetek pacjentów utrzymujących remisję	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	50/68 (73,5%)	3/68 (4,4%)	60,19 (16,79; 215,75)	<0,0001	69,12 (57,55; 80,68)	<0,0001	1,45 (1,24; 1,74)
		BOT 1 mg BID	51/68 (75,0%)	3/68 (4,4%)	65,00 (18,05; 234,01)	<0,0001	70,59 (59,20; 81,98)	<0,0001	1,42 (1,22; 1,69)
Odsetek pacjentów z histologicznym nawrotem	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	9/68 (13,2%)	61/68 (89,7%)	0,02 (0,01; 0,05)	<0,0001	-76,47 (-87,29; -65,65)	<0,0001	1,31 (1,15; 1,52)
		BOT 1 mg BID	7/68 (10,3%)	61/68 (89,7%)	0,01 (0,00; 0,04)	<0,0001	-79,41 (-89,63; -69,20)	<0,0001	1,26 (1,12; 1,45)
Odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym, utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31)	<0,0001	2,00 (1,57; 2,75)
		BOT 1 mg BID	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76)	<0,0001	1,89 (1,51; 2,52)
Odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31)	<0,0001	2,00 (1,57; 2,75)
		BOT 1 mg BID	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76)	<0,0001	1,89 (1,51; 2,52)
Odsetek pacjentów z utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4977	-1,47 (-5,45; 2,51)	0,4690	-
		BOT 1 mg BID	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4977	-1,47 (-5,45; 2,51)	0,4690	-
Odsetek pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegu dylatacji	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n. d.	n. d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
		BOT 1 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n. d.	n. d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
Odsetek pacjentów z tygodniowym wynikiem w skali EEsAI-PRO (0-100) ≤20	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	49/68 (72,1%)	14/68 (20,6%)	9,95 (4,51; 21,95)	<0,0001	51,47 (37,11; 65,83)	<0,0001	1,94 (1,52; 2,69)
		BOT 1 mg BID	50/68 (73,5%)	14/68 (20,6%)	10,71 (4,83; 23,78)	<0,0001	52,94 (38,72; 67,17)	<0,0001	1,89 (1,49; 2,58)

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Odsetek pacjentów utrzymujących kliniczno-histologiczną remisję	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	48/68 (70,6%)	1/68 (1,5%)	160,80 (20,86; 1239,52)	<0,0001	69,12 (57,92; 80,32)	<0,0001	1,45 (1,25; 1,73)
		BOT 1 mg BID	50/68 (73,5%)	1/68 (1,5%)	186,11 (24,04; 1441,00)	<0,0001	72,06 (61,19; 82,93)	<0,0001	1,39 (1,21; 1,63)
Odsetek pacjentów z wynikiem PatGA ≤ 2	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	60/68 (88,2%)	22/68 (32,4%)	15,68 (6,40; 38,41)	<0,0001	55,88 (42,38; 69,38)	<0,0001	1,79 (1,44; 2,36)
		BOT 1 mg BID	58/68 (85,3%)	22/68 (32,4%)	12,13 (5,23; 28,14)	<0,0001	52,94 (38,99; 66,89)	<0,0001	1,89 (1,50; 2,56)
Odsetek pacjentów utrzymujących remisję histologiczną (<16 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	53/68 (77,9%)	2/68 (2,9%)	116,60 (25,53; 532,63)	<0,0001	75,00 (64,36; 85,64)	<0,0001	1,33 (1,17; 1,55)
		BOT 1 mg BID	57/68 (83,8%)	2/68 (2,9%)	171,00 (36,37; 803,88)	<0,0001	80,88 (71,25; 90,51)	<0,0001	1,24 (1,10; 1,40)
Odsetek pacjentów z głęboką remisją histologiczną (0 eos/mm ² hpf pod koniec badania)	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	52/68 (76,5%)	1/68 (1,5%)	217,75 (27,96; 1695,76)	<0,0001	75,00 (64,52; 85,48)	<0,0001	1,33 (1,17; 1,55)
		BOT 1 mg BID	54/68 (79,4%)	1/68 (1,5%)	258,43 (32,93; 2028,05)	<0,0001	77,94 (67,91; 87,97)	<0,0001	1,28 (1,14; 1,47)
Odsetek pacjentów utrzymujących głęboką remisję histologiczną (0 eos/mm ² hpf od początku do końca badania)	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	50/68 (73,5%)	1/68 (1,5%)	186,11 (24,04; 1441,00)	<0,0001	72,06 (61,19; 82,93)	<0,0001	1,39 (1,21; 1,63)
		BOT 1 mg BID	51/68 (75,0%)	1/68 (1,5%)	201,00 (25,89; 1560,49)	<0,0001	73,53 (62,85; 84,21)	<0,0001	1,36 (1,19; 1,59)
Odsetek pacjentów z całkowitą remisją endoskopową (wszystkie oceny = 0)	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	36/68 (52,9%)	4/68 (5,9%)	18,00 (5,89; 54,99)	<0,0001	47,06 (33,94; 60,17)	<0,0001	2,13 (1,66; 2,95)
		BOT 1 mg BID	39/68 (57,4%)	4/68 (5,9%)	21,52 (7,03; 65,86)	<0,0001	51,47 (38,45; 64,49)	<0,0001	1,94 (1,55; 2,60)
Odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi pierścieniami pod koniec badania	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	4/68 (5,9%)	20/68 (29,4%)	0,15 (0,05; 0,47)	0,0011	-23,53 (-35,72; -11,34)	0,0002	4,25 (2,80; 8,82)
		BOT 1 mg BID	2/68 (2,9%)	20/68 (29,4%)	0,07 (0,02; 0,33)	0,0006	-26,47 (-38,02; -14,92)	<0,0001	3,78 (2,63; 6,70)
Odsetek pacjentów z brakiem oznak EoE w ocenie endoskopisty	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	46/68 (67,6%)	5/68 (7,4%)	26,35 (9,29; 74,75)	<0,0001	60,29 (47,56; 73,03)	<0,0001	1,66 (1,37; 2,10)
		BOT 1 mg BID	50/68 (73,5%)	5/68 (7,4%)	35,00 (12,15; 100,83)	<0,0001	66,18 (53,99; 78,36)	<0,0001	1,51 (1,28; 1,85)

