



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

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

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

Opracowanie nr: OT.4221.7.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.34.2018)

Data ukończenia: 17 czerwca 2021 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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

**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 2020 r. poz. 2176.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

**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 2020 r. poz. 2176) 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

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
3.1. Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi .....	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	7
3.2. Mikroskopowe zapalenie jelit .....	7
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	8
3.3. Podsumowanie.....	9
<b>4. Źródła.....</b>	<b>10</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>11</b>
5.1. Wykaz leków zawierających <i>budesonidum</i> 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 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.34.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 333/2018<sup>1</sup> w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej budesonidum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit.

**Od 1 maja 2021 r. budezonid jest finansowany wyłącznie w jednym z wymienionych powyżej wskazań off-label, tj. postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, co najprawdopodobniej wynika z faktu, iż od 2 września 2020 r. lek Cortiment MMX zawierający substancję czynną budesonidum został zarejestrowany we wskazaniu: indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.** Należy jednak podkreślić, że zarejestrowane wskazanie leku Cortiment MMX jest węższe od wskazania, które finansowane było we wskazaniu pozarejestrowanym.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach wskazania postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

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

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

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/rada-przejrzystosci/5084-wykaz-obowiazujacych-opinii> (data dostępu: 10.06.2021 r.)

## 2. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ([https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1))
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- American Gastroenterological Association (AGA) (<https://gastro.org/>)
- American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/>)
- American Society of Transplantation (<https://www.myast.org/>)
- European Society for Organ Transplantation (ESOT) (<https://esot.org/>)
- British Transplantation Society (BTS) (<https://bts.org.uk/>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: graft versus host disease, microscopic colitis, guideline, management, recommendation, consensus, statement, treatment.

Odnaleziono 2 dokumenty opisujące wytyczne postępowania w przypadku jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) oraz 1 dokument opisujący wytyczne postępowania w przypadku mikroskopowego zapalenia jelit.

