



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

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

Opracowanie nr: WS.422.12.2024
(Aneks do opracowania nr: OT.4221.7.2021)

Data ukończenia: 29 kwietnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nazwa wnioskodawcy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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 2022 r., poz. 902) 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.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aGVHD	Ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>acute graft-versus-host disease</i>)
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów (ang. <i>absolute lymphocyte count</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
alloSCT	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic stem cell transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myelogenous leukemia</i>)
ATG	Globulina antytymocytarna
BTS	British Transplantation Society
CD	Cena detaliczna
cGVHD	Przewlekła postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>chronic graft versus host disease</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CNI	Inhibitory kalcyneuryny
CsA	Cyklosporyna
CTTC	Cell Therapy Transplant Canada
CZN	Cena zbytu netto
DRI	Wskaźnik ryzyka choroby (ang. <i>disease risk index</i>)
GFRS	Przeżycie wolne od GVHD/nawrotu (ang. <i>GVHD-free/relapse-free survival</i>)
GVHD	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i>)
HCT	Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplant</i>)
HCT-CI	Wskaźnik chorób towarzyszących HCT (ang. <i>hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i>)
MMF	Mykofenolan mofetylu
MMSD	Niedopasowany dawca z rodzeństwa (ang. <i>mismatched sibling donor</i>)
MMUD	Niedopasowany dawca niespokrewniony (ang. <i>mismatched unrelated donor</i>)
MSD	Dopasowany dawca z rodzeństwa (ang. <i>matched sibling donor</i>)
MTX	Metotreksat
MUD	Dopasowany dawca niespokrewniony (ang. <i>matched unrelated donor</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Złośliwy chłoniak nieziarniczy (ang. <i>non-Hodgkin-lumphoma</i>)
NRM	Śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (ang. <i>non-relapse mortality</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
PBSC	Komórki macierzyste krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood stem cells</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>Progression-free survival</i>)
PO	Poziom odpłatności
PTCy	Cyklofosfamid po przeszczepie
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RIC	Kondycjonowanie o ograniczonej intensywności (ang. <i>reduced-intensity conditioning</i>)

RP	Rada przejrzystości
TBI	Napromienianie całego ciała (ang. <i>total body radiation</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	6
2. Problem zdrowotny	7
3. Rekomendacje kliniczne	8
4. Wskazanie dowodów naukowych	11
4.1. Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi	11
4.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
4.1.2. Opis badań włączonych do analizy	11
4.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
4.2. Podsumowanie	15
5. Źródła	16
6. Załączniki	17
6.1. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości	17
6.2. Wykaz leków zawierających <i>budesonidum</i> finansowanych ze środków publicznych w ramach oceniającego wskazania	19
6.3. Strategia wyszukiwania publikacji	19
6.4. Diagram selekcji doniesień	21

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 2023 r., poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.7.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 77/2021¹ w sprawie zasadności kontynuacji finansowania ze środków publicznych substancji czynnej *budesonidum* (budezonid) we wskazaniu innym niż ujętym w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi². Należy zaznaczyć, że wcześniejsze opracowania Agencji dotyczyły oceny budezonidu również we wskazaniu: mikroskopowe zapalenie jelit, natomiast ostatnie zlecenie MZ ograniczone zostało wyłącznie do oceny we wskazaniu: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach wskazania postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi znajduje się w załączniku 6.1 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.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/rada-przejrzystosci/5084-wykaz-obowiazujacych-opinii> (data dostępu: 10.04.2024 r.)

² Zestawienie wcześniejszych opinii Rady Przejrzystości dotyczące wnioskowanej technologii we wskazaniu: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi przedstawiono w rozdziale 6.1.

2. Problem zdrowotny

Podsumowanie informacji z opracowania AOTM-OT-434-13/2012

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 chroniczną/przewlekłą.

Ostra GVHD (ang. *acute GVHD* – aGVHD) rozwija się w ciągu 100 dni od HSCT i charakteryzuje się triadą objawów: zapalenie skóry, wątroby i przewodu pokarmowego. Mediana częstości występowania klinicznie istotnych stopni zaawansowania od II do IV aGVHD wynosi około 40% przy zakresie od 10 do 80%. Związana z leczeniem śmiertelność może przekraczać 90% w IV stopniu. Pacjenci w stopniu I mają najlepsze prognozy. Za główną przyczynę występowania ostrej GVHD wskazuje się występowanie niezgodności tkankowej między dawcą a biorcą.

Chroniczna GVHD (ang. *chronic GVHD* – cGVHD) z definicji pojawia się po 100 dniach od HSCT, chociaż może wystąpić wcześniej. Może być lub nie być poprzedzona ostrą GVHD. Charakteryzuje się zajęciem wielu organów i podobieństwem w obrazie do choroby autoimmunologicznej. W przeciwieństwie do ostrej GVHD, patogeneza postaci przewlekłej nie została jednoznacznie określona. Szacuje się, że ok. 50% pacjentów w pewnym stopniu doświadcza cGVHD, przy czym częstość występowania kształtuje się w zakresie od 30 do 80%. Śmiertelność jest ściśle powiązana z występowaniem progresji, znacznym zajęciem skóry (>50% powierzchni ciała) oraz utrzymującą się trombocytopenią (<100 000/miktoL): wśród niezwiązanych z nawrotem choroby podstawowej przyczyn śmierci cGVHD jest na pierwszym miejscu (ok. 54%) więcej niż dwa lata po przeszczepie. Zazwyczaj rozróżnia się ograniczoną oraz rozległą postać cGVHD. Spośród wszystkich pacjentów dotkniętych chorobą, 90% cierpi na postać rozległą i ich 10-letnie przeżycie jest mniejsze niż 5%. Pacjenci cierpiący na postać ograniczoną wykazują natomiast 10-letnie przeżycie na poziomie 80%. cGVHD jest związana głównie z brakiem odporności i śmierć następuje zazwyczaj z powodu różnego rodzaju infekcji. Jako główne czynniki ryzyka wskazuje się wcześniejsze występowanie aGVHD.

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.