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami EoE w ocenie endoskopisty	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	2/68 (2,9%)	41/68 (60,3%)	0,02 (0,00; 0,09)	<0,0001	-57,35 (-69,66; -45,05)	<0,0001	1,74 (1,44; 2,22)
		BOT 1 mg BID	2/68 (2,9%)	41/68 (60,3%)	0,02 (0,00; 0,09)	<0,0001	-57,35 (-69,66; -45,05)	<0,0001	1,74 (1,44; 2,22)
Odsetek pacjentów z oceną PatGA pod względem ogólnej satysfakcji z leczenia	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	62/68 (91,2%)	46/68 (67,6%)	4,94 (1,85; 13,17)	0,0014	23,53 (10,53; 36,53)	0,0004	4,25 (2,74; 9,50)
		BOT 1 mg BID	49/68 (72,1%)	46/68 (67,6%)	1,23 (0,59; 2,57)	0,5753	4,41 (-11,00; 19,82)	0,5746	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

Skuteczność leczenia - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehke 2015										
Zmiana pod względem średniej wartości eos/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19	-120,00	b.d.	19	-8,00	b.d.	-112,00 (-166,86; -57,14)	0,0003
Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19	-227,00	b.d.	19	-30,00	b.d.	-197,00 (-299,63; -94,37)	0,0006
Zmiana pod względem całkowitej wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w stosunku do wartości wyjściowej	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19	-4,10	b.d.	19	-0,70	b.d.	-3,40 (-4,92; -1,88)	0,0001
Zmiana pod względem wartości VAS w endoskopii w stosunku do wartości wyjściowej	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19	-37,40	b.d.	19	-9,60	b.d.	b.d.	b.d.
Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - wycieki w stosunku do wartości wyjściowej	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19	-1,00	b.d.	19	-0,30	b.d.	-0,70 (-1,32; -0,08)	0,0339
Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - bruzdy w stosunku do wartości wyjściowej	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19	-1,00	b.d.	19	-0,10	b.d.	-0,90 (-1,46; -0,34)	0,0034

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - obrzęk w stosunku do wartości wyjściowej	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19	-0,80	b.d.	19	-0,40	b.d.	-0,40 (-0,76; -0,04)	0,0367
Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo - pierścienie w stosunku do wartości wyjściowej	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19	-0,60	b.d.	19	-0,10	b.d.	-0,50 (-1,06; 0,06)	0,0871
Zmiana wyniku pod względem dysfagii w stosunku do wartości wyjściowej	2 tyg.	BOT 1 mg BID	19	-2,70	b.d.	19	-2,00	b.d.	-0,70 (-1,01; -0,39)	0,0001
Indukcja remisji, badanie EOS-1, Lucendo 2019										
Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-226,00	150,40	29	-4,00	135,60	-222,00 (-284,52; -159,48)	<0,0001
Zmiana pod względem tygodniowej sumy dziennej dysfagii mierzonej za pomocą skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-20,10	17,00	29	-11,40	11,00	-8,70 (-14,60; -2,80)	0,0049
Zmiana pod względem oceny PGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-3,80	2,35	29	-0,80	2,34	-3,00 (-4,04; -1,96)	<0,0001
Zmiana pod względem oceny PatGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-3,60	2,74	29	-1,90	2,88	-1,70 (-2,96; -0,44)	0,0098
Zmiana pod względem liczby eozynofili we krwi, eos/mm ²	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-219,00	270,41	29	-28,00	263,76	-191,00 (-309,22; -72,78)	0,0021
Zmiana pod względem łącznego zmodyfikowanego wyniku endoskopowego EREFS (0-9)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-2,60	1,96	29	-0,10	1,79	-2,50 (-3,32; -1,68)	<0,0001
Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zapalenia (0-4)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-2,10	1,57	29	0,00	0,96	-2,10 (-2,63; -1,57)	<0,0001
Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwłóknienia (0-4)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-0,40	0,78	29	-0,10	1,24	-0,30 (-0,79; 0,19)	0,2357
Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-226,00	154,80	29	-4,00	141,50	-222,00 (-286,90; -157,10)	0,0000
Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - proksymalny odcinek przełyku	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-120,00	145,00	29	-38,00	163,48	-82,00 (-152,06; -11,94)	0,0242
Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - środkowy odcinek przełyku	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-138,00	129,33	29	1,00	170,35	-139,00 (-209,23; -68,77)	0,0002
Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - dystalny odcinek przełyku	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-184,00	152,84	29	36,00	151,11	-220,00 (-287,42; -152,58)	<0,0001
Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego obrzęku (0-1)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-0,60	0,53	29	0,00	0,45	-0,60 (-0,81; -0,39)	<0,0001

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego wycieku (0-2)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-0,80	0,82	29	0,00	0,77	-0,80 (-1,15; -0,45)	<0,0001
Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego bruzd (0-1)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-0,60	0,53	29	0,00	0,00	-0,60 (-0,73; -0,47)	<0,0001
Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego pierścieni (0-3)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-0,30	0,84	29	-0,10	0,93	-0,20 (-0,60; 0,20)	0,3326
Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwężenia (0-1)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-0,10	0,31	29	0,00	0,54	-0,10 (-0,31; 0,11)	0,3550
Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów przetyku przypominającego krepinę (0-1)	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-0,10	0,35	29	0,00	0,41	-0,10 (-0,27; 0,07)	0,2656
Podtrzymanie remisji, badanie EOS-2, Straumann 2020										
Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	68	38,00	112,60	68	262,00	216,30	-224,00 (-281,96; -166,04)	<0,0001
		BOT 1 mg BID	68	21,00	64,00	68	262,00	216,30	-241,00 (-294,61; -187,39)	<0,0001
Zmiana pod względem wartości PatGA (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	68	0,00	2,00	68	3,00	2,70	-3,00 (-3,80; -2,20)	<0,0001
		BOT 1 mg BID	68	0,00	1,80	68	3,00	2,70	-3,00 (-3,77; -2,23)	<0,0001
Zmiana pod względem dysfagii w skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	68	0,00	2,00	68	3,00	2,90	-3,00 (-3,84; -2,16)	<0,0001
		BOT 1 mg BID	68	0,00	1,80	68	3,00	2,90	-3,00 (-3,81; -2,19)	<0,0001
Zmiana pod względem odynofagii w skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	68	0,00	1,80	68	2,00	2,70	-2,00 (-2,77; -1,23)	<0,0001
		BOT 1 mg BID	68	0,00	1,60	68	2,00	2,70	-2,00 (-2,75; -1,25)	<0,0001
Zmiana pod względem wartości EEsAI-PRO w stosunku do wartości wyjściowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	68	-2,00	19,20	68	22,00	23,10	-24,00 (-31,14; -16,86)	<0,0001
		BOT 1 mg BID	68	-7,00	18,10	68	22,00	23,10	-29,00 (-35,98; -22,02)	<0,0001
Zmiana pod względem całkowitej wartości w zmodyfikowanej skali EREFS w stosunku do wartości wyjściowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	68	0,00	1,40	68	3,00	1,90	-3,00 (-3,56; -2,44)	<0,0001
		BOT 1 mg BID	68	0,00	1,20	68	3,00	1,90	-3,00 (-3,53; -2,47)	<0,0001
Zmiana pod względem podskali EREFS dotyczącej objawów zapalnych w stosunku do wartości wyjściowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	68	0,00	1,00	68	2,00	1,20	-2,00 (-2,37; -1,63)	<0,0001
		BOT 1 mg BID	68	0,00	0,80	68	2,00	1,20	-2,00 (-2,34; -1,66)	<0,0001