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
<b>Jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi</b>	
<p><b>NCCN 2021 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Ostra postać GVHD</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Należy kontynuować lub rozważyć przywrócenie pierwotnie stosowanych leków immunosupresyjnych (lub zwiększyć ich dawkę, do osiągnięcia terapeutycznego stężenia we krwi, jeśli GVHD rozwija się podczas ograniczania terapii immunosupresyjnej).</li> <li>Należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniach klinicznych,</li> <li>• stosowanie kortykosteroidów ± steroidów zewnętrznych/nieulegających wchłanianiu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ górna część układu pokarmowego: 0,5-1 mg/kg/dobę metyloprednizolonu (lub ekwiwalentu dawki prednizonu) + steroidy nieulegające wchłanianiu (<b>budezonid</b>, beklometazon),</li> <li>○ skóra/dolna część układu pokarmowego/wątroba: 1-2 mg/kg/dobę metyloprednizolonu (lub ekwiwalentu dawki prednizonu) ± steroidy zewnętrzne/nieulegające wchłanianiu (<b>budezonid</b>, beklometazon; rozważyć 1 mg/kg dla stopnia II)</li> </ul> </li> <li>• stosowanie syrolimusu (w przypadku GVHD przeciętnego ryzyka).</li> </ul> </li> <li>Jeśli uzyskano odpowiedź na leczenie, należy zmniejszać dawkę steroidów, o ile jest to klinicznie możliwe.</li> </ol> <p><u>Przewlekła postać GVHD</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniach klinicznych,</li> <li>• kontynuację lub przywrócenie pierwotnie stosowanych leków immunosupresyjnych,</li> <li>• (i/lub) stosowanie systemowych kortykosteroidów: 0,5-1 mg/kg/dobę metyloprednizolonu (lub ekwiwalentu dawki prednizonu) ± steroidów zewnętrznych/nieulegających wchłanianiu zgodnie ze wskazaniami klinicznymi,</li> <li>• (i/lub) steroidy wziewne ± azytromycyna (jeśli choroba dotyczy płuc, nie w profilaktyce).</li> </ul> </li> <li>Jeśli uzyskano odpowiedź na leczenie, należy zmniejszać dawkę steroidów, o ile jest to klinicznie możliwe.</li> </ol> <p><i>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</i></p> <p><i>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji            2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji            3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji            Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
<p><b>EBMT 2020 (Europa)</b>            Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Steroidy doustne nieulegające wchłanianiu, takie jak <b>budezonid</b> (9 mg dziennie) lub beklometazon (1,3-2,0 mg cztery razy dziennie), można podawać jako dodatek do kortykosteroidów ogólnoustrojowych w leczeniu ostrej jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (kat. 1).            Kategorie dowodów i konsensus oparte o klasyfikację NCCN:            1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji            2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji            2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, 80-100% konsensus co do słuszności interwencji            2C – rekomendacja nieoparta bezpośrednimi dowodami, dowody jedynie z opublikowanych protokołów klinicznych, 80-100% konsensus co do słuszności interwencji</p>
<b>Mikroskopowe zapalenie jelit</b>	
<p><b>UEG/EMCG 2020 (Europa)</b>            Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane jest stosowanie doustnego <b>budezonidu</b> w celu wywołania remisji u pacjentów z CC. (poziom dowodów: średni; rekomendacja: silna za)</li> <li>• Zalecane jest stosowanie doustnego <b>budezonidu</b> w celu wywołania remisji u pacjentów z LC. (poziom dowodów: niski; rekomendacja: silna za)</li> <li>• Doustny <b>budezonid</b> skutecznie utrzymuje remisję u pacjentów z CC. (poziom dowodów: średni; rekomendacja: silna za)</li> <li>• Sugerowane jest stosowanie doustnego <b>budezonidu</b> w celu utrzymania remisji u pacjentów z LC. (poziom dowodów: bardzo niski; rekomendacja: słaba za)</li> <li>• Nie ma zwiększonego ryzyka poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem <b>budezonidu</b> w MC. (poziom dowodów: niski; rekomendacja: -)</li> <li>• Wydaje się, że ryzyko osteoporotycznych złamań kości nie jest zwiększone u pacjentów z MC leczonych <b>budezonidem</b>, aczkolwiek jego długotrwałe stosowanie może wiązać się ze zmniejszoną gęstością mineralną kości. (poziom dowodów: niski; rekomendacja: -)</li> <li>• Odradzane jest stosowanie prednizolonu lub innych kortykosteroidów niż budezonid w leczeniu MC. (poziom dowodów: niski; rekomendacja: silna przeciwko)</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – na podstawie metodologii GRADE:</i>  <i>Poziom dowodów naukowych: wysoki; średni; niski; bardzo niski.</i>  <i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• silna rekomendacja za stosowaniem interwencji</li> <li>• słaba rekomendacja za stosowaniem interwencji</li> <li>• słaba rekomendacja przeciwko stosowaniu interwencji</li> <li>• silna rekomendacja przeciwko stosowaniu interwencji</li> </ul>

Skróty: CC – kolagenowe zapalenie jelita grubego (ang. collagenous colitis); EBMT – European Society of Blood and Marrow Transplantation; EMCG – European Microscopic Colitis Group; GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GVHD – graft versus host disease; LC – limfocytowe zapalenie jelita grubego (ang. lymphocytic colitis); MC – mikroskopowe zapalenie jelit (ang. microscopic colitis); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; UEG – United European Gastroenterology

Odnalezione wytyczne dotyczące choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w przypadku postaci jelitowej zalecają stosowanie steroidów nieulegających wchłanianiu, takich jak budezonid, jako dodatek do kortykosteroidów systemowych.

Odnalezione wytyczne dotyczące mikroskopowego zapalenia jelit zalecają stosowanie budezonidu w obu rodzajach choroby (kolagenowe zapalenie jelita grubego (ang. collagenous colitis, CC), limfocytowe zapalenie jelita grubego (ang. lymphocytic colitis, LC)) w celu wywołania remisji. Ocenia się, że jest to terapia skutecznie utrzymująca remisję. Uważa się, że stosowanie budezonidu w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit nie zwiększa ryzyka występowania poważnych działań niepożądanych, aczkolwiek długotrwałe stosowanie sterydów może wpływać na zmniejszoną gęstość mineralną kości.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających *budesonidum* w leczeniu postaci jelitowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.06.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.11.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.34.2018.

