



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Budesonidum
we wskazaniu:
wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia

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

Opracowanie nr: BP.4221.7.2022

(Aneks do raportu nr: OT.4321.1.2019)

Data ukończenia: 14 stycznia 2022 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	6
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	7
4. Źródła.....	8
5. Załączniki.....	9
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

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 z późn. zm) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.2.2019 (stanowiącego aktualizację raportu nr AOTMIT-BOR-434-5/2016), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 49/2019 z dnia 18 lutego 2019 roku w sprawie substancji czynnej budesonidum we wskazaniu pozarejestacyjnym: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 12.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej względem dokumentów opisanych w raporcie AOTMiT z 2019 roku (OT.4321.1.2019).

Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi, Polskie Towarzystwo Pediatryczne*
- europejskie i/lub międzynarodowe: *The British Association of Otorhinolaryngologists, American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery;*
- baz wytycznych: *National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, TRIP Database.*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, podobnie jak w roku 2019, nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego tematu, tj. zastosowania budesonidu w wirusowym zapaleniu krtani u dzieci do 18 roku życia.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających *budesonidum* w leczeniu wirusowego zapalenia krtani u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-11.01.2022 r. w bazie medycznej *Medline* (via *PubMed*) oraz w bazach medycznych *EMBASE* (via *Ovid*) oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 24.01.2019 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.4321.1.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci pediatryczni z wirusowym zapaleniem krtani

Interwencja: *budesonidum*

Komparator: nie ograniczono

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

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

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

Kwerendy i wyniki przeszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.2.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji dostępnych dowodów naukowych odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, którego celem była ocena skuteczności wziewnego budesonidu w leczeniu ostrego zapalenia krtani u dzieci. Charakterystykę badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Huang 2020	<ul style="list-style-type: none"> - jednośrodkowe (Chiny) - randomizowane Grupa interwencji: inhalacja: 2 ml budesonidu na 3 ml soli fizjologicznej dwa razy dziennie po 15 minut. Budesonid co 6 godzin następnego dnia, aż do ustąpienia objawów. Grupa kontrolna: deksametazon w dawce 1mg/kg podawany dwa razy dziennie (zastrzyk). - okres leczenia: 3 dni 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci ze zdiagnozowanym po raz pierwszy ostrym, wirusowym zapaleniem krtani potwierdzonym badaniem laryngoskopowym, - kompletne dane kliniczne i pisemna zgoda. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - powikłania związane z chorobami ogólnoustrojowymi i wadami wrodzonymi krtani, poważne choroby ogólnoustrojowe, - uczulenie na stosowane w badaniu leki, - obecność ciał obcych w oskrzelach. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 92 Budesonid: n = 46 Deksametazon: n = 46</p>	<ul style="list-style-type: none"> - efekt leczenia (<i>therapeutic effects</i>); - czas do ustąpienia objawów klinicznych; - poziom cytokin stanu zapalnego IL-4, IL-17, MMP-9 i IL-33; - poziom interferonu gamma (IFNγ) i immunoglobuliny E (IgE); - jakość życia; - zdarzenia niepożądane.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Po 3 dniach leczenia efekt terapeutyczny w grupie leczonej budesonidem (BUD) był znamienne lepszy niż uzyskany w grupie stosującej deksametazon (DEX) (97,8% vs 82,6%, $p < 0,05$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Porównanie efektów terapeutycznych między grupami BUD i DEX

Grupa (n)	Znacząca skuteczność* (n)	Skuteczność** (n)	Nieskuteczność*** (n)	Skuteczność leczenia łącznie (n/%)
BUD (46)	31	14	1	45 (97,83)
DEX (46)	20	18	8	38 (82,61)
				$\chi^2 = 6,035$ $P = 0.014$

*„znacząco skuteczny” - objawy kliniczne ustąpiły po 3 dniach leczenia;

**„skuteczny” - objawy kliniczne uległy poprawie po 3 dniach leczenia;

*** „nieskuteczny” - objawy kliniczne nie uległy znaczącej poprawie ani pogorszeniu po 3 dniach leczenia.

Czas do ustąpienia objawów: chrypki/kaszlu krztaniowego (kaszel szczekający), świszczącego oddechu (ang. *singing sound in the throat*), objawu trzech wklęsłości (ang. *three concave sign*) i duszności w grupie BUD był istotnie krótszy niż w grupie DEX ($p < 0,05$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli nr 3.

