



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Budezonid

**w przypadkach inne niż ujęte
w Charakterystyce Produktu Leczniczego
tj. stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji
dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków
publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTM-OT-434-33/2014

Data ukończenia: 09.01.2015 r.

Wykaz skrótów

AAFP - (ang. *American Academy of Family Physicians*)
ACPG - (ang. *Alberta Clinical Practice Guideline*)
Agencja/AOTM/AOTMIT - Agencja Oceny Technologii Medycznych / Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC - (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*), system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
CADTH - (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)
CAHTA - (ang. *Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare*)
CCHMC - (ang. *Cincinnati Children's Hospital Medical Centre*)
CD - cena detaliczna
ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMCC - (ang. *chronic mucocutaneous candidiasis*) przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa
CPS - (ang. *Canadian Paediatric Society*)
CZN - cena zbytu netto
EAN - (ang. *European Article Number*)
GKS - glikokortykosteroidy
HAS - (franc. *Haute Autorité de Santé*)
HTA - (ang. *Health Technology Assessment*)
Lek - produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
Limit - wysokość limitu finansowania
MTC - (ang. *mixed treatment comparison*)
MZ - Ministerstwo Zdrowia
NFZ DGL - Narodowy Fundusz Zdrowia Departament Gospodarki Lekami
NICE - (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*)
NPOA - Narodowy Program Ochrony Antybiotyków
NSW - (ang. *New South Wales*)
ORP - Opinia Rady Przejrzystości
PBAC - (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
PO - poziom odpłatności
PTAC - (ang. *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*)
PZO - przewlekłe zapalenie oskrzeli
RCT - Randomizowane badanie kliniczne
RP - Rada Przejrzystości
RR - (ang. *risk ratio*)
RSV - (ang. *Respiratory Syncytial Virus*)
RTG - zdjęcie rentgenowskie
SIGN - (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)
SMC - (ang. *Scottish Medical Consortium*)
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ - urzędowa cena zbytu
Ustawa o świadczeniach - Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Wytyczne - „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	6
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	8
2.2.1. Interwencja oceniana	8
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	8
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
2.2.2. Komparatory	10
2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	10
2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	10
2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	10
2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	10
2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	10
2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	11
2.2.3. Liczebność populacji	11
3. Opinie ekspertów	11
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	11
4.1. Rekomendacje kliniczne	11
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	13
5. Finansowanie ze środków publicznych	13
6. Wskazanie dowodów naukowych	16
6.1. Analiza kliniczna.....	16
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	16
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	16
7. Podsumowanie	22
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	22
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	23
8. Załączniki	24
8.1. Strategie wyszukiwania publikacji budezonid we wskazaniu pozarejestracyjnym: stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia – w przypadkach inne niż określone w ChPL.....	24
8.2. Diagram metodologii włączania badań budezonid we wskazaniu pozarejestracyjnym: stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia – w przypadkach inne niż określone w ChPL.....	25
8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy.....	25
9. Piśmiennictwo	28

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2014-12-19
MZ-PLA-4610-474/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki stosowane w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271. z późn. zm.), dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

budezonid we wskazaniu: stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia – w przypadkach inne niż określone w ChPL.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną budezonid, stanowiące przedmiot niejszego zlecenia zestawiono w tabeli 1 (poniżej):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających budezonid na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 19 grudnia 2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw.	5909991033248
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (z ustn kiem)	5909990335169
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312
Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354
Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323
Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	5909990677313
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	5909990677412
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustn k.)	5909990335183
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia – w przypadkach inne niż określone w ChPL

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

Tabela 2. Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224	Meda Pharma GmbH & Co. KG
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw.	5909991033248	
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustn kiem)	5909990335169	Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176	
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.)	5909990926213	Novartis Pharma GmbH
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.)	5909990926312	
Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354	Orion Corporation*
Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323	
Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286	
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw.	5909990677313	AstraZeneca AB
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw.	5909990677412	
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.)	5909990335183	Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190	

Źródło: URPL Wykaz, BIL APTEK*

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.12.2014 r. znak MZ-PLA-4610-474/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał Agencji zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy jednej substancji czynnej wymienionej w załączniku do ww. pisma: **budezonid, we wskazaniu stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia – w przypadkach inne niż określone w ChPL.**

Termin wydania opinii Rady Przejrzystości Minister Zdrowia wskazał na dzień **12 stycznia 2015 r.**

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

W zależności od czasu trwania choroby zapalenie oskrzeli dzielimy na ostre (<3 tyg.), podostre (3–8 tyg.) lub przewlekłe (>8 tyg.). Ostre zapalenie oskrzeli najczęściej jest spowodowane zakażeniem wirusowym. Zapalenie podostre może być wynikiem nadreaktywności oskrzeli po przebytych zakażeniach albo zakażeniem krztuścem, natomiast przewlekłe zapalenie jest wynikiem wpływu szkodliwych czynników środowiskowych, najczęściej palenia tytoniu.

Ostre zapalenie oskrzeli to ostre zakażenia układu oddechowego, przebiegające z kaszlem trwającym <3 tyg., któremu towarzyszą (bądź poprzedzają) symptomy ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. Jest rozpoznawane po wykluczeniu zapalenia płuc.

Przewlekłe zapalenie oskrzeli (PZO) charakteryzuje się występowaniem przewlekłego kaszlu (suchy lub ze skąpym odkrztuszaniem śluzowej wydzieliny), trwający co najmniej 3 mies. w roku, przez przynajmniej 2 kolejne lata, gdy wykluczono inne przyczyny przewlekłego kaszlu.

„W polskim nazewnictwie medycznym przyjęto się rezerwowanie określenia *bronchiolitis* (zapalenie oskrzelików) dla najcięższych przypadków u noworodków i najmłodszych niemowląt, natomiast chorobę o lżejszym przebiegu nazywa się obturacyjnym zapaleniem oskrzeli lub zapaleniem oskrzeli ze świszczącym oddechem.” W związku z powyższym w przebiegu poniższego opracowania analizowano zastosowanie budezonidu zarówno w obturacyjnych stanach zapalnych oskrzeli, jak również w zapaleniach oskrzelików (szczególnie w odniesieniu do opisu odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej oraz analizy klinicznej).

Źródła: Antczak 2011, raport AOTM-OT-434-23/2013, Strojny 2002, Szczeklik 2014, <http://pulmonologia.mp.pl/choroby/68742.zapalenie-oskrzeli> (data dostępu: 08.01.2015 r.)

Epidemiologia

Zachorowania na obturacyjne zapalenia oskrzeli są powszechne wśród niemowląt i małych dzieci, gdyż obejmują ok. 30 proc. wszystkich dzieci w tej grupie wieku. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w różnych badaniach:

- ok. 20% dzieci do 1 r.ż. przeszło co najmniej 1 epizod obturacji,
- 33,5% dzieci do 3 r.ż. oraz 48,5% do 6 r.ż. zachorowało na tę chorobę,
- nawroty są zjawiskiem częstym i są obserwowane u 30-90% dzieci.

