



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 finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.422.1.57.2024

(aneks do opracowania nr BP.4221.7.2022)

Data ukończenia: 28.11.2024 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 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 (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 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 (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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:** 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 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 (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHQ</b>	ang. <i>Children's Health Queensland</i>
<b>CI</b>	Przedział ufności ang. <i>confidence level</i>
<b>FNG WG</b>	ang. <i>Finnish National Guidelines Working Group</i>
<b>GTIN</b>	Globalny Numer Jednostki Handlowej
<b>IAP</b>	ang. <i>Indian Academy of Pediatrics</i>
<b>MD</b>	Średnia różnic, ang. <i>mean difference</i>
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPHMC</b>	ang. <i>Northern California Pediatric Hospital Medicine Consortium</i>
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>ORP</b>	Opinia Rady Przejrzystości
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RP</b>	Rada przejrzystości
<b>RR</b>	Ryzyko względne, ang. <i>Relative Risk</i>
<b>SMD</b>	Standaryzowana różnica średnich ang. <i>Standardized Mean Differences</i>
<b>TRIP</b>	ang. <i>Turning Research Into Practice</i>
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)
<b>V-RQOL</b>	ang. <i>the Voice-Related Quality of Life</i>
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	9
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	9
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	10
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	13
<b>5. Źródła.....</b>	<b>14</b>
<b>6. Załączniki.....</b>	<b>15</b>
6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	15
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	16
6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji.....	20

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT  
i znak pisma zlecającego

06.02.2024  
PLR2.4506.13.2023.2.JW

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Budesonidum – wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia

---

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)  
realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

Oceniana technologia medyczna:

- budesonidum
-

## **2. Przedmiot i historia zlecenia**

### **2.1. Korespondencja w sprawie**

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: BP.4221.7.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 9/2022 (z dnia 17 stycznia 2022 roku r.) w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną budesonidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w której Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną budesonidum we wskazaniu wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w rozdziale 6.1.

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.

### 3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 04.11.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku.

Przeszukano następujące źródła:

- Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (<https://antybiotyki.edu.pl/>);
- International Guidelines Library – IGL (<https://g-i-n.net/international-guidelines-library/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi; Polskie Towarzystwo Pediatryczne; Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej; British Association of Otolaryngologists; American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery; The Royal College of Paediatrics and Child Health; American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery; American Pediatric Society; Australian Society of Otolaryngology–Head and Neck Surgery; Australian Pediatric Society).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: wirusowe zapalenie krtani (viral laryngitis, laryngitis, croup).

W ramach powyższego wyszukiwania odnaleziono wytyczne organizacji europejskich przedstawionych w poniższych tabelach.

Tabela 1. Przegląd wytycznych dot. zastosowania budesonidu w wirusowym zapaleniu krtani u dzieci

