



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 74/2024 z dnia 13 maja 2024 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną  
budesonidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,  
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce  
Produktu Leczniczego tj. postać jelitowa choroby przeszczep  
przeciwko gospodarzowi

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną budesonidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.*

**Uzasadnienie**

*Budesonidum we wskazaniu: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.*

*Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) jest stosunkowo częstym powikłaniem transplantacji allogenicznych komórek macierzystych (ang. Haematopoietic Stem Cell Transplantation – HSCT), poprzedzonych kondycjonowaniem mieloablacyjnym (wysokodawkową chemioterapią z lub bez napromieniania). GVHD jest uznawana za główną przyczynę związanych z przeszczepem zachorowań wpływających na jakość życia pacjentów oraz śmiertelność. Jest opisywana jako rozległa reakcja zapalna, której przyczyną jest rozpoznawanie antygenów gospodarza jako obce przez limfocyty T dawcy. Wyróżnia się dwa zasadnicze typy choroby – ostrą i przewlekłą.*

*Jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi zalicza się do GVHD zlokalizowanej w obrębie przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal GVHD – GI GVHD), przy czym trudno wskazać na jednoznaczne objawy wskazujące na występowanie tylko tej postaci, ponieważ przewód pokarmowy często jest zajęty procesem chorobowym w innych typach GVHD, głównie w jej postaci ostrej. Objawami choroby mogą być mdłości, wymioty, anoreksja, biegunka, w tym biegunka krwawa, zaparcia, bóle brzucha. W ramach diagnostyki różnicowej powinny być wzięte pod uwagę efekty uboczne chemioterapii lub innych leków, a także zakażenie przewodu pokarmowego.*

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego aktualizacyjnego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia, dostępnych w formie pełnotekstowej. Zidentyfikowano natomiast trzy abstrakty konferencyjne (Cook 2024, Kongtim 2023, Vittayawacharin 2023), które z uwagi na powyższe, Analitycy zdecydowali się uwzględnić w niniejszym opracowaniu – jeden przedstawiający wyniki leczenia budezonidem w monoterapii 66 pacjentów z GVHD przewodu pokarmowego stopnia 2. – Cook 2024 – oraz dwa prezentujące wyniki w zakresie stosowania budezonidu w ramach profilaktyki GVHD (w tym GVHD przewodu pokarmowego) – Vittayawacharin 2023 i Kongtim 2023.

Dostępne wyniki wskazują, że u pacjentów po HCT (hematopoietic stem cell transplant) – przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, u których pomimo stosowania profilaktyki GVHD opartej na cyklofosfamidzie (PTCy) rozwinęło się GVHD przewodu pokarmowego stopnia 2., stosowanie budezonidu pozwala uzyskać dobrą odpowiedź na leczenie bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia ogólnoustrojowego.

Wyniki dotyczące stosowania budezonidu w profilaktyce GVHD (razem ze schematem profilaktyki opartym na PTCy) wskazują na możliwą skuteczność przedmiotowego leku w zapobieganiu ostrej postaci GVHD przewodu pokarmowego.

Głównymi ograniczeniami przeprowadzonego przeglądu jest brak badań klinicznych spełniających kryteria włączenia (publikacji pełnotekstowych), forma odnalezionych danych (wyłącznie abstrakty/prace konferencyjne – brak możliwości przeprowadzenia szczegółowej analizy) oraz to, że populacja objęta badaniami jest szersza niż populacja wnioskowana (zidentyfikowane dane odnoszą się do GVHD przewodu pokarmowego a nie wyłącznie postaci jelitowej choroby). Należy również zauważyć, że zidentyfikowane prace nie odnoszą się do oceny bezpieczeństwa stosowania budezonidu w analizowanej jednostce chorobowej.

Wnioski przedstawione w poprzednich opracowaniach analitycznych wskazują na skuteczność budezonidu w analizowanej jednostce chorobowej. W ramach wcześniejszych opracowań analitycznych uwzględnione zostało jedno badanie z randomizacją, oceniające stosowania budezonidu w profilaktyce GVHD (opracowanie Agencji z 2015 roku) – badanie Schmelz 2014 (podwójnie zaślepienie RCT oceniające skuteczność budezonidu w porównaniu z placebo; jakość dowodów oceniono jako umiarkowaną). Miały miejsce też pozytywne oceny AOTMiT w 2012 i 2021 r. Z kolei głównym źródłem danych dla skuteczności budezonidu w leczeniu postaci jelitowej GVHD są dowody niższej jakości – badania retrospektywne (opisy serii przypadków), o niewielkich liczebnościach pacjentów.

W ramach przeprowadzonej aktualizacji w zakresie rekomendacji klinicznych odnaleziono 2 dokumenty opisujące wytyczne dotyczące postępowania w przypadku GVHD, zarówno w postaci ostrej (aGVHD), jak i w postaci przewlekłej (cGVHD):

- wytyczne NCCN 2023 (National Comprehensive Cancer Network) stanowiące kolejną aktualizację wytycznych zaprezentowanych we wcześniejszym opracowaniu analitycznym (brak zmian w analizowanym zakresie): ostra GVHD dolnej części układu pokarmowego/wątroba – metyloprednizolon ± steroidy zewnętrzne/nieulegające wchłanianiu (budezonid, beklometazon);
- wytyczne dotyczące leczenia przewlekłego GVHD CTTC (Cell Therapy Transplant Canada 2024): w celu uniknięcia długotrwałej toksyczności wywołanej przez ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów, zaleca się wybór w miarę możliwości leczenia miejscowego tj. kremy/maści zawierające kortykosteroidy, steroidowe leki rozszerzającego oskrzela lub dojelitowe postaci kortykosteroidów.

Główne argumenty decyzji:

- wytyczne dotyczące choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w przypadku postaci jelitowej zalecają stosowanie steroidów nieulegających wchłanianiu, takich jak budezonid, jako dodatek do kortykosteroidów systemowych;
- Wytyczne te są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania: WS.422.12.2024 „Budesonidum we wskazaniu: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi”; data ukończenia: 29 kwietnia 2024 r. stanowiącego aneks do opracowania nr: OT.4221.7.2021