Ostre zapalenie oskrzeli najczęściej występują u dzieci poniżej 2 r. ż., głównie jako *bronchiolitis*. Epidemiologia zapalenia oskrzelików wiąże się z rozpowszechnieniem zakażeń RSV, a także wirusami paragrypy, grypy, metapneumowirusami i rinowirusami. Do 2 r. ż. 90% dzieci jest zakażonych RSV, a połowa z nich ma objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych. Około 2-3% dzieci z *bronchiolitis* wymaga leczenia w szpitalu, a zakażenie to jest przyczyną ok. 17% hospitalizacji dzieci w wieku niemowlęcym. Drugi szczyt zachorowań przypada na wiek szkolny, pomiędzy 9 a 15 r. ż., kiedy na zapalenie oskrzeli zapada od 1/5 do 1/3 ogółu dzieci. U najmniejszych dzieci przyczyną choroby są wirusy i dopiero po 3-4 r. ż., w przypadku kaszlu utrzymującego się dłużej niż 10 dni, należy brać także pod uwagę bakterie, zwykle atypowe.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej.

Źródła: Olejniczak 2003, raport AOTM-OT-434-23/2013, Zielonka 2008

Etiologia i patogeneza

Przyczynę ostrego zapalenia oskrzeli rzadko da się zidentyfikować. Do najczęstszych czynników etiologicznych należą: wirusy oddechowe, tj.: wirusy grypy A, grypy B, paragrypy, RSV, koronawirusy oraz rynowirusy. Ponadto u poniżej 10% chorych stwierdza się zakażenia bakteryjne (głównie: *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydomphila pneumoniae*).

Natomiast sama skłonność do obturacji w przebiegu infekcji dróg oddechowych może być uwarunkowana występowaniem wielu chorób ujawniających się w wieku niemowlęcym, tj.: wady wrodzone układu oddechowego, wady wrodzone serca i dużych naczyń, zespoły aspiracyjne, refluks żołądkowo-przłykowy, niedobory odporności, mukowiscydoza, niedobór α_1 1-antytrypsyny, dysplazja oskrzelowo-płucna, zespoły dysfunkcji rzęsek, zmiany w śródpiersiu: guzy, potworniak, naczyniak, chłoniak, wole, przepukliny.

Z uwagi na podobieństwo objawów ostre zapalenie oskrzeli diagnozuje się po wykluczeniu zapalenia płuc, które wyklucza się w przypadku niestwierdzenia żadnego z kolejnych objawów: częstotliwości rytmu serca $< 100/\text{min}$, częstotliwości oddechów $< 24^*/\text{min}$, temperatury ciała $< 38^\circ\text{C}$ (w jamie ustnej), oraz nieobecności ogniskowych (ograniczonych do części płuca) zmian wskazujących na nacieki zapalne. W przypadku wątpliwości wykonuje się RTG klatki piersiowej.

Ostre zapalenie oskrzeli rozwija się na skutek uszkodzenia przez czynniki zakaźne nabłonka migawkowego, co skutkuje zwolnieniem oczyszczania dalszych dróg oddechowych (do stanu sprzed choroby powraca on dopiero po min. 2-3 mies. od początku choroby). Dochodzi również do rozluźnienia i uszkodzenia ścisłych połączeń komórek nabłonka, co skutkuje zwiększeniem ich przepuszczalności i ułatwia penetrację czynników zakaźnych i rozwój zmian zapalnych w drzewie oskrzelowym.

Źródła: Antczak 2011, Olejniczak 2003, raport AOTM-OT-434-23/2013, Szczekliak 2014

Obraz kliniczny

Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: gorączka, ból mięśni, wykrztuszanie śluzowej lub ropnej wydzieliny, kaszel, czasami też świszczący oddech. Objawy ogólnoustrojowe, tj. gorączka występują najczęściej w przypadku zakażeń wirusami grypy i paragrypy.

W przebiegu ostrej fazy u ok. 50% obserwuje się niewielką obturację oskrzeli (w badaniu spirometrycznym). Może również występować nadreaktywność oskrzeli, jednakże zanika ona samoistnie kilka tygodni po ustąpieniu zakażenia.

Źródło: Szczekliak 2014

Leczenie i cele leczenia

W terapii ostrego zapalenia oskrzeli stosuje się:

- **leczenie przyczynowe:** antybiotyki nie powinny być stosowane (nie przynoszą poprawy w ostrym zapaleniu oskrzeli). Wyjątek stanowi ostre zapalenie oskrzeli w przebiegu krztuśca, w którym leczenie antybiotykiem (makrolidowym) jest uzasadnione (dotyczy to chorych z kontaktu z krztuścem lub w czasie epidemii tej choroby). U chorych na grypę z objawami ostrego zapalenia oskrzeli pomocne są leki przeciwgrypowe,
- **leczenie objawowe:** leki przeciwgorączkowe oraz przeciwkaszlowe. β_2 -mimetyki tylko w przypadku chorych z wyraźnymi objawami obturacji oskrzeli (brak dowodów na skuteczność zastosowania leków z tej grupy u pozostałych chorych na ostre zapalenie oskrzeli).

Stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych bądź leków antyleukotrienowych jest uzasadnione jedynie w przypadku ostrego zapalenia oskrzeli, w którego przebiegu rozwinię się nadreaktywność dolnych dróg oddechowych, objawiająca się bardzo nasilonym kaszlem, występującym napadowo, zwłaszcza pod wpływem czynników prowokujących.

Źródła: Antczak 2011, raport AOTM-OT-434-23/2013, Szczekliak 2014

Przebieg naturalny i rokowanie

„Ostre zapalenie oskrzeli jest chorobą łagodną, samoograniczającą, o pomyślnym przebiegu.”

Źródło: Szczekliak 2014

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Budezonid

Grupa farmakoterapeutyczna: *Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną. Glikokortykosteroidy.*

Kod ATC: R03 BA02

Budezonid jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu glikokortykosteroidowym i z niewielką aktywnością mineralokortykoidową. Stosowany w inhalacji wywiera miejscowe działanie przeciwzapalne na błonę śluzową oskrzeli. Mechanizm działania terapeutycznego budezonidu w astmie oskrzelowej nie został jeszcze w pełni poznany. Wiadomo jednak, że budezonid hamuje aktywność wielu komórek biorących udział w reakcji zapalnej (komórki tuczne, granulocyty kwasochłonne, obojętnochłonne, makrofagi i limfocyty) oraz zmniejsza uwalnianie wielu mediatorów reakcji zapalnej (histamina, eikozanoidy, leukotrieny i cytokiny). Prowadzi to do zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych, takich jak duszność. Dochodzi też do zmniejszenia nadmiernej reaktywności oskrzeli.