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana pod względem podskali EREFS dotyczącej objawów zwłóknienia w stosunku do wartości wyjściowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	68	0,00	0,70	68	1,00	1,00	-1,00 (-1,29; -0,71)	<0,0001
		BOT 1 mg BID	68	0,00	0,50	68	1,00	1,00	-1,00 (-1,27; -0,73)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

Jakość życia

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Indukcja remisji, badanie EOS-1, Lucendo 2019										
Zmiana pod względem obciążenia objawami w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-32,00	33,51	29	-18,00	29,40	-14,00 (-27,70; -0,30)	0,0483
Zmiana pod względem funkcjonowania społecznego w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-29,00	30,96	29	-14,00	23,90	-15,00 (-26,75; -3,25)	0,0143
Zmiana pod względem obaw związanych z chorobą w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-21,00	28,22	29	-8,00	23,22	-13,00 (-24,10; -1,90)	0,0242
Zmiana pod względem ogólnego samopoczucia w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	-16,00	19,40	29	-9,00	25,96	-7,00 (-17,67; 3,67)	0,2019
Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	0,50	0,59	29	0,20	0,49	0,30 (0,07; 0,53)	0,0140
Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 24 pytań	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	0,50	0,59	29	0,20	0,48	0,30 (0,07; 0,53)	0,0125
Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 10 pytań	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	0,70	0,92	29	0,20	0,63	0,50 (0,17; 0,83)	0,0037
Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 4 pytania	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	0,70	0,90	29	0,20	0,66	0,50 (0,17; 0,83)	0,0041
Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ społeczny	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	0,50	0,74	29	0,30	0,77	0,20 (-0,14; 0,54)	0,2499
Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ emocjonalny	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	0,40	0,63	29	0,20	0,54	0,20 (-0,05; 0,45)	0,1238
Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z chorobą	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	0,30	0,55	29	0,20	0,52	0,10 (-0,14; 0,34)	0,4086
Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z polykaniem	6 tyg.	BOT 1 mg BID	59	0,60	0,80	29	0,40	0,76	0,20 (-0,14; 0,54)	0,2563
Podtrzymanie remisji, badanie EOS-2, Straumann 2020										
Zmiana pod względem wyniku kwestionariusza EoE-QoL-A 30-elementowego w stosunku do wartości wyjściowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	68	0,20	0,46	68	-0,20	0,65	0,40 (0,21; 0,59)	0,0001
		BOT 1 mg BID	68	0,30	0,53	68	-0,20	0,65	0,50 (0,30; 0,70)	<0,0001

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budezonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); b.d. - brak danych.

Bezpieczeństwo terapii

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehke 2015									
Jakiegokolwiek AE	2 tyg.	BOT 1 mg BID	4/19 (21,1%)	0/19 (0,0%)	11,32 (0,57; 226,73)	0,1125	21,05 (1,51; 40,59)	0,0347	4,75 (2,46; 66,05)
Poważne AE	2 tyg.	BOT 1 mg BID	0/19 (0,0%)	0/19 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-9,68; 9,68)	1,0000	-
Podejrzewana miejscowa infekcja grzybicza	2 tyg.	BOT 1 mg BID	3/19 (15,8%)	0/19 (0,0%)	8,27 (0,40; 172,06)	0,1724	15,79 (-2,21; 33,79)	0,0856	-
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza	2 tyg.	BOT 1 mg BID	2/19 (10,5%)	0/19 (0,0%)	5,57 (0,25; 124,20)	0,2781	10,53 (-5,50; 26,55)	0,1980	-
Wzrost liczby białych krwinek	2 tyg.	BOT 1 mg BID	1/19 (5,3%)	0/19 (0,0%)	3,16 (0,12; 82,64)	0,4893	5,26 (-8,16; 18,68)	0,4421	-
Świąd	2 tyg.	BOT 1 mg BID	1/19 (5,3%)	0/19 (0,0%)	3,16 (0,12; 82,64)	0,4893	5,26 (-8,16; 18,68)	0,4421	-
Indukcja remisji, badanie EOS-1, Lucendo 2019									
Jakiegokolwiek AE	6 tyg.	BOT 1 mg BID	37/59 (62,7%)	12/29 (41,4%)	2,38 (0,96; 5,91)	0,0609	21,33 (-0,43; 43,09)	0,0547	-
Ciężkie AE	6 tyg.	BOT 1 mg BID	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	0,16 (0,01; 4,04)	0,2658	-3,45 (-11,58; 4,68)	0,4059	-
Utknięcie kęsa pokarmowego	6 tyg.	BOT 1 mg BID	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	0,16 (0,01; 4,04)	0,2658	-3,45 (-11,58; 4,68)	0,4059	-
TRAE	6 tyg.	BOT 1 mg BID	23/59 (39,0%)	1/29 (3,4%)	17,89 (2,28; 140,66)	0,0061	35,53 (21,43; 49,64)	0,0000	2,81 (2,01; 4,67)
Poważne AE	6 tyg.	BOT 1 mg BID	0/59 (0,0%)	0/29 (0,0%)			0,00 (-5,13; 5,13)	1,0000	-
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	6 tyg.	BOT 1 mg BID	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	0,16 (0,01; 4,04)	0,2658	-3,45 (-11,58; 4,68)	0,4059	-