Ponadto przed leczeniem poziomy cytokin stanu zapalnego IL-4, IL-17, MMP-9 i IL-33 nie różniły się znamienne między badanymi grupami ($p > 0,05$). Natomiast po 3 dniach leczenia zmniejszyły się one w obu grupach, przy czym poziomy w grupie BUD były znacznie niższe niż w grupie DEX. Podobne rezultaty zaobserwowano w przypadku oznaczeń poziomu interferonu gamma (IFN γ) i immunoglobuliny E (IgE) (odpowiednio $p < 0,05$ dla ww. porównań).

Tabela 3. Porównanie czasu zaniku objawów klinicznych między grupami BUD i DEX

Grupa (n)	Chrypka/szczekający kaszel	Świszczący oddech (ang. Singing sound in the throat)	Objaw trzech wklęsłości (ang. three concave sign)	Duszność
	$(\bar{x} \pm s, d)$			
BUD (46)	3,01 \pm 0,27	1,79 \pm 0,06	2,65 \pm 0,03	1,62 \pm 0,25
DEX (46)	4,42 \pm 0,76	2,52 \pm 0,34	3,87 \pm 0,14	1,93 \pm 0,36
Test t	- 11,857	- 14,34	- 57,791	- 4,797
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Do oceny jakości życia przed leczeniem i 3 dni po leczeniu zastosowano kwestionariusz Jakości Życia Zależnej od Głosu (The Voice-Related Quality of Life, V-RQOL). Skala składa się z 10 domen, z wynikiem od 1 do 5 dla każdej z nich i łącznym wynikiem 50. Wyższy wynik oznacza niższą jakość życia.

Przed leczeniem wynik jakości życia nie różnił się między badanymi grupami ($p > 0,05$). Po 3 dniach leczenia wynik w obu grupach uległ obniżeniu, przy czym w grupie BUD był istotnie niższy niż w grupie DEX ($p < 0,05$).

Tabela 4. Porównanie jakości życia wg V-RQOL między grupami BUD i DEX

Grupa (n)	Przed leczeniem	Po 3 dniach leczenia
	$(\bar{x} \pm s, \text{wynik})$	
BUD (46)	35,29 \pm 7,01	13,21 \pm 1,87
DEX (46)	35,32 \pm 7,12	23,87 \pm 3,98
Test t	-0,02	-16,441
p	0,984	<0,001

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Huang 2020 nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia BUD i DEX.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Wyniki włączonego do analizy badania wykazały, że 3-dniowa inhalacja BUD skutecznie skraca czas występowania objawów wirusowego zapalenia krtani u dzieci. Jednocześnie uzyskane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść BUD względem DEX. Wziewny BUD poprawiał również jakość życia pacjentów, a jego stosowanie nie wiązało się z występowaniem działań niepożądanych. Autorzy badania wskazują, że inhalacja BUD zwiększa miejscowe stężenie leku, a tym samym pozwala uniknąć ewentualnego przedawkowania.

Wiarygodność analizy klinicznej może być ograniczona z uwagi na fakt, że pacjenci uczestniczący w badaniu pochodzili z jednego ośrodka w Chinach, utrudnia to jednoznaczne wnioskowanie o podobnej skuteczności ocenianego leku w populacji europejskiej.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Huang 2020 T. Huang, Z.-F. Xia, J. Li, et al., Efficacy of inhaled budesonide on serum inflammatory factors and quality of life among children with acute infectious laryngitis, American Journal of Otolaryngology--Head and Neck Medicine and Surgery (2020), <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102820>

Pozostałe publikacje

OT.4321.1.2019 „Budesonidum we wskazaniach: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia” Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Data ukończenia: 13 luty 2019 r

AOTMIT-BOR-434-5/2016 Raport nr AOTMIT-BOR-434-5/2016 w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu¹

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach płynne do nebulizacji w niskich/średnich/wysokich dawkach						
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	05909991283629	52,27	54,88	64,86	ryczałt	3,20
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	05909991283650	45,90	48,20	57,28	ryczałt	3,20
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	05909991283698	65,45	68,72	80,09	30%	24,03
Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole						
Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	05909990337354	42,01	44,11	30,05	30%	29,62
Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	05909990337323	63,23	66,39	60,10	30%	34,21
Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	05909990337286	51,84	54,43	60,10	30%	22,25
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inh.	05909991223793	31,10	32,66	36,06	30%	14,77
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	05909991204082	15,55	16,33	18,03	30%	8,44
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inh.	05909991223809	62,21	65,32	72,12	30%	25,80
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	05909991203986	31,10	32,66	36,06	30%	14,77
Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	05909990335169	51,84	54,43	60,10	30%	22,25
Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	05909990335176	51,84	54,43	60,10	30%	22,25
Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	05909990926213	17,91	18,81	18,03	30%	10,92
Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	05909990926312	32,29	33,90	36,06	30%	16,01
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	05909990677313	31,86	33,45	30,05	30%	18,96
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	05909990677412	31,86	33,45	30,05	30%	18,96
Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	05909990335183	51,84	54,43	60,10	30%	22,25
Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	05909990335190	51,84	54,43	60,10	30%	22,25

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2022 r.)