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>FNG WG 2024</b> (Finlandia)</p>	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. <b>Rekomendacje:</b> <u>Zalecenia dla dzieci ze stwierdzonym zapaleniem krtani</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docelową ścieżką leczenia stwierdzonego zapalenia krtani u dzieci jest podanie pojedynczej doustnej dawki betametazonu (0,25-0,4 mg/kg/dzień, do maksymalnie 7 mg). Alternatywą dla omawianej substancji jest podanie deksametazonu w pojedynczej, doustnej dawce (0,15-0,6 mg/kg, do maksymalnie 8 mg).</li> <li>• Jeśli występuje taka potrzeba, można rozważyć podanie dziecku dodatkowo <b>budesonidu</b> w pojedynczej dawce wynoszącej 2 000 µg. Lek powinien zostać podany poprzez nebulizację.</li> <li>• Glikokortykosteroidy (w tym także <b>budesonid</b>) są skuteczne w zmniejszaniu dotkliwości objawów zapalenia krtani. <b>Budesonid</b> w nebulizowanej formie może okazać się dodatkowo skuteczny wśród dzieci, które już otrzymywały doustne kortykosteroidy.</li> </ul>
<p><b>NCPHMC 2023</b> (Ameryka Północna)</p>	<p><b>Metodologia:</b> konsensusem ekspertów. <b>Rekomendacje:</b> <u>Zalecenia w zakresie wirusowego zapalenia krtani wśród dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecenia odnoszą się do populacji dzieci między 6 m.ż. a 6 r.ż., u których stwierdzono obecność krup (wirusowe pogłośniowe zapalenie krtani).</li> <li>• Jedną z możliwych metod leczenia pozostają leki steroidowe (w tym także <b>budesonid</b>). Eksperci w ramach konsensusu zaznaczają, że obecnie brak jest jednoznacznych publikacji, które wskazywałyby na wyższość jednego leku nad innymi (w danej dawce lub schemacie). Preferowaną ścieżką podania jest droga doustna, z uwagi na nieinwazyjny charakter, co determinuje mniejszy stres dla dziecka. Mimo to możliwe jest także podanie leków dożylnie lub domięśniowo.</li> <li>• W odniesieniu do samego <b>budesonidu</b>, możliwe jest podanie pojedynczej dawki leku poprzez jego nebulizację. Dostępne dowody sugerują podobną skuteczność co deksametazon, lecz jest to droższa opcja leczenia zapalenia krtani. <b>Budesonid</b> należy postrzegać jako leczenie drugiej w linii.</li> <li>• Obecnie nie zaleca się wielokrotnego podawania dawek omawianych leków steroidowych.</li> <li>• <b>Budesonid</b> może zostać wzięty pod uwagę jako alternatywa dla deksametazonu w przypadku dzieci z wymiotami, ciężką niewydolnością oddechową lub w sytuacji odmowy rodziców na zastosowanie u ich dziecka steroidów ogólnoustrojowych.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schemat leczenia <b>budezonidu</b> obejmuje pojedynczą dawkę leku (docelowo 2 mg) podaną poprzez jego nebulizację. Zakres dawki budezonidu wynosi między 0,5 a 4 mg.</li> </ul>
<p><b>CHQ 2023</b> <b>(Australia)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> konsensusem ekspertów. <b>Rekomendacje:</b> <u>Zalecenia dla dzieci ze stwierdzonym krupem wirusowym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podanie <b>budezonidu</b> należy rozważyć w przypadku dzieci, u których nie jest możliwe podanie leków doustnych z uwagi na ciągłe wymioty.</li> <li><b>Budezonid</b> powinien być podany na drodze nebulizacji z tlenem, w dawce 2 mg.</li> <li>Eksperti wskazują także na prawdopodobne wystąpienie działania niepożądanego leku, w postaci podrażnienia skóry twarzy. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności obejmujące zasłonięcie oczu dziecka przed podaniem leku. Należy także przemyć jego twarz po zakończonej inhalacji.</li> </ul>
<p><b>IAP 2022</b> <b>(Indie)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> konsensus ekspertów. <b>Rekomendacje:</b> <u>Zalecenia dla dzieci ze stwierdzonym krupem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku dzieci, u których wykazano obecność krupu wirusowego o średniej ciężkości, docelowa ścieżka leczenia zakłada podanie doustnej dawki deksametazonu (w stosunku 0,6 mg/kg) lub nebulizowanej 2 mg dawki <b>budezonidu</b>. Omawiane dawki leków są takie same dla wszystkich grup wiekowych.</li> <li>Należy także zaznaczyć, że znacząca większość dzieci wymagać będzie pojedynczej dawki omawianych leków. Jednakże w ciężkich przypadkach krupu może wystąpić konieczność regularnych, powtarzalnych dawek przez okres kolejnych 48 godzin.</li> </ul>

W odnalezionych wytycznych podkreśla się fakt, że budezonid w jednorazowej dawce wynoszącej 2 mg może być podawany u dzieci, u których występuje pogłośniowe wirusowe zapalenie krtani (tzw. krup wirusowy). Docelowa ścieżka podania leku obejmuje jego nebulizację, w szczególności jeśli u dziecka występują wymioty, które uniemożliwiają podanie leków doustnie. Budezonid jest postrzegany także jako efektywna, choć droższa, alternatywa dla standardowo stosowanego deksametazonu.

