



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Budezonid
we wskazaniach:

indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią WZJG, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,
indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające

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

Opracowanie nr: OT.4321.68.2019
(Aneks do opracowania nr: OT.434.26.2017)

Data ukończenia: 27.05.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (*nie dotyczy*).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 4 |
| 2. Rekomendacje kliniczne..... | 5 |
| 3. Wskazanie dowodów naukowych | 8 |
| 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 8 |
| 3.2. Podsumowanie | 8 |
| 4. Źródła | 10 |
| 5. Załączniki | 11 |
| 5.1. Wykaz leków zawierających budezonid finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania | 11 |
| 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji..... | 11 |

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.434.26.2017. Na podstawie ww. opracowania wydano negatywną Opinię Rady Przejrzystości nr 216/2017 (nr w BIP 88/2017) w sprawie objęcia refundacją leku Cortiment MMX (budesonidum) w zakresie wskazań do stosowania i dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią WZJG, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,
- indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Rada Przejrzystości w Opinii wskazała, że podstawowymi lekami stosowanymi we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego są preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA – mesalazyna, sulfasalazyna), a budezonid jest zalecany jako jedna z równoważnych form terapii glukokortykosteroidami u pacjentów dorosłych. Brak jest badań, a co za tym idzie i wytycznych w stosowaniu budezonidu w tym wskazaniu u dzieci. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna Rada wskazała, iż podstawowymi lekami stosowanymi w tej chorobie są preparaty kwasu 5-ASA, a budezonid nie jest zalecany jako jedna z form terapii glukokortykosteroidami w tej jednostce chorobowej. W swojej opinii Rada wskazała, że zastosowanie budezonidu w tych wskazaniach nie znajduje również poparcia u ekspertów.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. obecnie w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym finansowany jest wyłącznie Cortiment MMX, natomiast drugi lek zawierający substancję czynną budezonid: Entocort, refundowany jest we wskazaniu rejestacyjnym: w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oraz pozarejestacyjnym: w leczeniu postaci jelitowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Zgodnie z odnalezionym dokumentem NICE z 2015 r. (*Ulcerative colitis: budesonide multimatrix (Cortiment)*) oraz raportem Australian Government – Department of Health z 2016 r. (*Australian Public Assessment Report for budesonide*) produkt leczniczy Cortiment MMX różni się od pozostałych leków doustnych zawierających budezonid. Dzięki specjalnej budowie osłonki tabletki oraz technologii przedłużonego uwalniania w systemie Multimatrix, Cortiment MMX rozpuszcza się w pH>7, a więc w takim, jakie występuje w jelicie grubym, natomiast Entocort rozpuszcza się w pH=5,5, a więc jeszcze przed zgięciem wątrobowym (część okrężnicy dzielący ją na dwie części: wstępującą i zstępującą). W leczeniu ChLC z zajęciem jelita grubego istotne jest miejsce aktywacji substancji czynnej. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, produkt leczniczy Entocort nie został uwzględniony w aktualnej ocenie¹.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim raporcie w zakresie:

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

¹ Identyczne założenie zostało przyjęte w poprzednim raporcie nr OT.434.26.2017

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 7 maja 2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E) (<http://www.ptg-e.org.pl>),
- ogólnoeuropejskie: European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) (<https://www.ecco-ibd.eu>), European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) (<http://www.espghan.org>),
- światowe: World Gastroenterology Organisation (WGO) (<http://www.worldgastroenterology.org>).

Przeprowadzono także przegląd niesystematyczny z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej. Wyszukiwanie ograniczono do zaleceń światowych, europejskich oraz polskich.

Odnaleziono 3 rekomendacje: polskie PTG z 2017 roku oraz europejskie ECCO z 2019 roku i ECCO/ESPGHAN z 2018 roku, z czego tylko te ostatnie odnosiły się do populacji pediatrycznej. Powyższe wytyczne są zaktualizowanymi wersjami wytycznych przedstawionych w raporcie z 2017 roku.