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej	6 tyg.	BOT 1 mg BID	0/59 (0,0%)	1/29 (3,4%)	0,16 (0,01; 4,04)	0,2658	-3,45 (-11,58; 4,68)	0,4059	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6 tyg.	BOT 1 mg BID	10/59 (16,9%)	3/29 (10,3%)	1,77 (0,45; 7,00)	0,4163	6,60 (-8,04; 21,25)	0,3768	-
GERD	6 tyg.	BOT 1 mg BID	3/59 (5,1%)	0/29 (0,0%)	3,65 (0,18; 73,15)	0,3966	5,08 (-2,41; 12,58)	0,1835	-
Nudności	6 tyg.	BOT 1 mg BID	2/59 (3,4%)	0/29 (0,0%)	2,57 (0,12; 55,19)	0,5474	3,39 (-3,43; 10,21)	0,3302	-
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	6 tyg.	BOT 1 mg BID	21/59 (35,6%)	6/29 (20,7%)	2,12 (0,75; 6,02)	0,1590	14,90 (-4,24; 34,05)	0,1271	-
Podjęrzewana miejscowa infekcja grzybicza	6 tyg.	BOT 1 mg BID	14/59 (23,7%)	0/29 (0,0%)	18,80 (1,08; 327,35)	0,0441	23,73 (11,97; 35,49)	0,0001	4,21 (2,82; 8,36)
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza	6 tyg.	BOT 1 mg BID	10/59 (16,9%)	0/29 (0,0%)	12,52 (0,71; 221,50)	0,0848	16,95 (6,30; 27,60)	0,0018	5,90 (3,62; 15,88)
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza z podejrzanymi objawami endoskopowymi	6 tyg.	BOT 1 mg BID	8/59 (13,6%)	0/29 (0,0%)	9,74 (0,54; 174,85)	0,1224	13,56 (3,62; 23,50)	0,0075	7,38 (4,26; 27,64)
Histologicznie potwierdzona miejscowa infekcja grzybicza z podejrzanymi objawami endoskopowymi i objawami klinicznymi	6 tyg.	BOT 1 mg BID	3/59 (5,1%)	0/29 (0,0%)	3,65 (0,18; 73,15)	0,3966	5,08 (-2,41; 12,58)	0,1835	-
Zapalenie nosogardzieli	6 tyg.	BOT 1 mg BID	2/59 (3,4%)	1/29 (3,4%)	0,98 (0,09; 11,30)	0,9887	-0,06 (-8,15; 8,03)	0,9887	-
Zapalenie gardła	6 tyg.	BOT 1 mg BID	1/59 (1,7%)	2/29 (6,9%)	0,23 (0,02; 2,68)	0,2423	-5,20 (-14,99; 4,59)	0,2979	-
Nieprawidłowości w wynikach badań	6 tyg.	BOT 1 mg BID	5/59 (8,5%)	0/29 (0,0%)	5,95 (0,32; 111,46)	0,2326	8,47 (-0,15; 17,09)	0,0540	-
Spadek poziomu kortyzolu we krwi	6 tyg.	BOT 1 mg BID	3/59 (5,1%)	0/29 (0,0%)	3,65 (0,18; 73,15)	0,3966	5,08 (-2,41; 12,58)	0,1835	-
Zaburzenia układu nerwowego	6 tyg.	BOT 1 mg BID	5/59 (8,5%)	1/29 (3,4%)	2,59 (0,29; 23,28)	0,3950	5,03 (-4,70; 14,75)	0,3111	-
Ból głowy	6 tyg.	BOT 1 mg BID	4/59 (6,8%)	1/29 (3,4%)	2,04 (0,22; 19,09)	0,5334	3,33 (-5,90; 12,56)	0,4795	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6 tyg.	BOT 1 mg BID	2/59 (3,4%)	2/29 (6,9%)	0,47 (0,06; 3,55)	0,4668	-3,51 (-13,82; 6,81)	0,5052	-
Astma	6 tyg.	BOT 1 mg BID	0/59 (0,0%)	2/29 (6,9%)	0,09 (0,00; 1,99)	0,1284	-6,90 (-17,05; 3,26)	0,1831	-
Zaburzenia naczyniowe	6 tyg.	BOT 1 mg BID	3/59 (5,1%)	0/29 (0,0%)	3,65 (0,18; 73,15)	0,3966	5,08 (-2,41; 12,58)	0,1835	-
Nadciśnienie	6 tyg.	BOT 1 mg BID	2/59 (3,4%)	0/29 (0,0%)	2,57 (0,12; 55,19)	0,5474	3,39 (-3,43; 10,21)	0,3302	-

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Podtrzymanie remisji, badanie EOS-2, Straumann 2020									
Jakiegokolwiek AE	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	57/68 (83,8%)	61/68 (89,7%)	0,59 (0,22; 1,64)	0,3151	-5,88 (-17,23; 5,47)	0,3096	-
		BOT 1 mg BID	59/68 (86,8%)	61/68 (89,7%)	0,75 (0,26; 2,15)	0,5954	-2,94 (-13,76; 7,88)	0,5941	-
TRAE	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	22/68 (32,4%)	3/68 (4,4%)	10,36 (2,93; 36,68)	0,0003	27,94 (15,80; 40,08)	<0,0001	-
		BOT 1 mg BID	22/68 (32,4%)	3/68 (4,4%)	10,36 (2,93; 36,68)	0,0003	27,94 (15,80; 40,08)	<0,0001	3,58 (2,49; 6,33)
SAE	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
		BOT 1 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	7/68 (10,3%)	42/68 (61,8%)	0,07 (0,03; 0,18)	<0,0001	-51,47 (-65,09; -37,85)	<0,0001	1,94 (1,54; 2,64)
		BOT 1 mg BID	8/68 (11,8%)	42/68 (61,8%)	0,08 (0,03; 0,20)	<0,0001	-50,00 (-63,86; -36,14)	<0,0001	2,00 (1,57; 2,77)
Nawrót kliniczny	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	7/68 (10,3%)	41/68 (60,3%)	0,08 (0,03; 0,19)	<0,0001	-50,00 (-63,69; -36,31)	<0,0001	2,00 (1,57; 2,75)
		BOT 1 mg BID	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)	0,05 (0,02; 0,15)	<0,0001	-52,94 (-66,12; -39,76)	<0,0001	1,89 (1,51; 2,52)
Utknięcie kęsa pokarmowego wymagające interwencji endoskopowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)	0,19 (0,01; 4,12)	0,2930	-2,94 (-7,78; 1,90)	0,2338	-
		BOT 1 mg BID	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)	0,19 (0,01; 4,12)	0,2930	-2,94 (-7,78; 1,90)	0,2338	-
Ból w klatce piersiowej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
		BOT 1 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Zapalenie siatkówki	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
		BOT 1 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Ból jamy ustnej i gardła	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
		BOT 1 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Alergiczne zapalenie skóry	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
		BOT 1 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Dylatacja przetyku	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4977	-1,47 (-5,45; 2,51)	0,4690	-
		BOT 1 mg BID	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4977	-1,47 (-5,45; 2,51)	0,4690	-
	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Utknięcie kęsa pokarmowego niewymagające interwencji endoskopowej		BOT 1 mg BID	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	5/68 (7,4%)	0/68 (0,0%)	11,87 (0,64; 218,95)	0,0963	7,35 (0,66; 14,05)	0,0314	13,60 (7,12; 152,40)
		BOT 1 mg BID	5/68 (7,4%)	0/68 (0,0%)	11,87 (0,64; 218,95)	0,0963	7,35 (0,66; 14,05)	0,0314	13,60 (7,12; 152,40)
Stany ogólne i w miejscu podania	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-
		BOT 1 mg BID	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	12/68 (17,6%)	1/68 (1,5%)	14,36 (1,81; 113,85)	0,0117	16,18 (6,67; 25,68)	0,0008	6,18 (3,89; 14,98)
		BOT 1 mg BID	10/68 (14,7%)	1/68 (1,5%)	11,55 (1,44; 92,98)	0,0215	13,24 (4,34; 22,13)	0,0035	7,56 (4,52; 23,02)
Grzybica ogółem	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	12/68 (17,6%)	0/68 (0,0%)	30,31 (1,76; 523,26)	0,0189	17,65 (8,34; 26,95)	0,0002	5,67 (3,71; 11,99)
		BOT 1 mg BID	9/68 (13,2%)	0/68 (0,0%)	21,87 (1,25; 383,87)	0,0348	13,24 (4,86; 21,61)	0,0019	7,56 (4,63; 20,57)
Podejrzewana objawowa infekcja grzybicza	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	11/68 (16,2%)	0/68 (0,0%)	27,40 (1,58; 475,15)	0,0230	16,18 (7,16; 25,19)	0,0004	6,18 (3,97; 13,97)
		BOT 1 mg BID	8/68 (11,8%)	0/68 (0,0%)	19,25 (1,09; 340,53)	0,0436	11,76 (3,76; 19,77)	0,0040	8,50 (5,06; 26,63)
Histologicznie potwierdzona infekcja grzybicza	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	5/68 (7,4%)	0/68 (0,0%)	11,87 (0,64; 218,95)	0,0963	7,35 (0,66; 14,05)	0,0314	13,60 (7,12; 152,40)
		BOT 1 mg BID	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-
Histologicznie potwierdzona i objawowa infekcja grzybicza	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	4/68 (5,9%)	0/68 (0,0%)	9,56 (0,50; 181,08)	0,1325	5,88 (-0,28; 12,04)	0,0613	-
		BOT 1 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Spadek poziomu kortyzolu we krwi	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-
		BOT 1 mg BID	2/68 (2,9%)	0/68 (0,0%)	5,15 (0,24; 109,31)	0,2930	2,94 (-1,90; 7,78)	0,2338	-
Zaburzenia układu nerwowego	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
		BOT 1 mg BID	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
Zaburzenia smaku	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-