W poprzednim opracowaniu (BP.4221.7.2022), nie odnaleziono żadnych informacji odnoszących się do zaleceń zastosowania budezonidu w leczeniu wirusowego zapalenia krtani wśród dzieci do 18 r.ż.



## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających budesonid w analizowanym wskazaniu.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.11.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto 01.2022 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu BP.4221.7.2022.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Dzieci ze zdiagnozowanym wirusowym zapaleniem krtani	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Budesonid	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, jednoramienne badania obserwacyjne, opisy przypadków	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
<b>Inne</b>	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

#### 4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (45 RCT) Arebesola 2023, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania kortykosteroidów (również z wyszczególnieniem budesonidu) u dzieci <18 r.ż. ze stwierdzonym wirusowym pogłośniowym zapaleniem krtani.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 2. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<b>Badania wtórne</b>			
<p><b>Arebesola 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Brak zewnętrznego źródła finansowania.  <u>Konflikt interesów:</u>            Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Cel badania:</b>            Ocena efektywności i bezpieczeństwa zastosowania glikokortykosteroidów w leczeniu wirusowego pogłośniowego zapalenia krtani, wśród dzieci &lt;18 r.ż.  <b>Typ badania:</b>            Przegląd systematyczny z metaanalizą 45 RCT.  <b>Populacja:</b>            Dzieci poniżej 18 r.ż. ze stwierdzonym wirusowym pogłośniowym zapaleniem krtani (N=5 888).            (W ramach metaanalizy uwzględniono także publikacje uwzględniające dzieci z wirusowym zapaleniem krtani).  <b>Interwencja:</b>            Do przeglądu systematycznego włączono publikacje, w ramach których w omawianej populacji pacjentów pediatrycznych zastosowano leczenie z wykorzystaniem co najmniej jednego leku z grupy kortykosteroidów, niezależnie od dawki. W ramach omawianego opracowania wtórnego wyszczególniono także dane odnoszące się do bezpieczeństwa i skuteczności stosowania budesonidu.  <b>Komparator:</b>            Komparatory stanowiły placebo lub inne leki z grupy kortykosteroidów.  <b>Okres czasu objęty wyszukiwaniem:</b>            do 4.03.2022 r.</p>	<p><b>Wyniki:</b>  <u>Efektywność budesonidu w zakresie zmiany wartości <i>Croup score</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku podania dziecku budesonidu (w porównaniu do placebo), autorzy wykazali, że po 2 godzinach od podania omawianego leku dochodzi do obniżenia wartości <i>croup score</i> o SMD=-1,01 [95%CI: (-1,71; -0,3)]. Wynik był istotny statystycznie.</li> <li>Po 6 godzinach od podania budesonidu, w porównaniu do placebo, dochodzi do obniżenia wartości <i>croup score</i> o SMD=-0,81 [95%CI: (-1,04; -0,58)]. Wynik był istotny statystycznie.</li> <li>Wykazano, że po 12 godzinach od podania budesonidu dziecku, dochodzi do obniżenia wartości <i>croup score</i> o SMD=-0,97 [95%CI: (-1,26; -0,68)]. Wynik był istotny statystycznie.</li> <li>Po 24 godzinach od podania budesonidu dziecku z krupem wirusowym, dochodzi do obniżenia wartości <i>croup score</i> o SMD=-1,40 [95%CI: (-1,88; -0,93)]. Wynik był istotny statystycznie.