We wrzodzącym zapaleniu jelita grubego w populacji pediatrycznej wytyczne zalecają zastosowanie steroidów w drugiej linii leczenia w łagodnej do umiarkowanej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia preparatami 5-ASA. Zalecenia wskazują na możliwość zastosowania doustnych steroidów 2. generacji z mniejszym wpływem ogólnoustrojowym, tj. dipropionianu beklametazonu i budezonidu MMX. Względem poprzedniego raportu zalecenia postępowania klinicznego uległy zmianie. W poprzednich wytycznych ECCO/ESPGHAN z 2012 roku postacie doustne budezonidu nie były polecane w leczeniu wrzodzącego zapalenia jelita grubego.

W chorobie Leśniowskiego-Crohna w populacji dorosłych jako podstawę leczenia wskazuje się glikokortykosteroidy: budezonid (tylko w przypadku lokalizacji krętniczo-kątniczej) lub prednizon / prednizolon. Nie odnoszono się bezpośrednio do budezonidu MMX. W wytycznych nie wyszczególniono populacji pediatrycznej. Względem poprzedniego raportu zalecenia postępowania klinicznego nie uległy zmianie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Opis zaleceń klinicznych | |
|--|---|---|
| | WZJG – pacjenci pediatryczni | ChLC – pacjenci dorośli i pediatryczni |
| <p>PTG 2017 (Polska) Konflikt interesów: Brak informacji</p> | <p><u>Przedstawione zalecenia mają charakter ogólny – w wytycznych nie odniesiono się do populacji pediatrycznej.</u></p> <p>U chorych z objawami łagodnego lub umiarkowanego rzutu CU lekami pierwszego wyboru są preparaty 5-ASA stosowane doustnie i miejscowo (czopki, wlewki). W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy (proctitis ulcerosa) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie preparatów 5-ASA miejscowo w postaci czopków doodbytniczych (mesalazyna ≥ 1 g/dobę). W razie ich nieskuteczności lub cięższego przebiegu należy oprócz terapii miejscowej stosować dodatkowo preparaty 5-ASA doustnie (4 g/dobę). W leczeniu proctitis ulcerosa stosowane są również GKS doustnie (4 g/dobę). W leczeniu proctitis ulcerosa stosowane są również GKS doodbytniczo (czopki, pianki) w połączeniu z doustnymi preparatami 5-ASA. W postaci lewostronnej CU (left-sided colitis) o nasileniu łagodnym do umiarkowanego leczeniem z wyboru są 5-ASA stosowane doustnie (mesalazyna 4 g/dobę) wraz z preparatami działającymi miejscowo (wlewki doodbytnicze). W przypadku braku skuteczności takiej terapii należy rozważyć zastosowanie budezonidu MMX w dawce 9 mg/dobę przez 8 tygodni bez redukcji dawki, a w razie braku odpowiedzi na to leczenie lub cięższego przebiegu rzutu – zastosowanie GKS o działaniu układowym (prednizon 0,75–1,0 mg/kg m.c/dobę z redukcją dawki 5 mg/ tydzień). W celu podtrzymania remisji stosowane są preparaty 5-ASA doustnie (mesalazyna ≥ 2 g/dobę) i/lub w postaci wlewek (mesalazyna ≥ 1 g/dobę). U chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem obejmującym całe jelito grube (pancolitis) lekami z wyboru są preparaty 5-ASA stosowane doustnie w dawce co najmniej 3 g/dobę. Przy braku odpowiedzi należy rozpocząć leczenie budezonidem MMX w dawce 9 mg/dobę, a w razie nieskuteczności GKS o działaniu układowym.</p> <p><u>Siła i poziom rekomendacji:</u> brak informacji</p> | <p><u>Leczenie zaostrzenia ChLC:</u></p> <p>Podstawą leczenia postaci łagodnej do umiarkowanej są GKS. W przypadku lokalizacji krętniczko-kątniczej stosuje się budezonid, a w przypadku postaci umiarkowanej i/lub z zajęciem jelita grubego GKS o działaniu systemowym (prednizon, prednizolon). Indukcja remisji przy użyciu GKS nie powinna trwać dłużej niż 4 tygodnie z następczą redukcją dawki i zakończeniem leczenia w ciągu maksymalnie 12 tygodni. W przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS należy zastosować leki immunomodulacyjne, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat lub inhibitory TNF-α w monoterapii lub w skojarzeniu, ewentualnie nowe leki biologiczne, takie jak wedolizumab i ustekinumab (...).</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do populacji pediatrycznej.</p> <p><u>Siła i poziom rekomendacji:</u> brak informacji</p> |