Przyjęto identyczne kryteria włączenia badań do analizy jak w opracowaniu z 2018 r., tj.:

**Populacja:** chorzy z jelitową postacią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

**Interwencja:** budesonid.

**Komparator:** bez ograniczeń.

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

**Typ badań:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne/ metaanalizy) lub badania pierwotne (randomizowane badania kliniczne). W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: badania kliniczne kontrolowane nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków.

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

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

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia – badanie Sonavane 2018 stanowiące opis 56-letniej kobiety ze zdiagnozowaną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po ortotopowym przeszczepie wątroby.

##### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W publikacji Sonovane 2018 przedstawiono opis 56-letniej chorej po ortotopowym przeszczepie wątroby od żywego dawcy, z ostrą wodnistą biegunką, z powodu której była 3-krotnie hospitalizowana w ciągu 4 miesięcy. Podczas wszystkich wizyt leczona była antybiotykami oraz dożylną substytucją płynów. U pacjentki przeprowadzono szereg badań (m.in. badania laboratoryjne krwi i stolca, badanie ultrasonograficzne oraz dopplerowskie jamy brzusznej, endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego, biopsję dwunastnicy, ileokolonoskopię), które w większości nie wykazały znacznych nieprawidłowości. Losowa biopsja jelita krętego i okrężnicy wykazała łagodną postać choroby GVHD. Rozpoczęto terapię budesonidem 3 mg trzy razy dziennie. Biegunka oraz wszelkie objawy ustąpiły. Po 9-ci u miesiącach obserwacji pacjentka pozostała bezobjawowa.

#### 3.2. Mikroskopowe zapalenie jelit

##### 3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających *budesonidum* w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.06.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane

Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.11.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.34.2018.

Przyjęto identyczne kryteria włączenia badań do analizy jak w opracowaniu z 2018 r., tj.:

**Populacja:** chorzy z mikroskopowym zapaleniem jelit.

**Interwencja:** budezonid.

**Komparator:** bez ograniczeń.

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

**Typ badań:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne/ metaanalizy) lub badania pierwotne (randomizowane badania kliniczne). W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: badania kliniczne kontrolowane nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków.

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

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

### 3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia – metaanalizę Sebastian 2019, w której przeprowadzono analizę skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit (MC), zarówno kolagenowego, jak i limfocytowego. Do metaanalizy włączono 9 randomizowanych badań klinicznych, w których budezonid porównywano z placebo (Miehlke 2014, Miehlke 2018, Miehlke 2009, Baert 2002, Miehlke 2002, Pardy 2009, Bonderup 2003, Bonderup 2009, Munch 2016). Za pomocą modelu efektów stałych oszacowano skumulowany iloraz szans (OR) dla porównania skuteczności budezonidu względem placebo, oddzielnie dla terapii indukcyjnej i terapii podtrzymującej. Analizie poddano następujące punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, odpowiedź histologiczną, zdarzenia niepożądane, wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz częstość nawrotów po zaprzestaniu leczenia.

### 3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Sebastian 2019

Odpowiedź kliniczna w terapii indukcyjnej oceniana była w siedmiu badaniach (N=256). Po 6-8 tygodniach leczenia 82,03% (n=105 / N=128) pacjentów w grupie stosującej budezonid osiągnęło odpowiedź kliniczną w porównaniu do 38,28% (n=49 / N=128) w grupie stosującej placebo. Skumulowany iloraz szans (OR) dla odpowiedzi klinicznej wyniósł 7,34 (95% CI: 4,08; 13,19).

Odpowiedź histologiczna w terapii indukcyjnej oceniana była w siedmiu badaniach (N=228). 79,13% (91/115) pacjentów w grupie stosującej budezonid osiągnęło odpowiedź histologiczną w porównaniu do 31,85% (36/113) w grupie stosującej placebo (OR=11,52; 95% CI: 5,67; 23,40).