[Źródło: opracowanie AOTM-OT-434-13/2012]

3. Rekomendacje kliniczne

W dniach 15-16.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (<https://pto.med.pl/>)
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>)
 - European Society for Organ Transplantation (ESOT) (<https://esot.org/>)
 - European Hematology Association (<https://ehaweb.org/>),
 - European Society for Blood and Marrow Transplantation (<https://www.ebmt.org/>),
- inne:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
 - American Gastroenterological Association (AGA) (<https://gastro.org/>)
 - American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/>)
 - American Society of Transplantation (<https://www.myast.org/>)
 - American Society for Transplantation and Cellular Therapy/ American Society for Blood and Marrow Transplantation (<https://www.astct.org/home>),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>)
 - British Transplantation Society (BTS) (<https://bts.org.uk/>)
 - British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (<http://bsbmtct.org/>),
 - British Blood Transfusion Society (<https://www.bbts.org.uk/>),
 - Leukemia & Lymphoma Society (<https://www.lls.org/>),
 - Center for International Blood and Marrow Transplant Research (<https://www.cibmtr.org/Pages/index.aspx>),
 - GuidelineCentral (<https://www.guidelinecentral.com/>),
 - Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>).

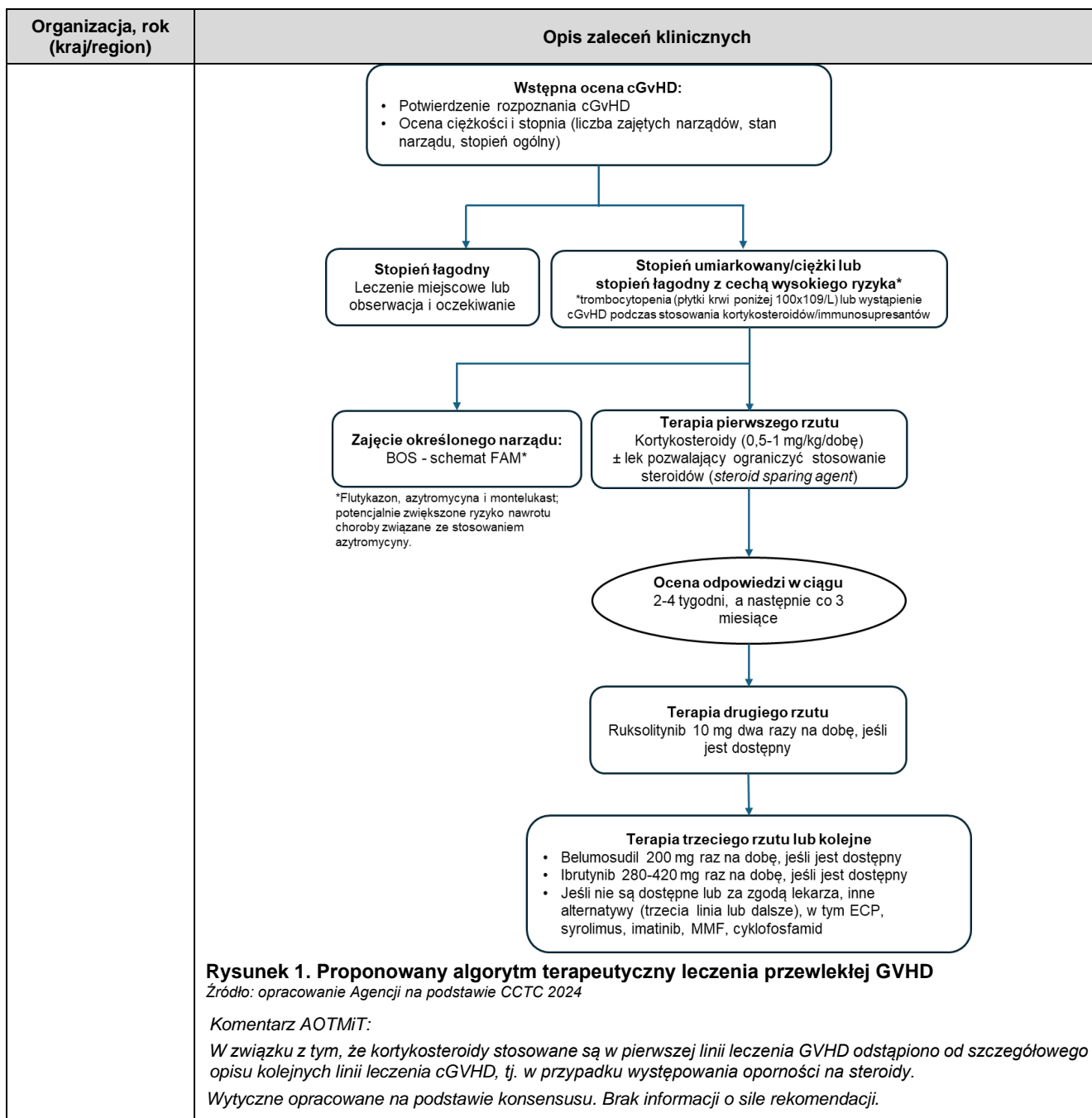
Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *graft versus host disease, GVHD, guideline, management, recommendation, consensus, statement, treatment*.