Źródło: ChPL Budelin Novolizer

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Tabela 3. Zarejestrowane wskazania produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid wymienionych w załączniku do zlecenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	5909990335169	Leczenie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej.	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 16.04.2012 r. http://leki.urpl.gov.pl/files/Budair_aerozol_200mcg.pdf , data dostępu: 02.01.2015
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 16.04.2012 r. http://leki.urpl.gov.pl/files/Budair_aerozol_200mcg.pdf , : 02.01.2015
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.)	5909990335183		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 16.04.2012 r. http://leki.urpl.gov.pl/files/Ribuspir_roztw_200mcgdawke.pdf , : 02.01.2015
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 16.04.2012 r. http://leki.urpl.gov.pl/files/Ribuspir_roztw_200mcgdawke.pdf , : 02.01.2015
Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286	Leczenie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej. (Uwaga: Nie należy stosować produktu leczniczego Neplit Easyhaler w ostrym napadzie astmy.)	Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL. http://leki.urpl.gov.pl/files/Neplit_easyhaler_proszek_400mcg.pdf , : 02.01.2015
Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323		Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL. http://leki.urpl.gov.pl/files/Neplit_easyhaler_proszek_200mcg.pdf , : 02.01.2015
Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354		Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL. http://leki.urpl.gov.pl/files/Neplit_easyhaler_proszek_100mcg.pdf , : 02.01.2015
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw.	5909990677313	Asthma oskrzelowa. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 29.05.2013 r. http://leki.urpl.gov.pl/files/PulmicortTurbuhaler_proszekdoinh_dwiedawki.pdf , : 02.01.2015
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw.	5909990677412		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 29.05.2013 r. http://leki.urpl.gov.pl/files/PulmicortTurbuhaler_proszekdoinh_dwiedawki.pdf , : 02.01.2015
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.)	5909990926213		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 09.2012 r. http://leki.urpl.gov.pl/files/Miflonide_proszekwkaps_200mcg.pdf , : 02.01.2015
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg, 60	5909990926312		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 09.2012 r.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
kaps. (+ inh.)			http://leki.urpl.gov.pl/files/Miflonide_proszekwkaps_400mcg.pdf , : 02.01.2015
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224		Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL. http://leki.urpl.gov.pl/files/Budelin_Novolizer_200_praszek_200mcg_dawke.pdf , : 02.01.2015
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw.	5909991033248		Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL. http://leki.urpl.gov.pl/files/Budelin_Novolizer_200_praszek_200mcg_dawke.pdf : 02.01.2015

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Budezonid był już przedmiotem obrad Rady Przejrzystości we wskazaniu wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia oraz ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci i nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci. Poszczególne opinie Rady Przejrzystości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska / opinie / rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
ORP nr 48/2014 z dnia 24.03.2014 r.	<p><u>W sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</u></p> <p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczenie w formie nebulizacji stanów zapalnych górnych dróg oddechowych w tym krtani pozwala na skrócenie czasu leczenia poprzez zapobieganie rozwojowi cięższych postaci stanów zapalnych wymagających hospitalizacji. Skuteczne leczenie sterydami wziewnymi zapaleń krtani zapobiega powikłaniom w postaci zapalenia płuc, ucha środkowego wymagających następowej antybiotykoterapii. Podawanie w formie nebulizacji zapobiega konieczności podawania systemowo sterydów, które mają działania niepożądane u pacjentów w okresie rozwojowym.</p>
ORP nr 1/2014 z dnia 07.01.2014 r.	<p><u>W sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</u></p> <p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne dalsze finansowania, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych zawierających budezonid, podawanych drogą wziewną we wskazaniu zapalenie wirusowe krtani u dzieci.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę kryteria stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami należy podkreślić, że: – zapalenie wirusowe krtani u dzieci może stanowić zagrożenie życia (duszność wydechowca, obrzęk krtani, tchawicy, oskrzeli, upośledzenie drożności dróg oddechowych); – stosowanie glikokortykoidów pozwala na skrócenie czasu leczenia i zmniejszenia kosztów leczenia w sytuacji nadkażenia bakteryjnego.</p>
ORP nr 325/2013 z dnia 02.12.2013 r.	<p><u>W sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon i budezonid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce produktu Leczniczego.</u></p> <p><u>Zalecenia:</u> RP negatywnie opiniuje dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid, w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na skuteczność produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.</p>
ORP nr 20/2013 z dnia 18.02.2013 r.	<p><u>W sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w pediatrii, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</u></p> <p><u>Zalecenia:</u></p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
	<p>RP wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wnioskowanych wskazaniach pozarejestrycyjnych (ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci i nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci) leków zawierających substancję czynną budezonidum (substancje wymienione w tabeli przedstawionej w ORP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zapalenia dróg oddechowych u dzieci przebiegające z obturacją stanowią istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Dostępne piśmiennictwo dostarcza dowodów skuteczności podawania m.in. steroidów wziewnych w tym w szczególności zmniejszenia ryzyka nawrotów świszczącego oddechu i hospitalizacji z tego powodu. Niemniej jednak, są też wytyczne AAP czy SIGN niezalecające podawania glikokortykosteroidów wziewnych w zapaleniu oskrzelików u dzieci. Wyjątkową ostrożność zaleca się przy podawaniu tych preparatów w ostrym obturacyjnym zapaleniu oskrzeli do czasu wyjaśnienia jego przyczyn i do czasu udokumentowania istotnej przewagi korzyści nad ryzykiem. Rada nie widzi podstaw do kwestionowania opinii eksperta, Konsultanta Krajowego, dotyczącego finansowania omawianych technologii we wskazaniach off label.</p>
ORP nr 38/2012 z dnia 27.03. 2012 r.	<p><u>W sprawie objęcia refundacją budezonidu w produktach leczniczych podawanych w leczeniu wziewnym oraz flutikazonu w produktach leczniczych stosowanych donosowo zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</u></p> <p><u>Zalecenia:</u> RP 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, produktów leczniczych: 1. zawierających budezonid, podawanych drogą wziewną we wskazaniu zapalenie wirusowe krtani u dzieci 2. zawierających flutikazon, podawanych donosowo w nieżytach infekcyjnych i alergicznych nosa oraz nieżytach trąbki słuchowej powikłanych wysiękowym zapaleniem ucha.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę kryteria stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami należy podkreślić że: - zapalenie wirusowe krtani u dzieci może stanowić zagrożenie życia (duszność wydechowa, obrzęk krtani, tchawicy, oskrzeli, upośledzenie drożności dróg oddechowych) - nieżyt infekcyjny i alergiczny nosa, a zwłaszcza nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha mogą prowadzić do upośledzenia słuchu i innych powikłań – wymagają więc skutecznego leczenia, a dostępne leczenie w oparciu o zaaprobowane wskazania może nie dawać zadowalającego wyniku - stosowanie glikokortykoidów pozwala na skrócenie czasu leczenia i zmniejszenia kosztów leczenia w sytuacji nadkażenia bakteryjnego.</p>

2.2.2. Komparatory

2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Brak.

2.2.3. Liczebność populacji

Brak opinii ekspertów.