Punkt końcowy	Horyzont	Rodzaj interwencji	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
		BOT 1 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
		BOT 1 mg BID	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	7,32 (0,37; 144,49)	0,1908	4,41 (-1,14; 9,96)	0,1193	-
Zaburzenia naczyniowe	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
		BOT 1 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-
Nadciśnienie	48 tyg.	BOT 0,5 mg BID	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-2,83; 2,83)	1,0000	-
		BOT 1 mg BID	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,4977	1,47 (-2,51; 5,45)	0,4690	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BOT - budesonid w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *budesonide orodispersable tablet*); BID - dwa razy dziennie (łac. *bis in die*).

Aneks 15. Skale użyte do oceny skuteczności i jakości życia

EREFS

Endoskopowa punktacja referencyjna (endoscopic reference score, EREFS) służy do określenia ciężkości 5 wyników endoskopowych: obrzęku, pierścieni, wysięków, bruzd i zwężeń. [Wechsler 2018]

1. Obrzęk (utrata widoczności unaczynienia):
 - a. Stopień 0: wyraźne unaczynienie
 - b. Stopień 1: spadek widoczności unaczynienia
 - c. Stopień 2: unaczynienie niewidoczne
2. Pierścienie (trachealizacja):
 - a. Stopień 0: brak
 - b. Stopień 1: łagodne (grzbiety)
 - c. Stopień 2: umiarkowane (wyraźne pierścienie)
 - d. Stopień 3: ciężkie
3. Wysięk (biały nalot):
 - a. Stopień 0: brak
 - b. Stopień 1: łagodny ($\leq 10\%$ powierzchni)
 - c. Stopień 2: ciężki ($> 10\%$ powierzchni)
4. Bruzdy (wertykalne linie):
 - a. Stopień 0: brak
 - b. Stopień 1: łagodne
 - c. Stopień 2: ciężkie (głębokie)
5. Zwężenie:
 - a. Stopień 0: brak
 - b. Stopień 1: obecne

SHS

Zmodyfikowana krótka skala zdrowia (short health scale, SHS) to wizualna analogowa skala służąca do oceny jakości życia. Ma postać kwestionariusza (zakres 0-100 z niższymi wartościami wskazującymi na lepszą jakość życia) reprezentującego każdy z 4 wymiarów zdrowia: obciążenie objawami, funkcjonowanie społeczne, obawy związane z chorobą i ogólne samopoczucie. [McDermott 2013]

1. Obciążenie objawami
 - a. Jak ciężkie są objawy eozynofilowego zapalenia przełyku, które odczuwasz? (0 = brak objawów; 100 = bardzo ciężkie objawy)
2. Funkcjonowanie społeczne
 - a. Czy eozynofilowe zapalenie przełyku wpływa na twoje aktywności w codziennym życiu? (0 = wcale; 100 = wpływa w bardzo znacznym stopniu)
3. Obawy związane z chorobą
 - a. Jak wiele obaw powoduje u ciebie eozynofilowe zapalenie przełyku? (0 = brak obaw; 100 = stałe obawy)
4. Ogólne samopoczucie
 - a. Jak oceniasz swoje ogólne samopoczucie? (0 = bardzo dobrze; 100 = okropnie)

EEsAI-PRO

Zwalidowana skala aktywności eozynofilowego zapalenia przełyku - wynik raportowany przez pacjenta (Eosinophilic Esophagitis Activity Index Patient Reported Outcome, EEsAI-PRO) mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów.