</li> <li>Podanie budesonidu dzieciom, w porównaniu do epinefryny, nie odznacza się istotną statystycznie zmianą wartości <i>croup score</i>, zarówno po 2, jak i po 12 oraz 24 godzinach od aplikacji leku – odpowiednio o SMD=0,26 [95%CI: (-0,22; 0,75)], SMD=0,02 [95%CI: (-0,47; 0,5)] oraz SMD=0,21 [95%CI: (-0,27; 0,7)]</li> <li>Zestawiając efektywność deksametazonu w porównaniu do budesonidu w zakresie zmiany wartości <i>croup score</i> po 6 oraz 12 godzinach od podania leku. Analiza wykazała przewagę deksametazonu nad budesonidem zarówno w przypadku zmiany wartości <i>croup</i></li> </ul>	<p>W ramach 1 z uwzględnionych publikacji pierwotnych wykazano, że wśród dzieci u których zastosowano budesonid w formie inhalacji, stwierdzono jeden przypadek pleśniawki w jamie ustnej (n/N=1/65; 1,5%). W przypadku innych badań nie wykazano żadnych działań nieporządných.</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>score po 6, jak i 12 godzinach – odpowiednio SMD=-0,36 [95%CI: (-0,79; -0,13] oraz SMD=-0,75 [95%CI: (-1,19; -0,3)] na korzyść deksametazonu.</p> <p><u>Efektywność budesonidu na czas spędzany pod opieką lekarską</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podanie dziecku, budesonidu (w porównaniu do placebo) determinowało istotne statystycznie obniżenie ryzyka ponownych wizyt lekarskich lub ponownego przyjęcia dziecka do szpitala, o 58% – RR=0,42 [95%CI: (0,19; 0,90)].</li> <li>• Wykazano, że aplikacja budesonidu determinuje istotne statystycznie obniżenie średniej liczby dni spędzonych w szpitalu o MD=-15,29 [95%CI: (-26,89; -3,69)].</li> <li>• W przypadku porównania budesonidu z deksametazonem nie wykazano istotnej statystycznie przewagi jednej substancji nad drugą w zakresie prawdopodobieństwa ponownych wizyt lekarskich lub ponownego przyjęcia dziecka do szpitala – RR=0,69 [95%CI: (0,4; 1,22)].</li> <li>• Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic między deksametazonem a budesonidem w zakresie średniej długości pobytu w szpitalu – MD= -0,51 [95%CI: (-1,28; 0,25)].</li> </ul> <p><u>Efektywność budesonidu na stan zdrowia dziecka po podaniu leku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podanie dzieciom budesonidu prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania poprawy stanu zdrowia w 6 godzinie od podania leku, o 66% – RR=1,66 [95%CI: (1,19; 2,32)].</li> <li>• Podanie dzieciom budesonidu prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania poprawy stanu zdrowia, w 12 godzinie po podaniu leku, o 41% – RR=1,41 [95%CI: (1,08;1,84)].</li> <li>• Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między deksametazonem a budesonidem w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania poprawy stanu zdrowia pacjenta.</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>w 6 godzinie po podaniu leku – RR= 1,12 [95%CI: (0,93; 1,34)].</p> <p><b>Wniosek autorów:</b></p> <p>Wyniki sugerują, że aplikacja u dzieci budesonidu, niezależnie od dawki, może prowadzić do obniżenia wartości <i>croup score</i>, odnoszącego się do ciężkości jego przebiegu. Omawiana substancja czynna może wpłynąć pozytywnie na prawdopodobieństwo uzyskania poprawy stanu zdrowia dziecka wraz z upływem czasu od jego podania. Autorzy wykazali także, że podanie dzieciom budesonidu może także obniżyć prawdopodobieństwo ponownych wizyt u lekarza oraz może także doprowadzić do obniżenia średniej liczby dni spędzonych w szpitalu.</p>	