| <p>ECCO 2019 (Europa) Konflikt interesów: informacje o potencjalnie występującym konflikcie interesów dostępne są na stronie: https://www.ecco-ibd.eu/about-ecco/ecco-disclosures.html</p> | <p>Brak aktualnych wytycznych (wytyczne z 2016 roku zostały opisane w poprzednim raporcie nr. OT.434.26.2017)</p> | <p><u>Indukcja remisji w łagodnej do umiarkowanej postaci ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się niestosowanie 5-ASA w celu indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna (słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) Zaleca się stosowanie budezonidu w celu indukcji remisji klinicznej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci ChLC ograniczonej do jelita krętego i/lub okrężnicy wstępującej (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) <p>W wytycznych nie odniesiono się do populacji pediatrycznej.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> silna rekomendacja - pożądane skutki interwencji wyraźnie przeważają nad skutkami niepożądanymi lub odwrotnie słaba rekomendacja – równowaga między pożądanymi a niepożądanymi skutkami interwencji jest mniej pewna</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Opis zaleceń klinicznych | |
|---|--|---|
| | WZJG – pacjenci pediatryczni | ChLC – pacjenci dorośli i pediatryczni |
| | | <p><u>Jakość dowodów wg metodologii GRADE:</u> umiarkowana jakość – dalsze badania mogą zmienić podejście do oszacowanych efektów</p> |
| <p>ECCO/ESPGHAN 2018 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p> | <p>Przedstawione poniżej zalecenia odnoszą się do populacji pediatrycznej. Rekomendacje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Doustne steroidy powinny być stosowane w drugiej linii leczenia łagodnej do umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nieodpowiadającej na leczenie preparatami 5-ASA (doustnie ± doodbytniczo) oraz mogą być rozważone jako pierwsza linia leczenia dla górnej granicy postaci umiarkowanej (EL3) (100% zgodności) 2. Ciężka postać WZJG powinna być leczona dożylnymi steroidami (EL2) (98% zgodności) 3. Doustne steroidy 2. generacji z mniejszym wpływem ogólnoustrojowym, tj. dipropionian beklametazonu (BDP) (EL2) i budezonid MMX (EL5, dowody dla budezonidu MMX odnoszą się wyłącznie do lewostronnego zapalenia jelita grubego) mogą być rozważone u pacjentów z umiarkowaną postacią choroby oporną na leczenie preparatami 5-ASA przed doustnym prednizolonem (93% zgodności) 4. Steroidy nie są zalecane w podtrzymywaniu remisji; należy wdrożyć schematy terapeutyczne ograniczające stosowanie steroidów (EL5) (100% zgodności) <p><u>Siła i poziom rekomendacji:</u> Poziom dowodów (EL, ang. <i>evidence level</i>) wg Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011: EL1 – przeglądy systematyczne i badania z randomizacją EL2 – badania z randomizacją EL3 – kontrolowane, kohortowe badania bez randomizacji / follow-up EL4 – opisy przypadków, badania kliniczno-kontrolne, badania z grupami historycznymi EL5 – wnioskowanie na podstawie mechanizmu działania</p> | <p>Brak aktualnych wytycznych (wytyczne z 2014 roku zostały opisane w poprzednim raporcie nr. OT.434.26.2017)</p> |

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analizy Agencji przeprowadziły aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających budezonid w indukcji remisji u dzieci z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8 maja 2020 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1 czerwca 2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.434.26.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG); dorośli i dzieci z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)

Interwencja: budezonid o przedłużonym uwalnianiu – MMX

Komparator: bez ograniczeń

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania budezonidu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu. Na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono informację o rozpoczynającym się badaniu RCT dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu o przedłużonym uwalnianiu² w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji pediatrycznej (od 5 do 17 lat). Zakończenie badania planowane jest na 2022 rok.