Odnaleziono 2 dokumenty opisujące wytyczne postępowania w przypadku GVHD, zarówno w postaci ostrej (aGVHD), jak i w postaci przewlekłej (cGVHD). Wytyczne NCCN 2023 stanowią kolejną aktualizację wytycznych zaprezentowanych we wcześniejszym opracowaniu analitycznym (OT.4221.7.2021) – brak zmian w analizowanym zakresie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>NCCN 2023 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Ostra GVHD</p> <p>[Stopień I: Zalecenia dotyczące skórnej manifestacji choroby]</p> <p><u>Stopień II-IV</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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). Pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniach klinicznych, stosowanie kortykosteroidów ± steroidów zewnętrznych: <ul style="list-style-type: none"> górną część układu pokarmowego: 0,5-1 mg/kg/dobę metyloprednizolonu (lub ekwiwalentu dawki prednizonu) + steroidy nieulegające wchłanianiu (budezonid, beklometazon), skóra/dolna część układu pokarmowego/wątroba: 1-2 mg/kg/dobę metyloprednizolonu (lub ekwiwalentu dawki prednizonu) ± steroidy zewnętrzne/nieulegające wchłanianiu (budezonid, beklometazon; rozważać 1 mg/kg dla stopnia II) należy rozważyć stosowanie syrolimusu (w przypadku GVHD standardowego ryzyka). Jeśli uzyskano odpowiedź na leczenie, należy zmniejszać dawkę steroidów, o ile jest to klinicznie możliwe. W przypadku braku odpowiedzi na leczenia (oporność na steroidy): udział w badaniu klinicznym lub dodanie leczenia ogólnoustrojowego do kortykosteroidów z ograniczaniem ich stosowania w miarę możliwości. <p>Przewlekła GVHD</p> <ol style="list-style-type: none"> Pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniach klinicznych lub kontynuacja lub rozważenie przywrócenia pierwotnie stosowanych leków immunosupresyjnych i/lub stosowanie systemowych kortykosteroidów: 0,5-1 mg/kg/dobę metyloprednizolonu (lub ekwiwalentu dawki prednizonu) ± steroidów zewnętrznych/nieulegających wchłanianiu zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i/lub steroidy wziewne ± azytromycyna (jeśli choroba dotyczy płuc, nie w profilaktyce). Jeśli uzyskano odpowiedź na leczenie, należy zmniejszać dawkę steroidów, o ile jest to klinicznie możliwe. W przypadku braku odpowiedzi na leczenia (oporność na steroidy): udział w badaniu klinicznym lub dodanie leczenia ogólnoustrojowego do kortykosteroidów z ograniczaniem ich stosowania w miarę możliwości. <p><i>Siła rekomendacji: 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p>
<p>CTTC 2024 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dot. leczenia przewlekłego GVHD</p> <p>Wybór terapii uzależniony jest od umiejscowienia, nasilenia i zakresu cGvHD, chorób współistniejących lub kwestii medycznych, potencjalnych interakcjach lekowych oraz innych kwestii natury organizacyjnej (logistyka, refundacja / pokrywanie kosztów leków przez poszczególnych pacjentów).</p> <p>Zalecenia dotyczące standardowej praktyki leczenia cGvHD:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pierwszą linią leczenia przewlekłej GvHD o stopniu umiarkowanym do ciężkiego są kortykosteroidy (prednizon 0,5–1 mg/kg lub jego odpowiednik) ± lek ogólnoustrojowy pozwalający ograniczyć użycie steroidów (<i>steroid-sparing agent</i>), np. inhibitory kalcyneuryny (wybór zależny od doświadczenia lekarza). Maksymalne ograniczenie liczby leków podawanych ogólnoustrojowo, aby uniknąć działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem, toksyczności wywołanej przez ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne oraz interakcji między lekami. Niemniej jednak, wraz z rozwojem nowszych terapii, strategie łączone mogą być ponownie rozważane. 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. Zdecydowanie zaleca się stosowanie terapii wspomagającej, profilaktykę przeciwbakteryjną oraz dostęp do fizjoterapii lub programów rehabilitacyjnych, aby uniknąć długotrwałych działań niepożądanych i toksyczności z powodu przewlekłej ekspozycji na kortykosteroidy. W celu przyspieszenia zmniejszania dawki kortykosteroidów zaleca się regularną ocenę odpowiedzi na leczenie narządów, na który ukierunkowane jest leczenie. <p>Poniżej zamieszczono schemat przedstawiający zalecaną ścieżkę postępowania terapeutycznego w cGVHD.</p>



Skróty: aGVHD (ang. *acute GVHD*) – ostra GVHD; BOS (ang. *bronchiolitis obliterans*) – zarostowe zapalenie oskrzelików; cGVHD (ang. *chronic GVHD*) – przewlekła GVHD; EBMT – European Society of Blood and Marrow Transplantation; ECP (ang. *Extracorporeal photopheresis*) – fotofereza pozaustrojowa; FAM – schemat flutykazon, azytromycyna i montelukast; GVHD (ang. *graft versus host disease*) – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; CsA – Cyklosporyna; MTX – Metotreksat; MMF – Mykofenolan mofetylu; ATG - Globulina antytymocytarna; PTCy (*post-transplant cyclophosphamide*) – Cyklofosfamid po przeszczepie; CNI – Inhibitory kalcyneuryny

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

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

4.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających budesonid (*budesonidum*) we wskazaniu: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.04.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 08.06.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.7.2021.

Przyjęto analogiczne kryteria włączenia badań do analizy jak w opracowaniu z 2021 r., tj.:

Populacja: chorzy z jelitową postacią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Interwencja: budesonid (*budesonidum*)

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 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.

4.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego 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.

Zaznaczenia jednak wymaga, że z uwagi na liczne podobieństwa prac Vittayawacharin 2023 i Kongtim 2023, można przypuszczać, że abstrakty te stanowią opis wyników tego samego badania retrospektywnego – praca Vittayawacharin 2023 obejmuje jednak dane z dłuższego okresu obserwacji (maj 2020 – kwiecień 2023 r.) niż praca Kongtim 2023 (maj 2020 – wrzesień 2022 r.).

Poniżej zestawiono charakterystykę badań, na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Autor, rok	Cel	Metodyka
Cook 2024	Ocena odpowiedzi na budesonid w ostrej GVHD przewodu pokarmowego stopnia 2., u pacjentów po allogenicznym HCT, otrzymujących cyklofosfamid (PTCy) w celu profilaktyki GVHD	Opis serii przypadków tj. dorosłych pacjentów z allogenicznym HCT (>18 lat), którzy otrzymali profilaktykę GVHD opartą na PTCy w okresie od kwietnia 2015 r. do października 2021 r. (dane z jednego ośrodka). Do analizy włączono 66 pacjentów, u których rozwinęła się „izolowana” (oryg. <i>isolated</i>) GI GVHD stopnia 2., wstępnie leczonych budesonidem w monoterapii w ciągu pierwszych 100 dni po przeprowadzeniu przeszczepu. <u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> całkowita odpowiedź na leczenie budesonidem w 30. i 90. dniu oraz częstość występowania progresji wymagającej leczenia ogólnoustrojowego. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> czas do rozpoczęcia leczenia systemowego.
Vittayawacharin 2023	Sprawdzenie hipotezy, że dodanie doustnego budesonidu, o kontrolowanym uwalnianiu w jelicie krętniczym,	W badaniu retrospektywnym przedstawiono wyniki 43 kolejnych pacjentów po pierwszym alloSCT, wykonanym w okresie od maja 2020 do kwietnia 2023 r.,