### 4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Odnaleziono wyłącznie jeden przegląd systematyczny Arebesola 2023, odnoszący się do skuteczności oraz bezpieczeństwa podawania budesonidu pacjentom pediatrycznym ze stwierdzonym wirusowym pogłośniowym zapaleniem krtani. W ramach publikacji uwzględniono również dzieci ze stwierdzonym wirusowym zapaleniem krtani. Uwzględnione w analizie punkty końcowe koncentrowały się w głównej mierze na zmianie wyniku *croup score*, czasie spędzonym przez dziecko pod opieką lekarską oraz ogólnej poprawie stanu zdrowia dziecka po określonym czasie od podania leku. W ramach analiz dowodów pierwotnych nie odniesiono się do kwestii docelowej dawki jaką należałoby zastosować u dziecka.

W przypadku zastosowania u dzieci z krupem wirusowym budesonidu wykazano, że lek ten może prowadzić do obniżenia wartości *the croup score*. Analiza statystyczna wykazała, że w porównaniu do placebo, wartość omawianego wskaźnika może spadać średnio o: SMD=-1,01 [95%CI: (-1,71; -0,3)] po 2 godzinach, SMD=-0,81 [95%CI: (-1,04; -0,58)] po 6 godzinach, SMD=-0,97 [95%CI: (-1,26; -0,68)] po 12 godzinach oraz SMD=-1,40 [95%CI: (-1,88; -0,93)] po 24 godzinach od podania budesonidu. Wyniki te okazały się być istotne statystycznie. Analiza autorów publikacji wykazała także, że zastosowanie budesonidu może mieć pozytywny wpływ na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia potrzeby ponownych wizyt u lekarza bądź przyjęcia do szpitala, obniżając je o 58%—RR=0,42 [95%CI: (0,19; 0,90)]. Leczenie budesonidem może także doprowadzić do istotnego statystycznie obniżenia średniej liczby dni spędzonych w szpitalu – MD= -15,29 [95%CI: (-26,89; -3,69)]. Omawiana substancja czynna ma także wysoki potencjał w istotnym statystycznie zwiększaniu prawdopodobieństwa poprawy stanu zdrowia dziecka zarówno po 6 jak i 12 godzinach od aplikacji leku. W odniesieniu do bezpieczeństwa z kolei, w 1 badaniu pierwotnym stwierdzono pojedynczy przypadek pleśniawki w jamie ustnej. W pozostałych badaniach i porównaniach z kolei nie stwierdzono żadnych działań nieporządných.

W raporcie AOTM-BP-4221-7/2022 odnaleziono jedno badanie randomizowane odnoszące się swoim zakresem do efektywności zastosowania budesonidu wśród dzieci z wirusowym zapaleniem krtani (Huang 2020). Warto także podkreślić, że omawiane badanie zostało także uwzględnione w ramach przedstawionej w raporcie metaanalizy. W ramach analizy efektów terapeutycznych budesonidu, w porównaniu do deksametazonu, wykazano przewagę interwencji nad komparatorem (97,8% vs 82,6%, p <0,05). Zastosowanie inhalacji budesonidem doprowadziło także do skrócenia czasu występowania objawów zapalenia krtani (m.in. chrypki, kaszlu krtaniowego, świszczącego oddechu), co prowadziło do poprawy stanu zdrowia pacjenta. Ponadto wykazano, że po podaniu leku jakość życia pacjentów (mierzona przy użyciu skali *The Voice-Related Quality of Life*, V-RQOL), uległa poprawie. Biorąc pod uwagę, że w obecnym raporcie brakuje danych odnoszących się do tych punktów końcowych, poprzednie opracowanie stanowi aktualny zbiór informacji tym zakresie.