3.2. Podsumowanie

Aktualizacja przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku mająca na celu odnalezienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających budezonid o przedłużonym uwalnianiu (technologia multimatrix) w indukcji remisji u dzieci z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, wykazała brak nowych doniesień naukowych. Zgodnie z raportem z 2017 roku *nie odnaleziono badań dotyczących stosowania budezonidu MMX w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Brak takich badań potwierdzają europejskie wytyczne ECCO 2016 oraz opinia KK w dziedzinie gastroenterologii. Z tego powodu ocena skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX we wskazaniu dotyczącym ChLC nie jest możliwa. Jedyne odnalezione dowody naukowe dotyczące stosowania budezonidu MMX u pacjentów pediatrycznych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego są niskiej jakości (dwa opisy przypadków), a wnioski dotyczące skuteczności leczenia przeciwstawne. Może to być związane z niewielką liczbą pacjentów, a także różnicami w uprzednim leczeniu pacjentów, jednakże nie pozwala na ocenę skuteczności leczenia budezonidem MMX u pacjentów pediatrycznych z WZJG. Wnioski dotyczące bezpieczeństwa terapii wysnute przez autorów obu publikacji są zbieżne (oceniają terapię jako dobrze tolerowaną), jednakże niska jakość przywołanych dowodów naukowych oraz niewielka liczba pacjentów nie pozwala na ocenę bezpieczeństwa budezonidu MMX we wnioskowanym wskazaniu. Należy też zwrócić uwagę, że w historii leczenia pacjentów z przywołanych publikacji, oprócz wcześniejszego leczenia preparatami 5-ASA*

² Nie podano dokładnej informacji o postaci budezonidu, aczkolwiek biorąc pod uwagę sponsora badania (firma Bausch Health Americas, Inc.) najprawdopodobniej badanie będzie dotyczyło produktu leczniczego Uceris, który zawiera budezonid MMX (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04314375>, data dostępu: 25.05.2020 r.)

występowały także inne leki niż ujęte we wnioskowanym wskazaniu (wg zlecenia MZ budezonid MMX miałby być stosowany w przypadku, gdy leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające).

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- ECCO 2019 Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4-22.
<https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/1/4/5620479> (data dostępu: 26.05.2020 r.)
- ECCO/ESPGHAN 2018 Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care—an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018 Aug 1;67(2):257-91.
http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Updates/Management_of_Paediatric_Ulcerative_Colitis_Part_1.pdf (data dostępu: 26.05.2020 r.)
- PTG 2017 Gonciarz M, Szkudłapski D, Mularczyk A, Radwan P, Kłopocka M, Bartnik W, Rydzewska G. Wytuczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ*. 2017;3(1):1-1.
<https://www.termidia.pl/Wytuczne-postepowania-z-chorymi-na-nieswoiste-choroby-zapalne-jelit-w-praktyce-lekarza-rodzinnego.98.29565.0.0.html> (data dostępu: 26.05.2020 r.)

Pozostałe publikacje

- Dokument NICE 2015 r. Ulcerative colitis: budesonide multimatrix (Cortiment) Evidence summary
<https://www.nice.org.uk/advice/esnm58/resources/ulcerative-colitis-budesonide-multimatrix-cortiment-1502681051474629> (data dostępu: 26.05.2020 r.)
- Raport AUSPAR z 2016 r. Australian Public Assessment Report for budesonide Proprietary Product Name: Cortiment
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-budesonide-160111.pdf> (data dostępu: 26.05.2020 r.)
- Raport nr OT.434.26.2017 Cortiment MMX (budezonid) we wskazaniach: Indukcja remisji: u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające; u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/088/RPT/OT.434.26.2017_Off_label_Cortiment_MMX.pdf (data dostępu: 26.05.2020 r.)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających budezonid finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 r.