3. Opinie ekspertów

Brak opinii ekspertów.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 05.01.2014 r. oraz w oparciu o raport Agencji nr AOTM-OT-434-23/2013, odnaleziono oraz opisano 9 rekomendacji/wytycznych klinicznych: z 2014 r.: *Canadian Paediatric Society (CPS)*, z 2012 r.: *New South Wales Government Health (NSW)*, z 2010 r.: *Cincinnati Children's Hospital Medical Centre (CCHMC)*, *Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare System (CAHTA)*, *American Academy of Family Physicians (AAFP)*, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA), *Alberta Clinical Practice Guideline (ACPG)*, z 2006 r.: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* oraz z 2001 r.: Przewodnik Lekarza (*Kyckler*).

Wszystkie z nich dotyczyły zapalenia oskrzeli lub oskrzelików u dzieci lub populacji zarówno dzieci, jak i dorosłych. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji, w której budezonid zostałby wymieniony jako odrębny lek. W opisanych poniżej wytycznych wymieniano natomiast kortykosteroidy wziewne, czyli grupę lekową, do której należy rozpatrywany produkt leczniczy.

Prawie wszystkie wytyczne, za wyjątkiem AAFP 2010 oraz Przewodnika Lekarza 2001 wymieniają glikokortykosteroidy wziewne, jako leczenie nierekomendowane w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli, zapalenia oskrzeli oraz zapalenia oskrzelików u dzieci.

AAFP 2010 wskazuje, iż korzystne może być jedynie epizodyczne podawanie dużych dawek glikokortykosteroidów. Przewodnik Lekarza zaleca zastosowanie glikokortykosteroidów wziewnych w celu zmniejszenia nadreaktywności oskrzeli (podkreślone jest również, że ich skuteczność nie jest tak wyraźna, jak w astmie oskrzelowej). Wg Przewodnika Lekarza wskazania do ich stosowania są ograniczone, zaś bezwzględnym wskazaniem jest ciężki napad duszności, gdy leki rozszerzające oskrzela są bezskuteczne. W poniższej tabeli zostały zaprezentowane szczegółowe wytyczne z poszczególnych rekomendacji.

Tabela 5. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących stosowania budezonidu w stanach zapalnych oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia – w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	CPS 2014	Rekomendacje dotyczące diagnozowania, monitorowania oraz leczenia zapalenia oskrzelików u dzieci w wieku 1-24 m.ż.. rekomendacje wskazują, że: <ul style="list-style-type: none"> • użycie kortykosteroidów (tj. deksametazonu, prednizonu, czy glukokortykosteroidów wziewnych) nie jest wymieniane jako leczenie standardowe. Nie jest rekomendowane, gdyż nie wiąże się ze znaczącą poprawą przebiegu choroby (m.in. zmniejszeniu klinicznej manifestacji choroby, długości hospitalizacji, czy potrzeby hospitalizacji).
Australia	NSW 2012	Wytyczne te dotyczyły <u>leczenia zapalenia oskrzelików</u> . Rodzaj zalecanego postępowania jest uzależnione/y od stopnia nasilenia objawów choroby. Natomiast poniżej opisano jedynie rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego: <ul style="list-style-type: none"> • nie zaleca się podawania leków rozszerzających oskrzela, u dzieci poniżej 6 mies. życia; • generalnie nie rekomenduje się podawania kortykosteroidów lub ipratropium, jego stosowanie jest zalecane jedynie u starszych niemowląt, kiedy istnieje podejrzenie astmy, bądź u niemowląt z przewlekłą chorobą płuc noworodków (ang. <i>chronic neonatal lung disease</i>).
USA	CCHMC 2010	Wytyczne te dotyczyły <u>leczenia pierwszego epizodu zapalenia oskrzeli</u> u niemowląt poniżej 1 r.ż. Zgodnie z ich treścią: <ul style="list-style-type: none"> • nie zaleca się rutynowego stosowania kortykosteroidów (w postaci inhalacji, podawanych dożylnie, doustnie, czy domięśniowo), jako jednorazowego lub powtarzalnego leczenia, ich podawanie nie przyczyniło się w analizowanych badaniach do redukcji częstości hospitalizacji, i nie miało również wpływu na występowanie pochorobowych świstów oddechowych (w przypadku podawania wziewnych kortykosteroidów w ostrej fazie zapalenia oskrzelików).
Hiszpania	CAHTA 2010	Wytyczne te odnosiły się do <u>ostrego zapalenia oskrzelików</u> . W odniesieniu do leczenia glikokortykosteroidami podają one, iż: <ul style="list-style-type: none"> • nie są one zalecane do leczenia ostrego zapalenia oskrzelików, w żadnej postaci farmaceutycznej ani dawce; • ich rutynowego stosowania nie zaleca się również u chorych na ostre zapalenia oskrzelików, którzy są mechanicznie wentylowani.
USA	AAFP 2010	Wytyczne dotyczyły diagnozy oraz leczenia <u>ostrego zapalenia oskrzeli</u> , oraz dotyczyły zarówno populacji dorosłych jak i dzieci. Przedstawiały one następujące zalecenia: <ul style="list-style-type: none"> • w celu leczenia objawów ostrego zapalenia oskrzeli może być rozważone: <ul style="list-style-type: none"> ○ stosowanie wziewnych β-agonistów, u chorych ze świszczącym oddechem, ○ epizodyczne podanie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów.
Polska	NPOA 2010	Jest to rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, opracowana dla Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA). W wytycznych tych w rozdziale dotyczącym leczenia ostrych zapaleń oskrzeli i oskrzeli kół podano, że: <ul style="list-style-type: none"> • nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów dożylnie, doustnie lub wziewnie u dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików.
Kanada	ACPG 2008	Wytyczne odnosiły się do leczenia <u>ostrych stanów zapalnych oskrzeli</u> . Zgodnie z ich treścią: <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie kortykosteroidów (wziewnych oraz doustnych) nie jest zalecane z uwagi na niewystarczające dowody, odnoszące się do ich skuteczności w tym wskazaniu.
Szkocja	SIGN 2006	Wytyczne te odnosiły się do leczenia <u>zapalenia oskrzelików u dzieci</u> . Zgodnie z ich treścią: <ul style="list-style-type: none"> • nie zaleca się podawania wziewnych kortykosteroidów w leczeniu ostrej postaci zapalenia oskrzelików u dzieci
Polska	Kycler 2001 (Przewodnik Lekarza)	Zgodnie z przedstawioną przez autora artykułu opinią: „Zarówno <u>nawrotowe</u> , jak i przewlekłe zapalenie oskrzeli jest raczej zespołem objawów, a nie zdefiniowaną jednostką chorobową.” Jako metody leczenia zaleca się m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • w celu zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli stosuje się glikokortykosteroidy wziewne (ich skuteczność nie jest tak wyraźna, jak w astmie oskrzelowej). Wskazania do ich stosowania są ograniczone, zaś bezwzględnym wskazaniem do ich zastosowania jest ciężki napad duszności, gdy leki rozszerzające oskrzela są bezskuteczne.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania budezonidu w stanach zapalnych oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia przeprowadzono w dniu 07.01.2015 r. wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- **Wielka Brytania** – NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) i SMC (*Scottish Medical Consortium*),
- **Kanada** - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- **Francja** - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- **Australia** - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- **Nowa Zelandia** - PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania budezonidu w stanach zapalnych oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.* przedstawiono w tabeli poniżej.