Autor, rok	Cel	Metodyka
	do schematu opartego na cyklofosfamidzie (PTCy) po przeszczepie, może skutecznie zapobiegać ciężkiej ostrej GVHD przewodu pokarmowego.	stosujących PTCy z takrolimusem (T), mykofenolanem mofetylu (M) i budesonidem (B) (PTCy-TMB) w ramach profilaktyki GVHD. 31 osób otrzymało fludarabinę (160 mg/m ²) + melfalan (100-140 mg/m ²) + TBI (dawka 2-4Gy) lub tiotepą 5 mg/kg. 12 osób otrzymało fludarabinę (150 mg/m ²) + cyklofosfamid (29 mg/kg) oraz TBI 4Gy ± ATG (4,5 mg/kg). Profilaktyka GVHD obejmowała: - cyklofosfamid (50 mg/kg w D+3 i +4), - takrolimus (docelowa dawka 6-10 ng/ml), - mykofenolan mofetylu (15 mg/kg, trzy razy na dobę) i - budesonid (3 mg, trzy razy na dobę) począwszy od dnia 5. (D+5) z kontynuacją do dnia 90. (D+90), a następnie cotygodniowe zmniejszanie, jeśli nie wystąpiła ostra GVHD (aGVHD). Leczenie takrolimusem kontynuowano przez co najmniej 6 miesięcy, po czym nastąpiło zmniejszenie dawki, chyba że wskazano inaczej.
Kongtim 2023	Ocena doustnego budesonidu, jako terapii dodanej do profilaktyki po przeszczepowej, w zapobieganiu ciężkiemu GVHD przewodu pokarmowego.	Retrospektywne badanie obejmujące 32 dorosłych pacjentów, którzy po raz pierwszy zostali poddani alloSCT, w okresie od maja 2020 do września 2022 r. (dane z jednego ośrodka). Wszyscy pacjenci otrzymywali fludarabinę (160 mg/m ²) + melfalan (100–140 mg/m ²) + TBI (dawka 2–4 Gy) lub tiotepę 5 mg/kg (w przypadku wcześniejszych chorób ośrodkowego układu nerwowego; n=3) jako schemat kondycjonujący. Profilaktyka GVHD obejmowała: - cyklofosfamid (50 mg/kg w D+3 i +4), - takrolimus (docelowe minimum 6-10 ng/ml), - mykofenolan mofetylu (15 mg/kg, trzy razy na dobę) i - budesonid (3 mg, trzy razy na dobę) począwszy od dnia 5. (D+5) z kontynuacją do dnia 90. (D+90), po czym następowało cotygodniowe zmniejszanie dawki, jeśli nie wystąpiła GVHD. Takrolimus kontynuowano przez co najmniej 6 miesięcy, po czym nastąpiło zmniejszenie dawki, chyba że wskazano inaczej.

aGVHD (*acute (acute graft-versus-host disease)*) – ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; alloSCT (*allogeneic stem cell transplantation*) – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; ATG (*anti-thymocyte globulin*) – globulina antytymocytarna; GI GVHD (*gastrointestinal GVHD*) – GVHD przewodu pokarmowego; HCT (*hematopoietic stem cell transplant*) – przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; PTCy (*post-transplant cyclophosphamide*) – cyklofosfamid potransplantacyjny; TBI (*total body radiation*) – napromienianie całego ciała

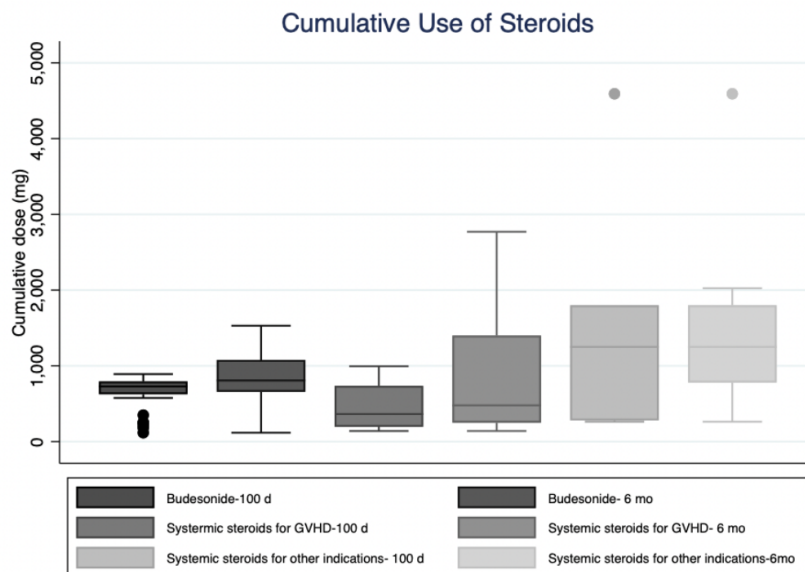
4.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Poniżej zestawiono wyniki badań oraz wnioski autorów, na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych.

Tabela 3. Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego

Autor, rok	Wyniki	Wnioski autorów
Cook 2024	Z 298 pacjentów poddanych przeszczepowi w analizowanym okresie (stosujących profilaktykę GVHD opartą na PTCy), u 75 (25,1%) pacjentów rozwinęła się aGVHD przewodu pokarmowego stopnia 2. Budesonid w monoterapii zastosowano u 66 (88%) pacjentów. Całkowita odpowiedź na leczenie budesonidem w 30. i 90. dniu wyniosła odpowiednio 75,8% (n=50) i 66,2% (n=43). U pacjentów, którzy otrzymywali budesonid w monoterapii, u 43 (66,2%) wystąpiła odpowiedź na leczenie bez rozpoczynania leczenia ogólnoustrojowego. Mediana czasu do rozpoczęcia leczenia ogólnoustrojowego wynosiła 35,5 dnia (zakres 1-289) od rozpoczęcia leczenia budesonidem.	U pacjentów po HCT, stosujących profilaktykę GVHD opartą na PTCy, u których rozwinęło się GVHD stopnia 2., monoterapia budesonidem dawała dobrą odpowiedź bez konieczności dodawania leczenia ogólnoustrojowego, pozwalając tym samym na uniknięcie większości pacjentom toksyczności związanej z leczeniem ogólnoustrojowym.
Vittayawacharin 2023	Mediana wieku pacjentów wynosiła 50 lat (zakres 22-73). 39 pacjentów miało nowotwory hematologiczne, w tym AML (n=14), ALL (n=11) i NHL (n=8). 7 (16%) pacjentów sklasyfikowano jako osoby z wysokim/bardzo wysokim DRI. Mediana wskaźnika chorób towarzyszących HCT (HCT-CI) wynosiła 4 (zakres 0-7). Dawcy byli w większości haploidentyczni (n=32), MSD (n=8), MUD (n=1), MMSD (n=1) i MMUD (n=1). Komórki macierzyste krwi obwodowej (PBSC) wykorzystano u 28 (65%)	Dodanie budesonidu do schematu profilaktyki GVHD opartego na PTCy (PTCy-TMB) jest możliwe (<i>feasible</i>) i wydaje się być skuteczne w zapobieganiu ciężkiej aGVHD przewodu pokarmowego, bez