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO | WDS [zł] |
|--|---------|----------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|
| 11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budezonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego | | | | | | | | |
| CortimentMMX, tabl. o przedl. uwalnianiu, 9 mg | 30 szt. | 05909991205966 | 364,46 | 382,68 | 404,75 | 404,75 | ryczałt | 3,20 |

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 08.05.2020 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | Search Cortiment MMX[Title/Abstract] | 5 |
| #2 | Search Cortiment[Title/Abstract] | 10 |
| #3 | Search Entocort[Title/Abstract] | 40 |
| #4 | Search budezonid[MeSH Terms] | 4467 |
| #5 | Search budezonid*[Title/Abstract] | 5283 |
| #6 | Search ((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) AND multimatrix[Title/Abstract] | 13 |
| #7 | Search (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract])) AND MMX[Title/Abstract] | 46 |
| #8 | Search (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract])) AND sustained-release[Title/Abstract] | 37 |
| #9 | Search (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract])) AND prolonged-release[Title/Abstract] | 3 |
| #10 | Search (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract])) AND extended-release[Title/Abstract] | 13 |
| #11 | Search (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract])) AND SR[Title/Abstract] | 7 |
| #12 | Search (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract])) AND PR[Title/Abstract] | 4 |
| #13 | Search (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract])) AND ER[Title/Abstract] | 16 |
| #14 | Search (((((((((((Cortiment MMX[Title/Abstract]) OR Cortiment[Title/Abstract]) OR Entocort[Title/Abstract]) OR budezonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) OR (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) AND multimatrix[Title/Abstract])) OR (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) AND MMX[Title/Abstract])) OR (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) AND sustained-release[Title/Abstract])) OR (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) AND prolonged-release[Title/Abstract])) OR (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) AND extended-release[Title/Abstract])) OR (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) AND SR[Title/Abstract])) OR (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) AND PR[Title/Abstract])) OR (((budesonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) AND ER[Title/Abstract])) | 6227 |
| #15 | Search Crohn Disease[MeSH Terms] | 38603 |
| #16 | Search Crohn Disease[Title/Abstract] | 4298 |
| #17 | Search (Crohn Disease[Title/Abstract]) OR Crohn Disease[MeSH Terms] | 40013 |
| #18 | Search (((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR Crohn Disease[Title/Abstract])) AND (((((((((((Cortiment MMX[Title/Abstract]) OR Cortiment[Title/Abstract]) OR Entocort[Title/Abstract]) OR budezonide[MeSH Terms]) OR budezonid*[Title/Abstract]) OR | 313 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| | budesonid*[Title/Abstract] AND MMX[Title/Abstract]) OR (((budesonide[MeSH Terms] OR budesonid*[Title/Abstract] AND sustained-release[Title/Abstract]) OR (((budesonide[MeSH Terms] OR budesonid*[Title/Abstract] AND prolonged-release[Title/Abstract]) OR (((budesonide[MeSH Terms] OR budesonid*[Title/Abstract] AND extended-release[Title/Abstract]) OR (((budesonide[MeSH Terms] OR budesonid*[Title/Abstract] AND SR[Title/Abstract]) OR (((budesonide[MeSH Terms] OR budesonid*[Title/Abstract] AND PR[Title/Abstract]) OR (((budesonide[MeSH Terms] OR budesonid*[Title/Abstract] AND ER[Title/Abstract]))) AND ("2017/06/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])) Filters: Publication date from 2017/06/01 | |