Zakres wskazań zarejestrowanych objętych refundacją produktów leczniczych zawierających budezonid wymienionych w załączniku do zlecenia MZ obejmuje:

- astmę,
- przewlekłą obturacyjną chorobę płuc,
- eozynofilowe zapalenie oskrzeli.

Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją produktów leczniczych zawierających budezonid wymienionych w załączniku do zlecenia MZ obejmuje:

- wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia;
- ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci;
- nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.

Tabela 6. Finansowanie wskazanych w załączniku do zlecenia MZ produktów leczniczych zawierających budezonid w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	UCZ	CD	Limit	PO	WDŚ
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	59099910 33224	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	62,97	76,34	63,57	ryczałt	18,1
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	31,84
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw.	59099910 33248	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	56,70	69,76	63,57	ryczałt	11,52
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	25,26
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	59099903 35169	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	54,00	66,92	63,57	ryczałt	8,68
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	22,42
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	59099903 35176	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	55,08	68,05	63,57	ryczałt	9,81
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	23,55

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	UCZ	CD	Limit	PO	WDŚ
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.)	59099909 26213	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	19,00	24,88	19,07	ryczałt	9,01
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	11,53
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.)	59099909 26312	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	32,72	42,00	38,14	ryczałt	7,06
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	15,3
Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	59099903 37354	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	42,12	51,02	31,79	ryczałt	22,43
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	28,77
Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	59099903 37323	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	63,72	77,13	63,57	ryczałt	18,89
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	32,63
Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	59099903 37286	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	51,84	64,65	63,57	ryczałt	6,41
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	20,15
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw.	59099906 77313	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	35,62	44,19	31,79	ryczałt	15,6
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	21,94
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw.	59099906 77412	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	31,86	40,24	31,79	ryczałt	11,65
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	17,99
Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustn.k.)	59099903 35183	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	54,00	66,92	63,57	ryczałt	8,68
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	22,42
Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.)	59099903 35190	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	55,08	68,05	63,57	ryczałt	9,81
		Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 r.ż.; Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci				30%	23,55

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Wielkość wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na finansowanie budezonidu w aktualnie refundowanych wskazaniach określono na podstawie najbardziej aktualnego na dzień 05.01.2015 r. komunikatu DGL i przedstawiono w tabeli poniżej.

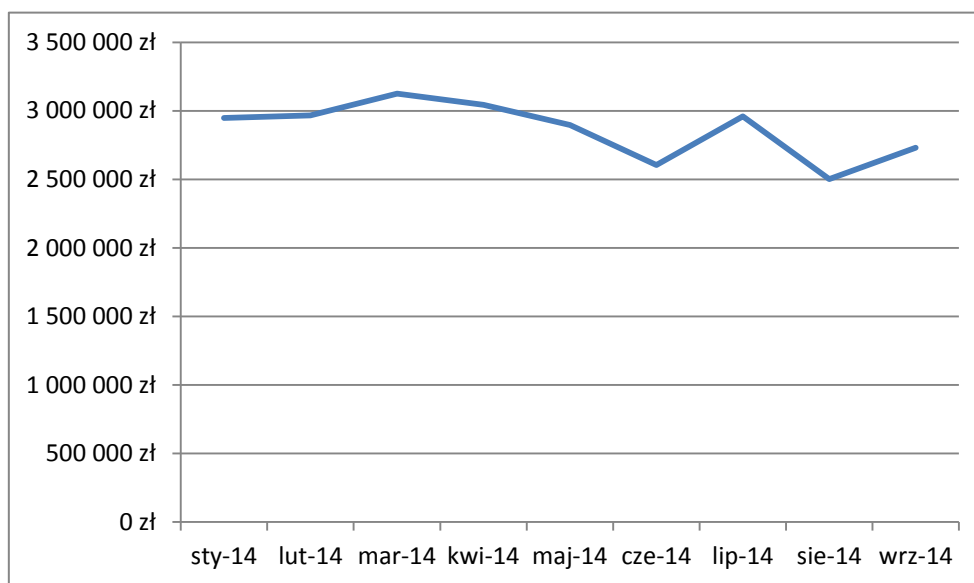
Tabela 7. Wielkość refundacji wskazanych w załączniku do zlecenia MZ produktów leczniczych zawierających budezonid

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	EAN	Ilość zrefundowanych opakowań	Kwota refundacji
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224	8 014,0	453 452,43 zł
Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw.	5909991033248	12 637,0	716 204,81 zł

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	EAN	Ilość zrefundowanych opakowań	Kwota refundacji
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	5909990335169	8 317,0	451 081,46 zł
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176	10 220,0	546 297,50 zł
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.)	5909990926213	206 050,7	3 188 733,66 zł
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.)	5909990926312	419 277,5	14 326 597,01 zł
Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354	9 027,0	249 416,87 zł
Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323	21 948,0	1 247 722,86 zł
Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286	23 540,0	1 348 627,31 zł
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw.	5909990677313	23 926,0	659 031,20 zł
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw.	5909990677412	92 738,6	2 583 912,40 zł
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.)	5909990335183	1,0	58,24 zł
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190	3,0	160,98 zł
Łącznie		835 699,8	25 771 296,73 zł

Źródło: NFZ DGL za styczeń-wrzesień 2014

Należy zauważyć, że dane NFZ DGL dane dotyczą okresu styczeń-wrzesień 2014 r., zatem całoroczny koszt, jaki poniósł płatnik w 2014 r. na finansowanie budezonidu będzie prawdopodobnie większy. Poniżej (dodatkowo) przedstawiono łączny koszt refundacji wszystkich produktów leczniczych zawierających budezonid zawartych w załączniku do zlecenia MZ w podziale na miesiące (styczeń-wrzesień 2014 r.). Dane przedstawiono za serwisem IKAR pro.



Ryc. 1 Łączny koszt refundacji wszystkich produktów leczniczych zawierających budezonid zawartych w załączniku do zlecenia MZ w podziale na miesiące styczeń-wrzesień 2014 r. (na podstawie serwisu IKAR pro)

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania budezonidu w stanach zapalnych oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji: Medline via Pubmed, Embase via Ovid i The Cochrane Library. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

- **Populacja:** dzieci do 18 roku życia ze stanami zapalnymi oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych,
- **Interwencja:** budezonid podawany wziewnie, w monoterapii bądź w skojarzeniu,
- **Komparator:** nie ograniczono,
- **Punkty końcowe:** nie ograniczono,
- **Typ badań:** nie ograniczono,
- **Inne:** publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim, publikacje pełnotekstowe, publikacje opublikowane po 2000 r.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 2 i 3 stycznia 2015 roku. Zastosowana strategia wyszukiwania została umieszczona w załączniku 8. W niniejszym raporcie uwzględniono także wyniki wyszukiwania z raportu nr AOTM-OT-434-23/2013, dotyczącego zastosowania m.in. budezonidu we wskazaniu: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących ocenianej populacji docelowej, w związku z czym do niniejszego opracowania włączono przeglądy systematyczne, jako dowody o najwyższej wiarygodności zgodnie z EBM, powiązane z ocenianym wskazaniem.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 5 przeglądów systematycznych:

- *Fernandes 2013* – przegląd dotyczący oceny roli kortykosterydów w leczeniu ostrego wirusowego zapalenia oskrzelików u niemowląt i małych dzieci,
- *deBenedictis 2012* - przegląd dotyczący oceny roli kortykosterydów w leczeniu chorób układu oddechowego u dzieci m.in. w zapaleniu oskrzelików i świszczącym oddechu u dzieci w wieku przedszkolnym,
- *Hartling 2011* – przegląd dotyczący oceny i porównania skuteczności i bezpieczeństwa leków rozszerzających oskrzela i sterydów, w monoterapii lub połączeniu w leczeniu ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci w wieku poniżej 2 r.ż.,
- *King 2004* – przegląd dotyczący oceny skuteczności najczęściej stosowanych leków w leczeniu zapalenia oskrzelików u niemowląt i dzieci,
- *Hvizdos 2000* – przegląd dotyczący stosowania budezonidu u niemowląt, dzieci i dorosłych w leczeniu chorób zapalnych układu oddechowego.

Poniżej w formach tabelarycznych opisano odnalezione publikacje wraz z podaniem metodyki.

Należy podkreślić ograniczenie niniejszego raportu polegające na tym, że wprawdzie poszukiwano badań z populacją, u której jednocześnie występują stany zapalne oskrzeli i obturacja dróg oddechowych, jednakże badań takich nie odnaleziono.

Wszystkie odnalezione przeglądy systematyczne dotyczą zapalenia oskrzelików, jednak biorąc pod uwagę wnioski z dostępnej literatury tj.: „W polskim nazewnictwie medycznym przyjęło się rezerwowanie określenia *bronchiolitis* (zapalenie oskrzelików) dla najcięższych przypadków u noworodków i najmłodszych niemowląt, natomiast chorobę o lżejszym przebiegu nazywa się obturacyjnym zapaleniem oskrzeli lub zapaleniem oskrzeli ze świszczącym oddechem”, włączenie badań dotyczących zapalenia oskrzelików, w opinii analityków Agencji należy uznać za zasadne.

Źródło: *Strojny 2002*

Ze względu na fakt, że w odnalezionych badaniach nie zawsze podawano, czy choroba przebiega jednocześnie z obturacją dróg oddechowych czy nie, zdecydowano, że określenie w publikacji wystąpienia

lub braku obturacji nie jest warunkiem niezbędnym włączenia badań do raportu. Wydaje się jednak, że ze względu na specyfikę objawów klinicznych zapalenia oskrzeli lub oskrzelików (które w większości przypadków przebiegają z cechami obturacji), włączenie badań, gdzie nie sprecyzowano wystąpienia obturacji, w opinii analityków Agencji należy uznać za zasadne.

Źródło: Szczekliak 2014

Podsumowując, należy podkreślić niejednoznaczność wniosków płynących z analizy włączonych do niniejszego raportu przeglądów systematycznych:

- autorzy przeglądu *Fernandes 2013* stwierdzili, że aktualne dowody naukowe nie pozwalają na twierdzenie o znaczącym efekcie klinicznym systemowo i wziewnie podawanych kortykosterydów, rozumianym jako redukcja częstości przyjęć w trybie ambulatoryjnym do 1 i 7 dnia po przyjęciu leku lub redukcja długości pobytu w szpitalu wśród pacjentów hospitalizowanych - niemowląt z zapaleniem oskrzelików definiowanym jako pierwszy epizod świszczącego oddechu.

Wyniki kliniczne sugerują krótkoczasową korzyść ze stosowania kortykosterydów dla niemowląt hospitalizowanych, jednak nie stwierdzono efektów w wynikach skuteczności w odniesieniu do takich drugorzędowych punktów końcowych jak: ciężkość stanu klinicznego, saturacja, puls, ponowne przyjęcia do szpitala, jakość życia, wskaźniki oddechowe, zdarzenia niepożądane. Brak efektów leczenia występuje we wszystkich badaniach pomimo ich znaczącej heterogeniczności (pod względem populacji, interwencji i wyników).

Podkreślono, iż wyniki z jednego dużego badania wskazują, że połączenie wysokich dawek systemowo działającego deksametazonu i adrenaliny może redukować częstość przyjęć w trybie ambulatoryjnym w umiarkowanym do ostrego zapaleniu oskrzelików,

- w przeglądzie *deBenedictis 2012* podkreślono, że w odniesieniu do ostrego zapalenia oskrzelików stwierdzono, iż stosowanie wziewnych GKS oraz systemowych GKS nie przyniosło poprawy stanu chorego. Na podstawie badań RCT przeprowadzonych na bardzo małej populacji wykazano potencjalną skuteczność bardzo wysokich dawek kortykosteroidów, przy czym wpływały one na rozwój mózgu oraz płuc. Ponadto wykazano, że podawanie zarówno wziewnych jak i doustnych GKS w ostrej fazie zapalenia oskrzelików nie chroniło przed nawrotem świszczącego oddechu po chorobie,
- w przeglądzie *Hartling 2011* stwierdzono, że wyłącznie adrenalina istotnie statystycznie redukowała częstość przyjęć ambulatoryjnych do 1 dnia po przyjęciu leku w porównaniu z placebo – zbiorczy współczynnik RR (ang. *risk ratio*) wyniósł 0,67 [95% CI: 0,50; 0,89]. Wyniki z dużego jednoośrodkowego badania wskazują, że połączenie deksametazonu z adrenaliną redukuje przyjęcia w trybie ambulatoryjnym do 7 dnia po przyjęciu leku (RR=0,65 [95% CI: 0,44; 0,95]). Analiza MTC (ang. *mixed treatment comparison*) wskazuje, że adrenalina w monoterapii lub w połączeniu ze sterydami jest preferowanym sposobem leczenia dla pacjentów ambulatoryjnych (prawdopodobieństwo, że jest to najlepszy sposób leczenia oparte na ocenie częstości przyjęć w trybie ambulatoryjnym do 1 dnia po przyjęciu leku, wyniosło odpowiednio 0,45 i 0,39). Częstość raportowanych skutków ubocznych nie różniła się pomiędzy interwencjami. Żadna z analizowanych interwencji nie wykazała oczywistej korzyści klinicznej w postaci skrócenia długości pobytu pacjentów w szpitalu.
- w przeglądzie *King 2004* stwierdzono, że stosowanie budezonidu wskazuje na mniejszą potrzebę stosowania leków wziewnych przeciw astmie 2 lata po włączeniu pacjentów do badania w grupie, która otrzymywała budezonid przez 2 miesiące w porównaniu z grupą, która otrzymywała budezonid przez 7 dni i w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto żadne spośród pozostałych 4 włączonych do przeglądu badań dla budezonidu nie wykazało znaczącej poprawy klinicznej wśród leczonych osób. Dwa z 4 badań wskazały na pogorszenie się wyników klinicznych w długim okresie obserwacji (nie podano jakim) w grupie przyjmującej budezonid wziewnie, rozumianych jako świszczący oddech lub kaszel w czasie 1 roku, ponowne przyjęcie do szpitala w czasie 6 miesięcy po włączeniu do badania z powodów problemów z oddychaniem. Jedno z badań wykazało brak różnic w tempie wzrostu dzieci, które otrzymywały kortykosterydy wziewnie (jednakże należy podkreślić, że połowa badań dotyczących kortykosterydów podawanych wziewnie nie raportuje efektów ubocznych),
- w przeglądzie *Hvizdos 2000*, do którego włączono 5 badań, dwa z nich sugerują, że budezonid w inhalacji może redukować liczbę epizodów świszczącego oddechu po zapaleniu oskrzelików i skracać czas hospitalizacji dzieci z ostrym zapaleniem oskrzelików, jednakże podkreślono niską jakość i ograniczenia tych badań. Dwa kolejne badania z budezonidem wskazują na brak jego skuteczności w łagodzeniu objawów ostrego zapalenia oskrzelików lub prewencji świszczącego oddechu po zapaleniu oskrzelików. Ponadto w czasie 6 lub 12 miesięcznej obserwacji nie wykazano znaczących różnic pomiędzy grupami otrzymującymi placebo lub budezonid w prewencji świszczącego oddechu, występujących w czasie dnia lub nocy symptomów ze strony dróg oddechowych lub w przyjmowaniu leków o działaniu rozszerzającym oskrzela. Z kolei na podstawie jednego badania prospektywnego autorzy przeglądu stwierdzili, że budezonid może redukować świszczący oddech i potrzebę stosowania leków na astmę.