Autor, rok	Wyniki	Wnioski autorów
	<p>pacjentów. 30 (70%) pacjentów otrzymało schematy kondycjonowanie o ograniczonej intensywności (RIC).</p> <p>Mediana czasu obserwacji wynosiła 407 dni (zakres 91-996 dni).</p> <p>W dniu 100. skumulowana częstość występowania aGVHD stopnia 2. wynosiła 7% (95% CI: 1,8; 17,2), u żadnego nie rozwinęła się aGVHD stopnia 3-4. 1 pacjent miał ciężką przewlekłą GVHD (zarostowe zapalenie oskrzelików) z CI po 2 latach wynoszącym 3,2% (95% CI: 0; 14,0).</p> <p>Częstość stosowania jakichkolwiek ogólnoustrojowych steroidów w D+100 i D+180 wynosiła odpowiednio 30,2% (95% CI: 17,4; 44,1) i 44,8% (95% CI 28,9-59,5). Wśród pacjentów, którzy byli leczeni z powodu aGVHD, mediana skumulowanej ogólnoustrojowej ekspozycji na steroidy (w ekwiwalentach prednizonu) wynosiła 1 318 mg (IQR: 623-3 775) w D+100 i 1 325 mg (IQR: 525-1 640) w D+180, z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 40 dni (IQR: 25-110).</p> <p>Wyniki po 1 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS: 79,6% (95% CI: 61,4; 89,9), - PFS: 69,8% (95% CI: 51,6; 82,3), - GRFS: 66,6% (95% CI: 48,4; 79,8), - nawrót: 15,3% (95% CI: 6,2; 28,2), - NRM: 14,9% (95% CI: 5,3; 29,1). <p>Roczna CI nowo zdiagnozowanej/nasilającej się hiperglikemii i zespołu Cushinga wynosiła odpowiednio 18,2% (95% CI: 7,9; 31,9) i 5,0% (95% CI: 0,9; 14,2). 3 (7%) pacjentów wymagało leczenia insuliną.</p> <p>Mediana bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) w dniach 30., 90. i 180. wynosiła odpowiednio 200/mcL, 300/mcL i 500/mcL, bez różnic w medianie ALC przy D+180 u pacjentów z GVHD i bez GVHD. Mediana liczby komórek CD3+, CD3 +/CD4+, CD3 +/CD8+, CD19+ i CD56+ po 1., 3., 6. miesiącach po przeszczepieniu wynosiła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - D+30: 63/mcL, 18/mcL, 34/mcL, 1/mcL, 87/mcL; - D+90: 111/mcL, 64/mcL, 34/mcL, 9/mcL, 216/mcL; - D+180: 269/mcL, 78/mcL, 126/mcL, 7/mcL, 7/mcL, 189/mcL. <p>Od października 2022 r. pacjenci byli rutynowo badani pod kątem markerów Reg3α i ST2 (wartość wyjściowa i ponowne badanie, jeśli wystąpiły jakiegokolwiek oznaki/objawy aGVHD). Wśród 18 badanych pacjentów na początku badania, mediana (zakres) Reg3α i ST2 na początku badania wynosiła odpowiednio 28 ng / ml (16-90) i 23 308 pg / ml (4 678-56 226). U 3 pacjentów niskiego ryzyka rozwinęła się aGVHD stopnia 1. (n=2) i aGVHD stopnia 2. (n=1).</p> <p>U 14 pacjentów z oznakami/objawami żołądkowo-jelitowymi po przeszczepie mediana Reg3α i ST2 wynosiła odpowiednio 78 ng / ml (16-837) i 34 904 pg / ml (13 329-160 000). U 1 pacjenta z algorytmem wysokiego ryzyka aGVHD rozwinęła się aGVHD stopnia 2.</p>	<p>negatywnego wpływu na wyniki przeszczepu i rekonstrukcji immunologicznej.</p>
<p>Kontigm 2023</p>	<p>Mediana wieku pacjentów wynosiła 54 lata (zakres 25-72 lata). 29 pacjentów miało nowotwory hematologiczne, 8 (25%) pacjentów sklasyfikowano jako osoby z wysokim/bardzo wysokim DRI. Dawcy byli haploidentyczni (n=23), MSD (n=7), MUD (n=1) i MMUD (n=1). PBSC wykorzystano u 22 (69%) pacjentów, 25 (78%) pacjentów otrzymało schematy RIC.</p> <p>Mediana czasu obserwacji wynosiła 252 dni (zakres 30-702 dni).</p> <p>Skumulowana częstość występowania (ang. <i>cumulative incidence</i>, CI) ostrej GVHD (aGVHD) wszystkich stopni wynosiła 13,6% (95% CI: 4,3; 28,3) z 7,5% (95% CI 1,3-21,1) aGVHD stopnia 2-4 i 0% stopnia 3-4. Nie stwierdzono przypadków GI aGVHD stopnia 2-4, ale stopień 1 stwierdzono u 3 pacjentów (2 w górnym i 1 w dolnym odcinku przewodu pokarmowego). Jeden pacjent miał przewlekłą GVHD (cGVHD) (zarostowe zapalenie oskrzelików) z CI po 2 latach wynoszącą 5,1% (95% CI: 0,3; 20,7).</p> <p>Częstość stosowania ogólnoustrojowych steroidów w D+100 i D+180 wynosiła odpowiednio 17,2% (95% CI: 6,2; 32,7) i 25,4% (95% CI: 11,1; 42,5). Mediana skumulowanej ogólnoustrojowej ekspozycji na steroidy (w ekwiwalentach prednizonu) w leczeniu GVHD wynosiła 346 mg (IQR: 195-736) i 478 mg (IQR: 250-1400) odpowiednio w D+100 i D+180, przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 29 dni (IQR: 16-36) – Ryc. 1. Żaden z pacjentów nie otrzymywał więcej niż 1 mg/kg mc./dobę steroidów o działaniu ogólnoustrojowym.</p>	<p>Dodanie budesonidu do profilaktyki GVHD opartej na PTCy (Cy-TMB) jest możliwe i wydaje się być skuteczne w zapobieganiu ciężkiej GVHD przewodu pokarmowego, bez negatywnego wpływu na wyniki przeszczepu.</p>