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 08.05.2020 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | budesonide/ | 20649 |
| #2 | budesonide.ab,kw,ti. | 8662 |
| #3 | #1 or #2 | 21834 |
| #4 | multimatrix.ab,kw,ti. | 86 |
| #5 | #3 and #4 | 20 |
| #6 | MMX.ab,kw,ti. | 599 |
| #7 | #3 and #6 | 99 |
| #8 | sustained-release.ab,kw,ti. | 24791 |
| #9 | #3 and #8 | 84 |
| #10 | prolonged-release.ab,kw,ti. | 3261 |
| #11 | #3 and #10 | 7 |
| #12 | extended-release.ab,kw,ti. | 10547 |
| #13 | #3 and #12 | 25 |
| #14 | SR.ab,kw,ti. | 60088 |
| #15 | #3 and #14 | 24 |
| #16 | PR.ab,kw,ti. | 96646 |
| #17 | #3 and #16 | 41 |
| #18 | ER.ab,kw,ti. | 133207 |
| #19 | #3 and #18 | 65 |
| #20 | Cortiment.ab,kw,ti. | 4 |
| #21 | Cortiment MMX.ab,kw,ti. | 4635 |
| #22 | 3 or 5 or 7 or 9 or 11 or 13 or 15 or 17 or 19 or 20 or 21 | 21834 |
| #23 | Crohn disease/ | 87798 |
| #24 | Crohn Disease.ab,kw,ti. | 5873 |
| #25 | 23 or 24 | 88621 |
| #26 | 22 and 25 | 2307 |
| #27 | limit 26 to (embase and yr="2017") | 85 |
| #28 | ulcerative colitis/ | 71290 |
| #29 | Ulcerative colitis.ab,kw,ti. | 62319 |
| #30 | 28 or 29 | 79170 |
| #31 | 22 and 30 | 1680 |
| #32 | limit 31 to (embase and yr="2017") | 68 |
| #33 | 27 or 33 | 115 |

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 08.05.2020 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees | 1824 |
| #2 | (budesonide):ti,ab,kw | 4635 |
| #3 | #1 or #2 | 4635 |
| #4 | (multimatrix):ti,ab,kw | 36 |
| #5 | #3 and #4 | 15 |
| #6 | (MMX):ti,ab,kw | 124 |
| #7 | #3 and #6 | 42 |
| #8 | (sustained-release):ti,ab,kw | 4080 |
| #9 | #3 and #8 | 13 |
| #10 | (prolonged-release):ti,ab,kw | 903 |
| #11 | #3 and #10 | 3 |
| #12 | ("extended release"):ti,ab,kw | 4607 |
| #13 | #3 and #12 | 18 |
| #14 | (SR):ti,ab,kw | 4177 |
| #15 | #3 and #14 | 8 |
| #16 | (PR):ti,ab,kw | 14433 |
| #17 | #3 and #16 | 88 |
| #18 | (ER):ti,ab,kw | 7218 |
| #19 | #3 and #18 | 16 |
| #20 | (Cortiment):ti,ab,kw | 4 |
| #21 | (Cortiment MMX):ti,ab,kw | 4 |
| #22 | #3 or #5 or #7 or #9 or #11 or #13 or #15 or #17 or #19 or #20 or #21 | 4635 |
| #23 | MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees | 1550 |
| #24 | (Ulcerative colitis):ti,ab,kw | 4594 |
| #25 | #23 or #24 | 4594 |
| #26 | #22 and #25 | 119 |
| #27 | #22 and #25 with Publication Year from 2017 to present , with Cochrane Library publication date from Jun 2017 to present, in Trials | 16 |
| #28 | MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees | 1556 |
| #29 | (Crohn Disease):ti,ab,kw | 4515 |
| #30 | #28 or #29 | 4515 |
| #31 | #22 and #30 | 176 |
| #32 | #22 and #30 with Publication Year from 2017 to present , with Cochrane Library publication date from Jun 2017 to present, in Trials | 17 |
| #33 | #27 or #32 | 31 |