Skala EEsAI została opracowana specjalnie do oceny nasilenia objawów u dorosłych pacjentów z EoE i skupia się na dysfagii i adaptacji behawioralnej w siedmiodniowym okresie. Składa się z 10 pozycji podzielonych na pięć domen:

1. pytanie o dysfagię oceniana na skali wizualnej (VDQ) - pacjent ocenia trudność przetykania (stopień 0-3) ośmiu różnych konsystencji pokarmu: stałe mięso, miękkie pokarmy, gotowany ryż, mielone mięso, biały chleb, owsianka, surowe pokarmy włókniste (np. jabłko) i frytki;
2. wskaźnik unikania pokarmów, modyfikacji diety i powolnego jedzenia (AMS) - składa się z czterech pozycji, które dotyczą tych samych ośmiu konsystencji żywności, co w domenie VQD, ale zawiera pytania tak/nie dotyczące unikania konsumpcji, modyfikacji diety i powolnego jedzenia;
3. częstotliwość kłopotów z polykaniem - częstotliwość jest określana w skali 0-3, w zakresie od nigdy do codziennie;
4. czas trwania kłopotów z polykaniem - ocenia typową długość epizodu kłopotów z polykaniem przy użyciu skali 0-4, w zakresie od braku kłopotów do czasu potrzebnego do przełknięcia >5 min;
5. ból podczas polykania - pozycja binarna: tak/nie.

Wszystkie wyniki dziedzinowe są następnie przeliczane na ostateczny wynik PRO zgodnie z podręcznikiem punktacji EEsAI. Wynik PRO mieści się w zakresie od 0 do 100, a wysoki wynik wskazuje na poważne objawy. [Schoepfer 2014]

EoE-QoL-A

Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku dla dorosłych (EoE-QoL-A), to zwalidowana 24-elementowa skala z dodatkiem 6 pytań dla osób stosujących dietę eliminacyjną, służąca do pomiaru HRQoL dorosłych pacjentów z EoE. W ramach kwestionariusza każda pozycja jest punktowana od 0 (bardzo dobra HRQoL) do 4 (bardzo słaba HRQoL). Pytania w kwestionariuszu dotyczą wpływu jedzenia/diety, wpływu społecznego, wpływu emocjonalnego, obaw związanych z chorobą oraz obaw związanych z udławieniem [Taft 2011; Bajaj 2012; Stern 2018]

NRS

Skala numeryczna (numerical rating scale, NRS) to skala służąca we włączonych badaniach do globalnej oceny przeprowadzonej przez lekarza (physician's global assessment, PGA) oraz do globalnej oceny przeprowadzonej przez pacjenta (patient's global assessment, PatGA). W ramach skali dokonuje się oceny od 0 do 10, gdzie 0 oznacza najlepszy możliwy stan, a 10 - najgorszy. [Lucendo 2019; Straumann 2020]

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].	19
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	21
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	23
Rys. 4. Zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w analizie.....	27
Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.....	31
Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.....	125
Rys. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.....	125

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	12
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	15
Tab. 5. Opracowania wtórne.	24
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	27
Tab. 7. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (<16 eos/mm ² hpf) - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	33
Tab. 8. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (<65 eos/mm ² hpf) - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	34
Tab. 9. Odsetek pacjentów z poprawą pod względem nieprawidłowości w endoskopii - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	34
Tab. 10. Zmiana pod względem średniej wartości eos/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	35
Tab. 11. Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	35
Tab. 12. Zmiana pod względem całkowitej wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	35
Tab. 13. Zmiana pod względem wartości VAS w endoskopii w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	36
Tab. 14. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania wysięków w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	36
Tab. 15. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania bruzd w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	37
Tab. 16. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania obrzęku w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	37
Tab. 17. Zmiana pod względem wartości natężenia choroby określanego endoskopowo w zakresie występowania pierścieni w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	38
Tab. 18. Zmiana wyniku pod względem dysfagii w stosunku do wartości wyjściowej - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	38
Tab. 19. Bezpieczeństwo terapii - krótkoterminowa skuteczność, badanie Miehlke 2015 - 2. tydzień.	38
Tab. 20. Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	39

Tab. 21. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (szczytowa wartość eos <math><16/mm^2</math> hpf, ekwiwalent <math><5 eos/hpf</math>) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	40
Tab. 22. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	40
Tab. 23. Odsetek pacjentów w remisji klinicznej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	41
Tab. 24. Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	41
Tab. 25. Odsetek pacjentów z brakiem objawów w ocenie endoskopowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	42
Tab. 26. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną (szczytowa wartość eos <math><48/mm^2</math> hpf, ekwiwalent <math><15 eos/hpf</math>) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	42
Tab. 27. Odsetek pacjentów w głębokiej histologicznej remisji - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	43
Tab. 28. Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	43
Tab. 29. Zmiana pod względem tygodniowej sumy dziennej dysfagii mierzonej za pomocą skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	43
Tab. 30. Zmiana pod względem oceny PGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	44
Tab. 31. Zmiana pod względem oceny PatGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	44
Tab. 32. Zmiana pod względem liczby eozynofili we krwi, eos/mm ² - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	44
Tab. 33. Zmiana pod względem łącznego zmodyfikowanego wyniku endoskopowego EREFS (0-9) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	45
Tab. 34. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zapalenia (0-4) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	45
Tab. 35. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwłóknienia (0-4) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	45
Tab. 36. Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - ogółem - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	46
Tab. 37. Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - proksymalny odcinek przetyku - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	46
Tab. 38. Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - środkowy odcinek przetyku - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	47
Tab. 39. Zmiana pod względem szczytowej wartości eozynofili/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - dystalny odcinek przetyku - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	47
Tab. 40. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego obrzęku (0-1) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	47

Tab. 41. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego wysięku (0-2) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	48
Tab. 42. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego bruzd (0-1) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	48
Tab. 43. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego pierścieni (0-3) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	48
Tab. 44. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwężenia (0-1) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	49
Tab. 45. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów przetyku przypominającego krepinę (0-1) - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	49
Tab. 46. Zmiana pod względem obciążenia objawami w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	50
Tab. 47. Zmiana pod względem funkcjonowania społecznego w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień. ...	50
Tab. 48. Zmiana pod względem obaw związanych z chorobą w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień. ...	51
Tab. 49. Zmiana pod względem ogólnego samopoczucia w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień. ...	51
Tab. 50. Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	51
Tab. 51. Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 24 pytań - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	52
Tab. 52. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 10 pytań - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	52
Tab. 53. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 4 pytania - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	53
Tab. 54. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ społeczny - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	53
Tab. 55. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ emocjonalny - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.	53
Tab. 56. Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z chorobą - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	54
Tab. 57. Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z polykaniem - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	54
Tab. 58. Bezpieczeństwo terapii - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	55
Tab. 59. Zmiana poziomu kortyzolu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	56
Tab. 60. Odsetek pacjentów utrzymujących remisję - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.	57
Tab. 61. Odsetek pacjentów z histologicznym nawrotem - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.	57