Odpowiedź kliniczna w terapii podtrzymującej oceniana była w trzech badaniach (N=172). Na początku wszyscy pacjenci otrzymywali budezonid w dawce 4,5–9 mg/dzień przez 6–8 tygodni z korzystną odpowiedzią na leczenie. 84 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy budezonidu w dawce 4,5–6 mg/dzień oraz 88 pacjentów do grupy placebo. Okres obserwacji wynosił 6–12 miesięcy. Na koniec okresu obserwacji 67,9% (57/84) pacjentów w grupie stosującej budezonid oraz 20,5% (18/88) pacjentów w grupie placebo utrzymało odpowiedź kliniczną (OR=8,35; 95% CI: 4,14; 16,85).

Odpowiedź histologiczna w terapii podtrzymującej oceniana była w dwóch badaniach (N=80). Na początku wszyscy pacjenci otrzymywali budezonid w dawce 9 mg/dzień przez 6 tygodni. U wszystkich zaobserwowano odpowiedź na leczenie. 40 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy budezonidu w dawce 6 mg/dzień oraz 40 pacjentów do grupy placebo. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Na koniec okresu obserwacji u 25 pacjentów z grupy budezonidu i u 19 pacjentów z grupy placebo z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie przeprowadzono kontrolną kolonoskopię lub sigmoidoskopię. Wśród tych pacjentów 25 z grupy budesonidu oraz 6 z grupy placebo utrzymało histologiczną odpowiedź na leczenie (OR=5,88; 95% CI: 1,90; 18,17).



Nawrót choroby spowodowany zaprzestaniem leczenia oceniano po 12-tu miesiącach w 4 badaniach (N=147). Ponad połowa pacjentów, którzy przegrali leczenie budesonidem, miała nawrót choroby. Dla tego punktu końcowego nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie między grupą stosującą budesonid względem grupy stosującej placebo (OR=1,02; 95% CI: 0,52; 2,01).

Zdarzenia niepożądane raportowane były w 4 badaniach. U 42,41% (81/191) pacjentów w grupie budesonidu wystąpiły zdarzenia niepożądane w porównaniu do 37,69% (75/199) pacjentów w grupie placebo (OR=1,32; 95% CI: 0,86; 2,03). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie stosującej budesonid były bóle głowy. Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 12 pacjentów w grupie budesonidu i 11 pacjentów w grupie placebo (OR=1,16; 95% CI: 0,51; 2,64).

### 3.3. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jeden opis przypadku – badanie Sonavane 2018 stanowiące opis 56-letniej kobiety ze zdiagnozowaną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po ortotopowym przeszczepie wątroby oraz jedno opracowanie wtórne – metaanalizę Sebastian 2019, w której przeprowadzono analizę skuteczności i bezpieczeństwa budesonidu w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit (MC). Wyniki przedstawione w ww. publikacjach wskazują na skuteczność budesonidu w analizowanych jednostkach chorobowych. Względem poprzedniego raportu wnioskowanie nie uległo zmianie.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Sebastian 2019 Sebastian, Shaji, et al. Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2019, 31.8: 919-927.
- Sonovane 2018 Sonavane, Amey; SAIGAL, Sanjiv. An enigmatic case of undiagnosed severe diarrhoea post living donor liver transplant. *Transplant immunology*, 2019, 54: 17-19.

### Rekomendacje kliniczne

- EBMT 2020 Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020 Feb;7(2):e157-e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X. PMID: 32004485.
- NCCN 2021 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Pre-transplant Recipient Evaluation and Management of Graft-Versus-Host Disease. Version 2.2021 – April 21, 2021. <https://www.nccn.org/> (data dostępu 09.06.2021 r.)
- UEG/EMCG 2020 Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2021 Feb 22. doi: 10.1177/2050640620951905. Epub ahead of print. PMID: 33619914.

### Pozostałe publikacje

- Raport nr OT.4321.34.2018 Budesonidum we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających *budesonidum* finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r.<sup>2</sup>