Tabela 8. Przeglądy systematyczne

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Fernandes 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: ocena roli kortykosterydów w leczeniu ostrego wirusowego zapalenia oskrzelików u niemowląt i małych dzieci</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: przeszukano następujące bazy: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2012, Issue 12), Medline (od 1950 r. do stycznia 2013 r.), EMBASE (od 1980 r. do stycznia 2013 r.), LILACS (od 1982 r. do stycznia 2013 r.), Scopus (od 1823 r. do stycznia 2013 r.) i IRAN MedEx (od 1998 r. do listopada 2009 r.).</p>	<p>Populacja: dzieci poniżej 24 miesiąca życia z ostrym zapaleniem oskrzeli ków</p> <p>Interwencja: kortykosterydy podawane systemowo i wziewnie</p> <p>Komparatory: placebo lub inna interwencja (leki rozszerzające oskrzela)</p> <p>Punkty końcowe: pierwszorzędowe punkty końcowe to częstość przyjęć w trybie ambulatoryjnym do 1 i 7 dnia po podaniu leku, długość pobytu w szpitalu wśród pacjentów hospitalizowanych</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: brak informacji</p>	<p>Włączone badania: 17 RCT (2 596 pacjentów)</p> <p>Kluczowe wyniki/wnioski autorów przeglądu: Aktualne dowody naukowe nie pozwalają na twierdzenie o znaczącym efekcie klinicznym systemowo i wziewnie podawanych kortykosterydów, rozumianym jako redukcja częstości przyjęć w trybie ambulatoryjnym do 1 i 7 dnia po przyjęciu leku lub redukcja długości pobytu w szpitalu wśród pacjentów hospitalizowanych - niemowląt z zapaleniem oskrzeli ków definiowanym jako pierwszy epizod świszczącego oddechu. Wyniki kliniczne sugerują krótkoczasową korzyść ze stosowania kortykosterydów dla niemowląt hospitalizowanych, jednak nie stwierdzono efektów w wynikach skuteczności w odniesieniu do takich drugorzędowych punktów końcowych jak: ciężkość stanu klinicznego, saturacja, puls, ponowne przyjęcia do szpitala, jakość życia, wskaźnik ki oddechowe, zdarzenia niepożądane. Brak efektów leczenia występuje we wszystkich badaniach pomimo ich znaczącej heterogeniczności (pod względem populacji, interwencji i wyników). Wyniki z jednego dużego badania wskazują, że połączenie wysokich dawek systemowo działającego deksametazonu i adrenaliny może redukować częstość przyjęć w trybie ambulatoryjnym w umiarkowanym do ostrego zapaleniu oskrzelików. Wyniki te należy interpretować z ostrożnością. Nie zaobserwowano znaczących różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w krótkim okresie obserwacji. Wymagane są dalsze badania.</p> <p><u>Uwaga analityka Agencji:</u> publikacja nie odnosiła się ściśle do ocenianego wskazania tj. stanów zapalnych oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 r.ż.</p>
<p>deBenedictis 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: ocena roli kortykosterydów w leczeniu chorób układu oddechowego u dzieci m.in. w zapaleniu oskrzelików i świszczącym oddechu u dzieci w wieku przedszkolnym</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: przeszukano bazy Medline i EMBASE od 1995 do 2011 r.</p>	<p>Populacja: dzieci do 18 r.ż.</p> <p>Interwencja: kortykosterydy</p> <p>Komparatory: nie podano informacji</p> <p>Punkty końcowe: nie podano informacji</p> <p>Metodyka: nie podano informacji</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 17 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki/wnioski autorów przeglądu: W odniesieniu do ostrego zapalenia oskrzelików stwierdzono, iż stosowanie wziewnych GKS oraz systemowych GKS nie przyniosło poprawy stanu chorego. Jedynie jedno badanie wykazało, iż stosowanie dożylnie deksametazonu miało pozytywny skutek u dziecka wentylowanego mechanicznie. Na podstawie badań RCT przeprowadzonych na bardzo małej populacji wykazano potencjalną skuteczność bardzo wysokich dawek kortykosteroidów, przy czym wpływały one na rozwój mózgu oraz płuc. Ponadto wykazano, że podawanie zarówno wziewnych jak i doustnych GKS w ostrej fazie zapalenia oskrzeli ków nie chroniło przed nawrotem świszczącego oddechu po chorobie.</p> <p><u>Uwaga analityka Agencji:</u> publikacja nie odnosiła się ściśle do ocenianego wskazania tj. stanów zapalnych oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 r.ż.</p>
<p>Hartling 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano wsparcie finansowe z Canadian Institutes of</p>	<p>Cel: ocena i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków rozszerzających oskrzela i sterydów, w monoterapii lub połączeniu w leczeniu ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci w wieku poniżej 2 r.ż.</p>	<p>Populacja: dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy z pierwszym epizodem zapalenia oskrzeli ków ze świszczącym oddechem</p> <p>Interwencja: leki rozszerzające oskrzela lub sterydy, w monoterapii lub połączeniu</p>	<p>Włączone badania: 48 RCT (4 897 pacjentów, wykonano 13 porównań)</p> <p>Kluczowe wyniki/wnioski autorów przeglądu: Wyłącznie adrenalina istotnie statystycznie redukowała częstość przyjęć ambulatoryjnych do 1 dnia po przyjęciu leku w porównaniu z placebo – zbiorczy współczynnik RR (ang. <i>risk ratio</i>) wyniósł 0,67 [95% CI: 0,50; 0,89]. Wyniki z dużego jednoosrodkowego badania wskazują, że połączenie deksametazonu z adrenaliną redukuje przyjęcia w trybie ambulatoryjnym do 7 dnia po przyjęciu leku (RR=0,65 [95% CI: 0,44; 0,95]).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Health Research oraz the Calouste Gulbenkian Foundation</p>	<p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Medline Ovid (od 1950 r. do listopada 2009 r.), Embase Ovid (od 1980 r. do 2009 r.), EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (4 kwartał 2009 r.), LILACS-Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (25 listopad 2009 r.), PubMed (9 marzec 2009 r.), Scopus (od 1823 do 25 listopada 2009 r.) i IranMedEx (26 listopad 2009 r.).