Tab. 62. Odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym, utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej lub potrzebą przeprowadzenia dylatacji - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	58
Tab. 63. Odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.	58
Tab. 64. Odsetek pacjentów z utknięciem kęsa pokarmowego wymagającym interwencji endoskopowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	59
Tab. 65. Odsetek pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegu dylatacji - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	59
Tab. 66. Odsetek pacjentów z tygodniowym wynikiem w skali EEsAI-PRO (0-100) ≤ 20 - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	60
Tab. 67. Odsetek pacjentów utrzymujących kliniczno-histologiczną remisję - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	60
Tab. 68. Odsetek pacjentów z wynikiem PatGA ≤ 2 - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.	61
Tab. 69. Odsetek pacjentów utrzymujących remisję histologiczną (< 16 eos/mm ² hpf pod koniec badania) - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	61
Tab. 70. Odsetek pacjentów z głęboką remisją histologiczną (0 eos/mm ² hpf pod koniec badania) - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.	62
Tab. 71. Odsetek pacjentów utrzymujących głęboką remisję histologiczną (0 eos/mm ² hpf od początku do końca badania) - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	62
Tab. 72. Odsetek pacjentów z całkowitą remisją endoskopową (wszystkie oceny = 0) - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	63
Tab. 73. Odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi pierścieniami pod koniec badania - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.	63
Tab. 74. Odsetek pacjentów z brakiem oznak EoE w ocenie endoskopisty - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.	64
Tab. 75. Odsetek pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami EoE w ocenie endoskopisty - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.	64
Tab. 76. Odsetek pacjentów z oceną PatGA pod względem ogólnej satysfakcji z leczenia - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	65
Tab. 77. Zmiana pod względem szczytowej wartości eos/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	65
Tab. 78. Zmiana pod względem wartości PatGA (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	65
Tab. 79. Zmiana pod względem dysfagii w skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	66
Tab. 80. Zmiana pod względem odynofagii w skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	66
Tab. 81. Zmiana pod względem wartości EEsAI-PRO w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	67

Tab. 82. Zmiana pod względem całkowitej wartości w zmodyfikowanej skali EREFS w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	67
Tab. 83. Zmiana pod względem podskali EREFS dotyczącej objawów zapalnych w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	67
Tab. 84. Zmiana pod względem podskali EREFS dotyczącej objawów zwłóknienia w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	68
Tab. 85. Zmiana pod względem wyniku kwestionariusza EoE-QoL-A 30-elementowego w stosunku do wartości wyjściowej - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.....	68
Tab. 86. Bezpieczeństwo terapii - podtrzymanie remisji, badanie EOS-2 - 48. tydzień.	69
Tab. 87. Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	72
Tab. 88. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	73
Tab. 89. Odsetek pacjentów w remisji klinicznej (całkowity tygodniowy EEsAI-PRO ≤ 20) - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	73
Tab. 90. Odsetek pacjentów z ustąpieniem dysfagii - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	74
Tab. 91. Odsetek pacjentów z globalną oceną endoskopową aktywności EoE wskazującą na brak objawów EoE - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.....	74
Tab. 92. Odsetek pacjentów z remisją kliniczno-histologiczną - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	74
Tab. 93. Zmiana pod względem tygodniowej sumy dziennej dysfagii mierzonej za pomocą skali NRS (0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	75
Tab. 94. Zmiana pod względem oceny PGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	75
Tab. 95. Zmiana pod względem oceny PatGA aktywności EoE (NRS 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	75
Tab. 96. Zmiana pod względem zmiany całkowitej tygodniowej wartości EEsAI-PRO w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.....	76
Tab. 97. Zmiana pod względem łącznego zmodyfikowanego wyniku endoskopowego EREFS (0-9) - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.....	76
Tab. 98. Zmiana pod względem szczytowej liczby eozynofili we krwi, eos/mm ² - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	76
Tab. 99. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zapalenia (0-4) - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	77
Tab. 100. Zmiana pod względem częściowego wyniku EREFS dotyczącego objawów zwłóknienia (0-4) - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.....	77

Tab. 101. Zmiana pod względem wartości eozynofili/mm ² hpf w stosunku do wartości wyjściowej - ogółem - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.....	77
Tab. 102. Zmiana pod względem obciążenia objawami w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	78
Tab. 103. Zmiana pod względem funkcjonowania społecznego w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.....	78
Tab. 104. Zmiana pod względem obaw związanych z chorobą w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.....	79
Tab. 105. Zmiana pod względem ogólnego samopoczucia w skali SHS (VAS 0-100) w stosunku do wartości wyjściowej - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.....	79
Tab. 106. Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 30 pytań - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	79
Tab. 107. Zmiana pod względem EoE-QoL-A sumaryczna wartość 24 pytań - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	80
Tab. 108. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 10 pytań - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	80
Tab. 109. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ jedzenia/diety, 4 pytania - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	80
Tab. 110. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ społeczny - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	81
Tab. 111. Zmiana pod względem EoE-QoL-A wpływ emocjonalny - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	81
Tab. 112. Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z chorobą - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	81
Tab. 113. Zmiana pod względem EoE-QoL-A niepokój związany z polykaniem - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	82
Tab. 114. Bezpieczeństwo terapii - otwarta faza przedłużona badania EOS-1 - 6. tydzień.	82
Tab. 115. Zmiana poziomu kortyzolu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej - indukcja remisji, badanie EOS-1 - 6. tydzień.....	83
Tab. 116. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.05.2021) [adrreports.eu]	84
Tab. 117. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.05.2021) [vigiaccess.org].....	85
Tab. 118. Zestawienie badań z zakresu efektywności praktycznej.	86
Tab. 119. Zestawienie najważniejszych wyników - skuteczność terapii.....	87
Tab. 120. Zestawienie najważniejszych wyników - jakość życia pacjentów.....	88
Tab. 121. Zestawienie najważniejszych wyników - bezpieczeństwo terapii.....	89
Tab. 122. Rekomendacje refundacyjne dla budezonidu w terapii eozynofilowego zapalenia przetyku.....	90

Tab. 123. Ocena siły dowodów w skali GRADE - krótkoterminowa skuteczność - badanie Miehle 2015.	93
Tab. 124. Ocena siły dowodów w skali GRADE - indukcja remisji - badanie EOS-1.	94
Tab. 125. Ocena siły dowodów w skali GRADE - podtrzymanie remisji - badanie EOS-2.	95
Tab. 126. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 17.09.2021.	100
Tab. 127. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 17.09.2021.	101
Tab. 128. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 17.09.2021.	101
Tab. 129. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 17.09.2021.	101
Tab. 130. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 17.09.2021.	102
Tab. 131. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 17.09.2021.	103
Tab. 132. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 17.09.2021.	103
Tab. 133. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 17.09.2021.	103
Tab. 134. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 17.09.2021.	104
Tab. 135. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	107
Tab. 136. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.	109
Tab. 137. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	109
Tab. 138. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	111
Tab. 139. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	112
Tab. 140. Kryteria włączenia i wykluczenia.	113
Tab. 141. Wyściowe dane demograficzne.	116
Tab. 142. Przyczyny nieukończenia badania.	120
Tab. 143. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.	121
Tab. 144. Metodyka badań.	124
Tab. 145. Charakterystyka badań ze względu na ryzyko popełnienia błędu systematycznego.	126
Tab. 146. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	128
Tab. 147. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	134
Tab. 148. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	134