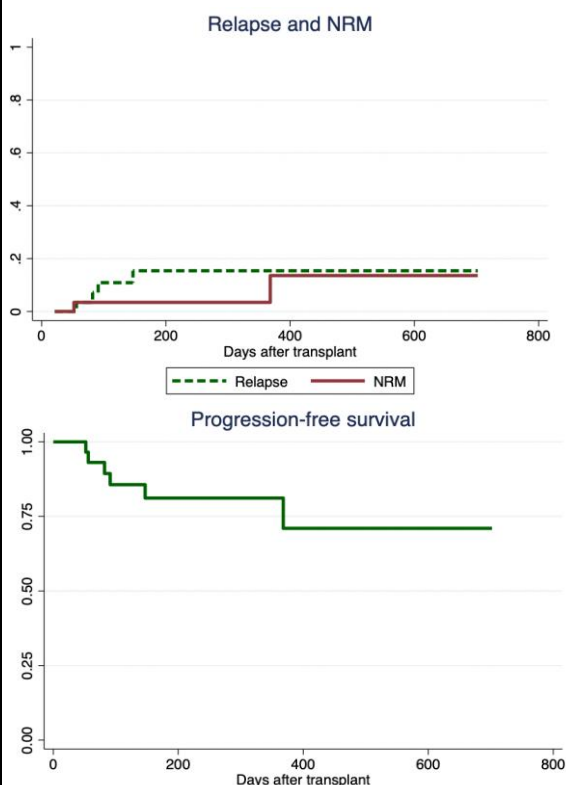


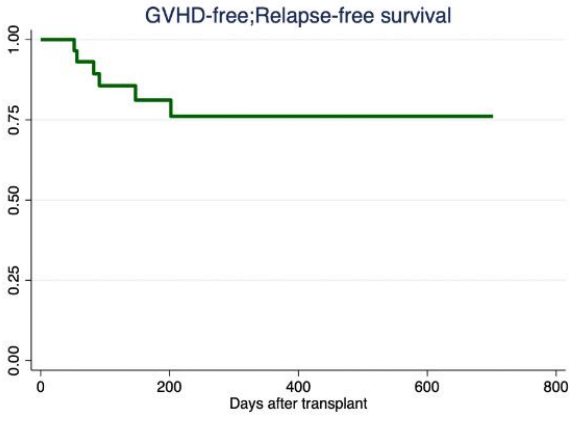
Ryc. 1. Stosowane dawki steroidów

Wyniki po 1 roku (ryc. poniżej):

- OS: 88,9% (95% CI: 68,9; 96,3)
- PFS: 81,2% (95% CI: 60,2; 91,8),
- GRFS: 76,1% (95% CI: 53,7; 88,6),
- nawrót: 15,4% (95% CI: 4,8; 31,7),
- NRM: i 13,6% (95% CI: 1,6; 37,9).

Ci nowo zdiagnozowanej/nasilającej się hiperglikemii i zespołu Cushinga po 1 roku wynosiły odpowiednio 31,2% (95% CI: 14,9; 50,1) i 8,2% (95% CI: 1,3; 20,5). 3 (10%) pacjentów wymagało leczenia insuliną.



Autor, rok	Wyniki	Wnioski autorów
	 <p>Ryc. 2. Wyniki w zakresie nawrotu, NRM, PFS, GFRS</p>	

aGVHD (*acute graft-versus-host disease*) – ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; ALC (*absolute lymphocyte count*) – bezwzględna liczba limfocytów; ALL (*acute lymphoblastic leukemia*) – ostra białaczka limfoblastyczna; AML (*acute myelogenous leukemia*) – ostra białaczka szpikowa; CI (*cumulative incidence*) – skumulowana częstość występowania; DRI (*disease risk index*) – wskaźnik ryzyka choroby; GFRS (GVHD-free/relapse-free survival) – przeżycie wolne od GVHD/nawrotu; HCT (*hematopoietic stem cell transplant*) – przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*) – wskaźnik chorób towarzyszących HCT; MMSD (*mismatched sibling donor*) – niedopasowany dawca z rodzeństwa; MMUD (*mismatched unrelated donor*) – niedopasowany dawca niespokrewniony; MSD (*matched sibling donor*) – dopasowany dawca z rodzeństwa; MUD (*matched unrelated donor*) – dopasowany dawca niespokrewniony; NHL (*non-Hodgkin-lumphoma*) – złośliwy chłoniak nieziarniczny; NRM (*non-relapse mortality*) – śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby; OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite; PBSC (*peripheral blood stem cells*) – komórki macierzyste krwi obwodowej; PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji; PTCy (*post-transplant cyclophosphamide*) – cyklofosfamid potransplantacyjny; RIC (*reduced-intensity conditioning*) – kondycjonowanie o ograniczonej intensywności,

4.2. Podsumowanie

Do przeglądu włączono trzy abstrakty konferencyjne – jeden przedstawiający wyniki leczenia budesonidem w monoterapii 66 pacjentów z GVHD przewodu pokarmowego stopnia 2. – Cook 2024 – oraz dwa prezentujące wyniki w zakresie stosowania budesonidu w ramach profilaktyki GVHD (w tym GVHD przewodu pokarmowego) – Vittayawacharin 2023 i Kongtim 2023.

Dostępne wyniki wskazują, że u pacjentów po HCT, u których pomimo stosowania profilaktyki GVHD opartej na cyklofosfamidzie (PTCy) rozwinęło się GVHD przewodu pokarmowego stopnia 2., stosowanie budesonidu pozwala uzyskać dobrą odpowiedź na leczenie bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia ogólnoustrojowego.

Wyniki dotyczące stosowania budesonidu 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 budesonidu w analizowanej jednostce chorobowej.