## 5. Źródła

<b>Badania pierwotne i wtórne</b>	
Arebesola 2023	Arebesola A., Tam C.M., Kothari A. et al. (2023). Glucocorticoids for croup in children (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 1: CD001955
<b>Rekomendacje</b>	
FNG WG 2024	Backman K., Helminen M., Kelalainen E. et al. (2024). Working group summary of the 2023 full update of the Finnish national guidelines for paediatric lower respiratory tract infections. Pozyskano z: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.17481">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.17481</a> , dostęp z 04.11.2024
NCPHMC 2023	Northern California Pediatric Hospital Medicine Consortium (2023). Consensus Guidelines for Management of Croup: Northern California Pediatric Hospital Medicine Consortium. Pozyskano z: <a href="https://medconnection.ucsfbenioffchildrens.org/croup-guidelines">https://medconnection.ucsfbenioffchildrens.org/croup-guidelines</a> , dostęp z 04.11.2024
CHQ 2023	Children's Health Queensland (2023). Croup – Emergency management in children. Pozyskano z: <a href="https://www.childrens.health.qld.gov.au/for-health-professionals/queensland-paediatric-emergency-care-qpec/queensland-paediatric-clinical-guidelines/croup">https://www.childrens.health.qld.gov.au/for-health-professionals/queensland-paediatric-emergency-care-qpec/queensland-paediatric-clinical-guidelines/croup</a> , dostęp z 04.11.2024
IAP 2022	Thangavelu S., Borah P.P., Chandane P. et al. (2022). Standard treatment guidelines 2022: Croup in Children. Pozyskano z: <a href="https://iapindia.org/pdf/Ch-010-croup-in-children.pdf">https://iapindia.org/pdf/Ch-010-croup-in-children.pdf</a> , dostęp z 04.11.2024
<b>Pozostałe publikacje</b>	
BP.4221.7.2022	Budesonidum we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia
ORP 9/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2022 z dnia 17 stycznia 2022 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

## 6. Załączniki

### 6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306144	45,25	47,96	58,10	58,05	ryczałt	3,25
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991306151	65,55	69,48	81,76	81,59	30%	24,65
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283629	52,26	55,39	66,26	66,11	ryczałt	3,35
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283650	45,25	47,96	58,10	58,05	ryczałt	3,25
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	05909991283698	65,45	69,38	81,66	81,59	30%	24,55
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. (zestaw startowy)	05909990337354	42,01	44,53	51,96	30,50	30%	30,61
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. (zestaw startowy)	05909990337323	63,23	67,02	77,81	61,00	30%	35,11
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337286	51,84	54,95	65,74	61,00	30%	23,04
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223793	39,34	41,71	49,95	36,60	30%	24,33
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	05909991204082	19,68	20,85	26,28	18,30	30%	13,47
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inh.	120 szt.	05909991223809	76,81	81,42	93,30	73,20	30%	42,06
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	05909991203986	39,34	41,71	49,95	36,60	30%	24,33
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	05909990335169	51,84	54,95	65,74	61,00	30%	23,04
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	05909990335176	51,84	54,95	65,74	61,00	30%	23,04
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do	20 poj. 2 ml	05906414002522	45,36	48,08	58,22	58,05	ryczałt	3,37

	nebulizacji, 0,25 mg/ml								
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj. 2 ml	05906414002539	65,88	69,83	82,11	81,59	30%	25,00
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 szt.	05909991107925	52,11	55,24	66,11	66,11	ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005696	45,20	47,91	58,05	58,05	ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	05909991005733	65,39	69,31	81,59	81,59	30%	24,48
Budesonidum	Nebulin, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj. po 2 ml	05909991521332	45,20	47,91	58,05	58,05	ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebulin, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj. po 2 ml	05909991521349	65,32	69,24	81,52	81,52	30%	24,46
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445615	52,22	55,35	66,22	66,11	ryczałt	3,31
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445714	45,25	47,96	58,10	58,05	ryczałt	3,25
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991233099	64,75	68,63	80,91	80,91	30%	24,27
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909991269784	64,75	68,63	80,91	80,91	30%	24,27
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445813	65,39	69,31	81,59	81,59	30%	24,48
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	05909990677313	31,86	33,77	41,20	30,50	30%	19,85
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	05909990677412	31,86	33,77	41,20	30,50	30%	19,85