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	((("laryn*" [Title/Abstract] OR "Larynx" [MeSH Terms]) AND "Virus Diseases" [MeSH Terms]) OR (("Virus" [Title/Abstract] OR "Viral" [Title/Abstract]) AND ("diseas*" [Title/Abstract] OR "infectio*" [Title/Abstract])) OR ("Laryngitis" [MeSH Terms] OR ("laryngit*" [Title/Abstract] OR "Laryngitis" [Title/Abstract] OR ("inflammation" [Title/Abstract] AND "Larynx" [Title/Abstract]))) OR "Croup*" [Title/Abstract] OR "Croup" [MeSH Terms]) AND ("Budesonide" [MeSH Terms] OR "budesonid*" [Title/Abstract] OR "Pulmicort" [Title/Abstract] OR "Horacort" [Title/Abstract] OR "Rhinocort" [Title/Abstract] OR "aquacort" [Title/Abstract] OR "budecort" [Title/Abstract] OR "budefat" [Title/Abstract] OR "budenoside" [Title/Abstract] OR "budeson" [Title/Abstract] OR "budaiar" [Title/Abstract] OR "budon" [Title/Abstract] OR "eltair" [Title/Abstract] OR "entocort" [Title/Abstract] OR "miflonide" [Title/Abstract] OR "novopulmon" [Title/Abstract] OR "numark" [Title/Abstract] OR "preferid" [Title/Abstract] OR "Pulmicort" [Title/Abstract] OR "Rhinocort" [Title/Abstract] OR "s 1320" [Title/Abstract] OR "s1320" [Title/Abstract] OR "spirocort" [Title/Abstract] OR "uceris" [Title/Abstract]) AND (2019/01/24:3000/12/31 [Date - Publication]))	22

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2022 r.)

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp budesonide/	27464
2	"budesonid*" .ti,ab,kw.	18611
3	Pulmicort.ti,ab,kw.	543
4	Horacort.ti,ab,kw.	7
5	Rhinocort.ti,ab,kw.	149
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	33945
7	"Diseas*" .ti,ab,kw.	11181264
8	"Infectio*" .ti,ab,kw.	4300045
9	exp disease/	23822011
10	exp infection/	6490691
11	7 or 8 or 9 or 10	32705491
12	exp virus/	1902259
13	"vir*" .ti,ab,kw.	3078976
14	12 or 13	3757295
15	11 and 14	2665904
16	exp virus infection/	2455616
17	15 or 16	3695712
18	exp larynx/	90205
19	"laryn*" .ti,ab,kw.	245830
20	18 or 19	278905
21	17 and 20	10465
22	exp laryngitis/	10633
23	laryngitis.ti,ab,kw.	4781
24	exp inflammation/	4026821

25	inflamm*.ti,ab,kw.	2925838
26	24 or 25	5821520
27	26 and 20	23718
28	22 or 23 or 27	32455
29	21 and 28	2633
30	6 and 29	50
31	30 and 2019:2022.(sa_year).	7

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2022 r.)

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1898
#2	budesonid*.ti,ab,kw	5023
#3	#1 or #2	5023
#4	MeSH descriptor: [Virus Diseases] explode all trees	26794
#5	Virus:ti,ab,kw or Viral:ti,ab,kw	45848
#6	Diseas*.ti,ab,kw or Infect*	558019
#7	#5 and #6	36334
#8	#4 or #7	49628
#9	MeSH descriptor: [Larynx] explode all trees	779
#10	Laryn*.ti,ab,kw	12125
#11	#9 or #10	12288
#12	#8 and #11	134
#13	MeSH descriptor: [Laryngitis] explode all trees	128
#14	Laryngit*.ti,ab,kw	241
#15	inflammation:ti,ab,kw	44672
#16	#15 and #11	218
#17	#13 or #14 or #16	502
#18	#12 and #17	39
#19	#3 and #18	3
#20	#19 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present	1