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Jorveza** Budezonid (Jorveza) w terapii eozynofilowego zapalenia przełyku. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2021.
- Bajaj 2012** Bajaj S, Taft T, Keefer L, et al. Validity, usability, and acceptability of the eosinophilic esophagitis quality of life scale for adults (EoE-QOL-A). *Gastroenterology* 2012; 142:S-434.
- CADTH 2020** CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Budesonide. Dostęp online: <https://www.cadth.ca/budesonide-0> [2021.05.05].
- CADTH 2021** CADTH budesonide. Dostęp online: <https://www.cadth.ca/budesonide-1> [2021.05.05].
- ChPL Jorveza** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jorveza. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jorveza-epar-product-information_pl.pdf [2021.05.05].
- de Heer 2021** de Heer J, Miehke S, Rösch T, Morgner A, Werner Y, Ehlken H, Becher H, Aigner A. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion*. 2021;102(3):377-385. doi: 10.1159/000507571. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32610332.
- EMA EPAR** European Medicines Agency. Assessment Report EMA/774645/2017 Jorveza. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jorveza-epar-public-assessment-report_en.pdf [2021.05.05].
- GRADE** The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Dostęp online: <https://www.gradeworkinggroup.org/> [2021.05.05].
- HAS 2020** Jorveza (budesonide). Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201256/fr/jorveza-budesonide [2021.05.05].
- Hirano 2020** Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, Wang K, Greenhawt M, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1776-1786. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.038. PMID: 32359562.
- Lee 2020** Lee JC, Hussien M, Stothard M, Johnston M, Dasgupta K, Beintaris I, Dallal H, Dhar A. Clinical spectrum and treatment outcomes of eosinophilic oesophagitis in Durham and Tees Valley, including initial results of orodispersible budesonide (JORVEZA®). *United European Gastroenterology Journal* (2020) 8:8 SUPPL (182). Date of Publication: 1 Oct 2020.
- Lucendo 2017** Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335-358. doi: 10.1177/2050640616689525. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28507746; PMCID: PMC5415218.
- Lucendo 2019** Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, Hartmann D, Bredenoord AJ, Ciriza de Los Rios C, Schubert S, Brückner S, Madisch A, Hayat J, Tack J, Attwood S, Mueller R, Greinwald R, Schoepfer A, Straumann A; International EOS-1 Study Group. Efficacy of Budesonide

- Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):74-86.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.025. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30922997.
- Lucendo 2019** Lucendo A, Schlag C, Straumann A, Vieth M, Mueller R, Greinwald R, Miehlike S. Budesonide Orodispersible Tablets Can Effectively Induce Complete Remission Of Endoscopic And Histologic Mucosal Abnormalities And Can Induce Deep Disease Remission In Active Eosinophilic Esophagitis: Results From A Post-Hoc Analysis Of The Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EOS-1 Trial. *Gastroenterology*; 2019; 156; 6: S-715-S-716.
- McDermott 2013** Edel McDermott, Denise Keegan, Kathryn Byrne, Glen A. Doherty, Hugh E. Mulcahy, The Short Health Scale: A valid and reliable measure of health related quality of life in English speaking inflammatory bowel disease patients, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 7, Issue 8, September 2013, Pages 616-621, <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.07.030>
- Miehlike 2019** Miehlike S, Schlag C, Straumann A, Vieth M, Müller R, Greinwald R, Lucendo AJ. A novel budesonide orodispersible tablet with a special esophageal-targeting can induce complete clinical, endoscopic and histologic remission in active Eosinophilic Esophagitis: Results from a post-hoc analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled EOS-1 trial. *United European Gastroenterology Journal* (2019) 7:8 Supplement (423). Date of Publication: 1 Oct 2019.
- Miehlike 2020** Miehlike S, Lucendo AJ, Straumann A, Jan Bredenoord A, Attwood S. Orodispersible budesonide tablets for the treatment of eosinophilic esophagitis: a review of the latest evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Jun 10;13:1756284820927282. doi: 10.1177/1756284820927282. PMID: 32565912; PMCID: PMC7288799.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- Rawla 2018** Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies. *Drugs R D*. 2018 Dec;18(4):259-269. doi: 10.1007/s40268-018-0253-9. PMID: 30387081; PMCID: PMC6277325.
- Rokkas 2021** Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. *J Clin Gastroenterol*. 2021 May-Jun 01;55(5):400-410. doi: 10.1097/MCG.0000000000001356. PMID: 32398629.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Schoepfer 2014** Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, Haas NA, Romero Y, Hirano I, Alexander JA, Gonsalves N, Furuta GT, Dellon ES, Leung J, Collins MH, Bussmann C, Netzer P, Gupta SK, Aceves SS, Chehade M, Moawad FJ, Enders FT, Yost KJ, Taft TH, Kern E, Zwahlen M, Safroneeva E, International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study G. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147(6):1255-1266 e1221. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.028>

- SMC 2020** Budesonide (Jorveza). Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/budesonide-jorveza-full-smc2158/> [2021.05.05].
- Stern 2018** Stern E, Taft T, Zalewski A, Gonsalves N, Hirano I. Prospective assessment of disease-specific quality of life in adults with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2018 Apr 1;31(4). doi: 10.1093/dote/dox128. PMID: 29088336.
- Straumann 2020** Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, Vaquero CS, Ciriza de Los Rios C, Schmoecker C, Madisch A, Hruz P, Hayat J, von Arnim U, Bredenoord AJ, Schubert S, Mueller R, Greinwald R, Schoepfer A, Attwood S; International EOS-2 Study Group. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 Nov;159(5):1672-1685.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.039. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32721437.
- Taft 2011** Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, Hirano I, Gonsalves N, Keefer L. The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Oct;34(7):790-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04791.x. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21806649.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wechsler 2018** Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;16(7):1056-1063. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.019. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29248734; PMCID: PMC6003847.
- ZN 2018** GVS-advies budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) bij de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) bij volwassenen. Dostęp online: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/12/12/gvs-advies-budesonide-orodispergeerbare-tablet-jorveza-bij-de-behandeling-van-eosinofiele-oesofagitis-eoe-bij-volwassenen> [2021.05.05].