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid</b>								
Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	100 szt.	05909990430314	332,42	349,04	370,28	370,28	ryczałt	3,56
<b>11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego</b>								
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, **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 08.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: graft vs host disease[MeSH Terms]	23 887
#2	Search: graft vs host disease	26 625
#3	Search: graft versus host disease	34 583
#4	Search: (graft vs host disease) OR (graft versus host disease)	34 583
#5	Search: (graft vs host disease[MeSH Terms]) OR ((graft vs host disease) OR (graft versus host disease))	34 583
#6	Search: budesonide[MeSH Terms]	4 672
#7	Search: budesonide	6 603
#8	Search: budesonid*	6 605
#9	Search: budezonid*	11
#10	Search: entocort	6604
#11	Search: (((budesonide[MeSH Terms]) OR (budesonide)) OR (budesonid*)) OR (budezonid*)) OR (entocort)	6 607
#12	Search: ((((((budesonide[MeSH Terms]) OR (budesonide)) OR (budesonid*)) OR (budezonid*)) OR (entocort)) AND ((graft vs host disease[MeSH Terms]) OR ((graft vs host disease) OR (graft versus host disease))))	42
#13	Search: ((((((budesonide[MeSH Terms]) OR (budesonide)) OR (budesonid*)) OR (budezonid*)) OR (entocort)) AND ((graft vs host disease[MeSH Terms]) OR ((graft vs host disease) OR (graft versus host disease)))) Filters: from 2018/1/1 - 3000/12/12	7
#14	Search: microscopic colitis[MeSH Terms]	700
#15	Search: microscopic	312 315
#16	Search: microscopi*	213 051
#17	Search: colitis	84 291
#18	Search: coliti*	84 091

<sup>2</sup> W aktualnie obowiązującym obwieszczeniu MZ żadne produkty lecznicze zawierające substancję czynną budesonidum nie są finansowane we wskazaniu mikroskopowe zapalenie jelit.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search: (microscopic) OR (microscopi*)	318 157
#20	Search: (colitis) OR (coliti*)	84 361
#21	Search: ((microscopic) OR (microscopi*)) AND ((colitis) OR (coliti*))	2 305
#22	Search: (((microscopic) OR (microscopi*)) AND ((colitis) OR (coliti*))) OR (microscopic colitis[MeSH Terms])	2 543
#23	Search: (((((microscopic) OR (microscopi*)) AND ((colitis) OR (coliti*))) OR (microscopic colitis[MeSH Terms])) AND (((((budesonide[MeSH Terms]) OR (budesonide)) OR (budesonid*)) OR (budezonid*)) OR (entocort)))	213
#24	<b>Search: (((((microscopic) OR (microscopi*)) AND ((colitis) OR (coliti*))) OR (microscopic colitis[MeSH Terms])) AND (((((budesonide[MeSH Terms]) OR (budesonide)) OR (budesonid*)) OR (budezonid*)) OR (entocort))) Filters: from 2018/1/1 - 3000/12/12</b>	<b>40</b>

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 08.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp graft versus host reaction/	60 590
#2	graft versus host disease.af.	41 678
#3	graft vs host disease.af.	3 454
#4	1 or 2 or 3	64 505
#5	exp budesonide/	20 061
#6	budesonide.af.	22 511
#7	"budesonid*".af.	22 554
#8	"budezonid*".af.	14
#9	entocort.af.	392
#10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	22 558
#11	4 and 10	354
#12	<b>limit 11 to yr="2018 -Current"</b>	<b>99</b>
#13	exp microscopic colitis/	1 515
#14	microscopic.af.	139 853
#15	"microscopi*".af.	171 693
#16	colitis.af.	131 298
#17	"coliti*".af.	131 451
#18	14 or 15	171 693
#19	16 or 17	131 451
#20	18 and 19	3 898
#21	13 or 20	3 898
#22	10 and 21	469
#23	<b>limit 22 to yr="2018 -Current"</b>	<b>127</b>

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 08.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Graft vs Host Disease] explode all trees	687
#2	graft vs host disease	1225
#3	graft versus host disease	2110
#4	#2 or #3	2310
#5	#1 or #4	2310
#6	budesonide	5100

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	budesonid*	5113
#8	budezonid*	13
#9	entocort	49
#10	#6 or #7 or #8 or #9	5119
#11	<b>#5 and #10 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to Jun 2021</b>	<b>10</b>
#12	microscopic	2684
#13	microscopi*	3270
#14	#12 or #13	3270
#15	colitis	6996
#16	coliti*	7005
#17	#15 or #16	7005
#18	#14 and #17	98
#19	MeSH descriptor: [Colitis, Microscopic] explode all trees	30
#20	#18 or #19	116
#21	<b>#10 and #20 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to Jun 2021</b>	<b>23</b>