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

5. Źródła

Badania pierwotne

- Cook 2024 Melinda Cook, Grashma Vadakkal, Ms. Stephanie Chinapen, Miguel-Angel Perales, Roni Tamari, Esperanza B. Papadopoulos, Boglarka Gyurkocza, Brian C. Shaffer, Doris M. Ponce, Andrew Lin, Budesonide Use for Grade 2 Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease after Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis. *Transplantation and Cellular Therapy*, Volume 30, Issue 2, Supplement, 2024, Pages S268-S269, <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.12.359>
- Kongtim 2023 Kongtim P, Vittayawacharin P, Jeyakumar D, Lee BJ, Doh J, Griffin S, Van Etten RA, Ciurea S. Budesonide Added to Ptcy, Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil for Prevention of GI Gvhd in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy. Conference: 2023 Tandem Meetings of ASTCT and CIBMTR. Orlando United States. 29(2 Supplement) (pp S259-S260), 2023. Date of Publication: February 2023.*
- Vittayawacharin 2023 Vittayawacharin P, Jeyakumar D, Lee BJ, Doh J, Griffin S, Van Etten RA, Kongtim P, Ciurea S. Budesonide Added to Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil for Prevention of Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 2192. Date of Publication: November 2023, doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-190530>

Rekomendacje kliniczne

- CTTC 2024 Kim, D.D.H.; Popradi, G.; Lepic, K.; Paulson, K.; Allan, D.; Nampoothiri, R.V.; Lachance, S.; Deotare, U.; White, J.; Elemary, M.; et al. Cell Therapy Transplant Canada (CTTC) Consensus-Based Guideline 2024 for Management and Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease and Future Directions for Development. *Curr. Oncol.* 2024, 31, 1426-1444. <https://doi.org/10.3390/curroncol31030108>
- NCCN 2023 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hematopoietic Cell Transplantation (HCT). Version 3.2023 – October, 2023. <https://www.nccn.org/>

Pozostałe publikacje

- Raport nr OT.4221.7.2021 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.
- Raport nr AOTM-OT-434-13/2012 Budesonid w leczeniu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Opracowanie dla Rady Przejrzystości, czerwiec 2012

6. Załączniki

6.1. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Tabela 4. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości dotyczące wnioskowanej technologii we wskazaniu: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
Opinia Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021r. ³	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną budesonidum we wskazaniu pozarejestrycyjnym: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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 budezonid 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 pozarejestrycyjnym. 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. Wyniki tej publikacji wskazują na skuteczność budezonidu w analizowanej jednostce chorobowej. Europejskie towarzystwo EBMT z 2020 roku rekomenduje stosowanie budezonidu we wskazaniu: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; podobne stanowisko przyjął również NCCN w 2021 r.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2018 z dnia 20 grudnia 2018r. ⁴	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną budesonidum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego tematu, tj. zastosowania budezonidu w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) oraz w mikroskopowym zapaleniu jelita grubego.</p> <p>W trakcie przeszukiwania nie zidentyfikowano publikacji (bardziej aktualnych niż te zawarte w raporcie nr AOTMIT-BOR-434-18/2015) opisujących przeglądy systematyczne, badania kliniczne lub obserwacyjne, czy też serie lub opisy pojedynczych przypadków dotyczących ocenianej technologii medycznej. Nie zidentyfikowano też żadnych raportów HTA czy rekomendacji klinicznych na zadany temat.</p> <p>Zgodnie z wynikami badań retrospektywnych i opiniami ekspertów wskazanym w analizie nr AOTMIT-BOR-434-18/2015 oraz dostępnymi rekomendacjami leczenie immunosupresyjne jelitowej postaci GVHD należy rozpoczynać od podania budezonidu. Nie udowodniono wprawdzie skuteczności leku w ostrej postaci jelitowej GVHD w jedynym prospektywnym RCT z placebo, ale badanie to przerwano z powodu zbyt powolnej rekrutacji kolejnych pacjentów (Schmelz 2014). Skuteczność leku w przewlekłej postaci GVHD opisano w serii przypadków. Obecnie w GVHD nie ma skutecznej alternatywy dla budezonidu, o udokumentowanej skuteczności klinicznej.</p> <p>Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii, nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych, wymagających stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego.</p> <p>(...)</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2016 z dnia 1 lutego 2016r. ⁵	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w zakresie leku Cortiment (budesonidum) we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; mikroskopowe zapalenie jelit.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zgodnie z wynikami badań retrospektywnych i opiniami ekspertów oraz dostępnymi rekomendacjami, leczenie immunosupresyjne jelitowej postaci GVHD należy rozpoczynać od podania budezonidu. Nie udowodniono wprawdzie skuteczności leku w ostrej postaci jelitowej GVHD w jedynym prospektywnym RCT z placebo, ale badanie to przerwano z powodu zbyt powolnej rekrutacji kolejnych pacjentów (Schmelz 2014). Skuteczność leku w przewlekłej postaci GVHD opisano w serii przypadków. Obecnie w GVHD nie ma skutecznej alternatywy dla budezonidu, o udokumentowanej skuteczności klinicznej.</p> <p>Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii, nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych, wymagających stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego.</p> <p>(...)</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 260/2015	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leku ENTOCORT (budesonidum) kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3mg, 100 kaps., kod EAN 5909990430314 we wskazaniach:</p>

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_26_160_21062021_o_77_budesonidum_off_label_cykl_zacz.pdf (data dostępu: 29.04.2024 r.)

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_480_181220_opinia_333_budesonidum_off_label_cykl.pdf (data dostępu: 29.04.2024r.)

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/060/ORP/U_4_67_160201_opinia_53_budesonidum_off_label.pdf (data dostępu: 29.04.2024r.)