## 6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 4.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	Search: #7 AND #14 AND #23 Filters: from 2022 - 2024	3
#24	Search: #7 AND #14 AND #23	67
#23	Search: #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	3 910 615
#22	Search: Youth*[Title/Abstract]	115 600
#21	Search: Teen*[Title/Abstract]	38 049
#20	Search: Teenager*[Title/Abstract]	18 302



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search: adolescen*[Title/Abstract]	404 838
#18	Search: adolescent[MeSH Terms]	2 282 603
#17	Search: kids[Title/Abstract]	9 127
#16	Search: children*[Title/Abstract]	1 339 866
#15	Search: children[MeSH Terms]	2 232 948
#14	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	7 624
#13	Search: Tarpeyo[Title/Abstract]	4
#12	Search: Horacort[Title/Abstract]	3
#11	Search: Rhinocort[Title/Abstract]	53
#10	Search: Pulmicort[Title/Abstract]	183
#9	Search: budesonide[Title/Abstract]	6 578
#8	Search: budesonide[MeSH Terms]	5 233
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6235
#6	Search: viral laryngitis[Title/Abstract]	12
#5	Search: Croup[Title/Abstract]	2021
#4	Search: Laryngitis[Title/Abstract]	2324
#3	Search: croup[MeSH Terms]	1254
#2	Search: Laryngitis[MeSH Terms]	4 165
#1	Search: viral laryngitis[MeSH Terms]	438

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 5.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp virus laryngitis/	5 328
2	exp laryngitis/	6 332
3	exp croup/	2 082
4	Laryngitis.ab,kw,ti.	2 146
5	Croup.ab,kw,ti.	1 900

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
6	viral laryngitis.ab,kw,ti.	12
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	12 721
8	exp budesonide/	26 276
9	budesonide.ab,kw,ti.	11 209
10	Pulmicort.ab,kw,ti.	292
11	Rhinocort.ab,kw,ti.	73
12	Horacort.ab,kw,ti.	4
13	Tarpeyo.ab,kw,ti.	7
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	27 982
15	exp child/	2 870 682
16	"children*".ab,kw,ti.	1 584 840
17	kids.ab,kw,ti.	13 074
18	exp adolescent/	1 732 777
19	"adolescen*".ab,kw,ti.	488 859
20	"Teenager*".ab,kw,ti.	24 394
21	"Teen*".ab,kw,ti.	49 935
22	"Youth*".ab,kw,ti.	132 125
23	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	4075676
24	7 and 14 and 23	169
25	limit 24 to yr="2022 - 2024"	10

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 4.11.2024 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Laryngitis] explode all trees	151
#2	(croup):ti,ab,kw	254
#3	("laryngitis"):ti,ab,kw	283
#4	(Croup):ti,ab,kw	254
#5	(viral laryngitis):ti,ab,kw	29

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	514
#7	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	2293
#8	(budesonide):ti,ab,kw	5614
#9	(Pulmicort):ti,ab,kw	279
#10	(Rhinocort):ti,ab,kw	71
#11	(Horacort):ti,ab,kw	3
#12	(Tarpeyo):ti,ab,kw	2
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	5658
#14	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	83242
#15	(children*):ti,ab,kw	138295
#16	(kids):ti,ab,kw	1608
#17	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	138801
#18	(adolescen*):ti,ab,kw	177432
#19	(Teenager*):ti,ab,kw	1338
#20	(Teen*):ti,ab,kw	3709
#21	(Youth*):ti,ab,kw	11170
#22	#14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	1258421
#23	#6 AND #13 AND #22	33
#24	#6 AND #13 AND #22 with Cochrane Library publication date from Jan 2022 to Nov 2024, in Cochrane Reviews and Trials	4

### 6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