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
<p>z dnia 28 grudnia 2015r. ⁶</p>	<ul style="list-style-type: none"> • postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; • mikroskopowe zapalenie jelit. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów, a także dostępnymi w ograniczonej liczbie rekomendacjami oraz wynikami badań retrospektywnych leczenie immunosupresyjne w leczeniu jelitowej postaci GVHD rozpoczyna się od podania budesonidu. Doustny budesonid wymieniany jest w pierwszej linii leczenia ostrej GVHD. Nieabsorbowalne steroidy (budesonid) zalecane są do stosowania w żołądkowo-jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (doustnie w dawce 9 mg/dobę w jednej dziennej dawce). Stosowanie budesonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest terapią z wyboru. Jest jedyną metodą leczenia tej choroby, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach kontrolowanych.</p> <p>(...)</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 118/2014 z dnia 5 maja 2014r. ⁷</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających budesonid jako substancję czynną, w zakresie jej stosowania, dawkowania lub sposobu podawania we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Lek powinien być wydawany choremu za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejącej grupy limitowej (11.0, kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy – budesonid).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 318/2013 z dnia 25 listopada 2013 roku i wcześniejszych. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie. Wprawdzie brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych w tym, w szczególności, wyników randomizowanych badań klinicznych z aktywnymi komparatorami lub placebo, ale potwierdzone opiniami ekspertów doświadczenie kliniczne wskazuje na to, że jest to lek przynoszący korzyści w leczeniu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Stosowanie leku zalecają m.in. British Committee for Standards in Haematology oraz British Society for Blood and Marrow Transplantation. Ze względu na brak wyników kontrolowanych prób klinicznych, nie jest możliwa miarodajna ocena efektywności kosztowej interwencji, jednak zgodnie z opinią ekspertów jest to najtańsza i jednocześnie najskuteczniejsza technologia medyczna stosowana w Polsce w leczeniu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Lek jest dostępny za odpłatnością ryczałtową w innych wskazaniach w ramach grupy limitowej: 11.0, kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy – budesonid).</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2013 z dnia 25 listopada 2013r. ⁸</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających budesonid jako substancję czynną, w zakresie jej stosowania, dawkowania lub sposobu podawania we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opiniach nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 oraz nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematologicznych określonych w załącznikach do pism o sygnaturach odpowiednio MZ-PL-460-14444-21/GB/12 oraz MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów cytowanymi w opracowaniach AOTM (AOTM-OT434-14/2012 oraz AOTM—OT-434-31/2013), a także dostępnymi w ograniczonej liczbie rekomendacjami oraz wynikami badań retrospektywnych leczenie immunosupresyjne w leczeniu jelitowej postaci GVHD rozpoczyna się od podania budesonidu i nie ma skutecznej alternatywy dla takiego postępowania, o udokumentowanej skuteczności klinicznej. Nie pojawiły się żadne nowe lub dodatkowe dowody, które mogłyby wpłynąć na poprzednie i obecną opinię Rady Przejrzystości w tym zakresie.</p> <p>Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych wymagających stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 ⁹</p>	<p><i>[Wydano zbiorczą, pozytywną opinię dla wszystkich leków z wykazu, w tym dla budesonidu we wskazaniu postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi]</i></p> <p>Rada nie była w stanie szczegółowo ustosunkować się odrębnie do każdej z 27 pozycji wymienionych w załączonych poniżej tabelach, ze względu na konieczność rozpatrzenia tematów w bardzo krótkim czasie (14 dni od daty wpłynięcia zlecenia) oraz konieczności rozpatrzenia innych tematów. Rada zwraca uwagę na to, że art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w ust. 2 mówi o tym, że Rada Przejrzystości wydaje opinię w terminie 14 dni, biorąc pod uwagę w szczególności istotność stanu klinicznego, w którym ma być stosowany lek. W ustępie tym mowa jest zatem o leku, a nie o wielu lekach stosowanych w różnych jednostkach chorobowych. Zwracamy uwagę na to, że stanowisko wszystkich ekspertów klinicznych w zakresie</p>

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/167/ORP/U_39_409_151228_opinia_260_Entocort_off_label.pdf (data dostępu: 29.04.2024r.)

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/095/ORP/U_16_254_140428_opinia_118_budesonidum_off_label_art_40.pdf (data dostępu: 29.04.2024r.)

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_36_555_131125_opinia_318_budesonid_dalsza_ref.pdf (data dostępu: 29.04.2024r.)

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2012_RP/Protokol_RP_14_2012.pdf (data dostępu: 29.04.2024r.)

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
	wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL omawianych 27 pozycji było pozytywne. (...) <u>Uzasadnienie</u> Rada nie widzi podstaw do kwestionowania opinii ekspertów dotyczących stosowania i finansowania omawianych technologii lekowych we wskazaniach <i>off-label</i> .

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

Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 marca 2024 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid								
Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	100 szt.	05909990430314	329,40	349,16	371,71	371,71	ryczałt	3,56
11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego								
CortimentMMX, tabl. o przedl. uwalnianiu, 9 mg	30 szt.	05909991205966	361,80	383,51	407,01	407,01	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

6.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2024 r., data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 08.06.2021r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	graft vs host disease[MeSH Terms]	28 132
#2	graft vs host disease	31 039
#3	graft versus host disease	3 976
#4	(graft vs host disease) OR (graft versus host disease)	3 976
#5	((graft vs host disease[MeSH Terms]) OR ((graft vs host disease) OR (graft versus host disease)))	3 976
#6	budesonide[MeSH Terms]	5 157
#7	budesonide	7 469
#8	budesonid*	7 472
#9	budezonid*	11
#10	entocort	747
#11	(((((budesonide[MeSH Terms]) OR (budesonide)) OR (budesonid*)) OR (budezonid*)) OR (entocort))	7 474
#12	(((((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)))	48
#13	(((((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))) AND (2021/6/8:3000/12/12[pdat])	6

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2024 r., data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 08.06.2021r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp graft versus host reaction/	82 515
#2	graft versus host disease.af.	55 876
#3	graft vs host disease.af.	4 819
#4	1 or 2 or 3	88 204
#5	exp budesonide/	25 875
#6	budesonide.af.	29 097
#7	"budesonid*".af.	29 147
#8	"budezonid*".af.	19
#9	entocort.af.	422
#10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	29 152
#11	4 and 10	467
#12	limit 11 to dc=20210608-20240410	114

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2024 r., data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 08.06.2021r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Graft vs Host Disease] explode all trees	1013
#2	graft vs host disease	1688
#3	graft versus host disease	2652
#4	#2 or #3	2886
#5	#1 or #4	2893
#6	budesonide	5697
#7	budesonid*	5717
#8	budezonid*	8
#9	entocort	49
#10	#6 or #7 or #8 or #9	5723
#11	#5 and #10 with Cochrane Library publication date from Jun 2021 to Apr 2024	4

6.4. Diagram selekcji doniesień