</p>	<p>Komparatory: placebo lub inna interwencja (lek rozszerzający oskrzela, steryd, opieka podstawowa <i>standard of care</i>) Punkty końcowe: częstość przyjęć w trybie ambulatoryjnym do 1 i 7 dnia po podaniu leku, długość pobytu w szpitalu wśród pacjentów hospitalizowanych Metodyka: badania RCT Inne: brak informacji</p>	<p>Analiza MTC (ang. <i>mixed treatment comparison</i>) wskazuje, że adrenalina w monoterapii lub w połączeniu ze sterydami jest preferowanym sposobem leczenia dla pacjentów ambulatoryjnych (prawdopodobieństwo, że jest to najlepszy sposób leczenia oparte na ocenie częstości przyjęć w trybie ambulatoryjnym do 1 dnia po przyjęciu leku, wyniosło odpowiednio 0,45 i 0,39). Częstość raportowanych skutków ubocznych nie różni się pomiędzy interwencjami. Żadna z analizowanych interwencji nie wykazała oczywistej korzyści klinicznej w postaci skrócenia długości pobytu pacjentów w szpitalu.</p> <p>Uwaga analityka AOTM: publikacja nie odnosiła się ściśle do ocenianej interwencji tj. budezonidu. Nie wskazano, jakie sterydy były poddawane ocenie. Ponadto publikacja nie odnosiła się do ściśle do ocenianego wskazania tj. stanów zapalnych oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 r.ż.</p>
<p>King 2004</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> kontrakt z Agency for Healthcare Research and Quality</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny badań dotyczący skuteczności najczęściej stosowanych leków w leczeniu zapalenia oskrzelików u niemowląt i dzieci Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: przeszukano bazy MEDLINE and the Cochrane Controlled Trials Register od 1980 r. do listopada 2002 r.</p>	<p>Populacja: niemowlęta i dzieci z zapaleniem oskrzel ków Interwencja/komparatory: nie podano informacji, włączano badania z adrenaliną, lekami rozszerzającymi oskrzela β-2 agonistami, kortykosterydami i rybawiryną Punkty końcowe: nie podano informacji Metodyka: badania RCT, pojedynczo i podwójnie zaślepienie Inne: publikacje w jęz. angielskim, badania na minimum 10 pacjentach</p>	<p>Włączone badania: 6 badań dotyczących sterydów podawanych wziewnie (5 dotyczy budezonidu a 1 - flutikazonu)</p> <p>kluczowe wyniki/wnioski autorów przeglądu: Włączone badania dla sterydów podawanych wziewnie były niższej jakości niż badania dla sterydów podawanych doustnie i parenteralnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki z jednego badania dla budezonidu wskazały na mniejszą potrzebę stosowania leków wziewnych przeciw astmie 2 lata po włączeniu pacjentów do badania w grupie, która otrzymywała budezonid przez 2 miesiące w porównaniu z grupą, która otrzymywała budezonid przez 7 dni i w porównaniu z grupą kontrolną. • Żadne spośród pozostałych 4 badań dla budezonidu nie wykazało znaczącej poprawy klinicznej wśród leczonych osób. Dwa z 4 badań wskazały na pogorszenie się wyników klinicznych w długim okresie obserwacji (nie podano jakim) w grupie przyjmującej budezonid wziewnie, rozumianych jako świszczący oddech lub kaszel w czasie 1 roku, ponowne przyjęcie do szpitala w czasie 6 miesięcy po włączeniu do badania z powodów problemów z oddychaniem. • Jedno z badań wykazało brak różnic w tempie wzrostu dzieci, które otrzymywały kortykosterydy wziewnie. Jednakże należy podkreślić, że połowa badań dotyczących kortykosterydów podawanych wziewnie nie raportuje efektów ubocznych. <p>Uwaga analityka AOTM: publikacja nie odnosiła się ściśle do ocenianego wskazania tj. stanów zapalnych oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 r.ż.</p>
<p>Hvzdos 2000</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: przegląd stosowania budezonidu u niemowląt, dzieci i dorosłych w leczeniu chorób zapalnych układu oddechowego Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1983 do 18 października 2000 roku uwzględniający wyszukiwanie w bazach medycznych AdisBase oraz Medline. Przeprowadzono także przeszukanie bibliografii włączonych</p>	<p>Populacja: pacjenci z astmą, krupem, zapaleniem oskrzelików lub świszczącym oddechem po zapaleniu oskrzel ków, dysplazją oskrzelowo-płucną lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc Interwencja: budezonid w nebulizacji Komparatory: nie podano informacji Punkty końcowe: nie podano informacji Metodyka: preferowano duże,</p>	<p>Liczba włączonych badań w odniesieniu do ostrego zapalenia oskrzelików i świszczącego oddechu po zapaleniu oskrzelików: 5</p> <p>kluczowe wyniki/wnioski autorów przeglądu w odniesieniu do ostrego zapalenia oskrzelików i świszczącego oddechu po zapaleniu oskrzelików:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dwa badania sugerują, że budezonid w inhalacji może redukować liczbę epizodów świszczącego oddechu po zapaleniu oskrzelików i skracać czas hospitalizacji dzieci z ostrym zapaleniem oskrzelików; jednakże jedno z tych badań było retrospektywne, bez grupy kontrolnej wśród niemowląt przyjętych do szpitala w czasie dwóch różnych punktów czasowych w czasie 10 lat. Wyniki drugiego badania muszą zostać ocenione przez pryzmat faktu, iż badacze nie zostali poddani zaślepieniu, grupa kontrolna nie otrzymywała placebo, a leki podawano nie przez kompresor a poprzez obsługiwaną za pomocą pracy nóg pompę; • inne dwa badania z budezonidem wskazują na jego niepowodzenie w łagodzeniu objawów ostrego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	publikacji, zwracano się do firm farmaceutycznych z prośbą o udostępnienie danych nieopublikowanych.	kontrolowane badania w opisanych zastosowanych metodami statystycznymi. Inne: publikacje w dowolnym języku	zapalenia oskrzelików lub przewencji świszczącego oddechu po zapaleniu oskrzelików. Badania te oceniały krótko- i długoczasowy efekt inhalacji budezonidu w porównaniu z placebo u 201 niemowląt w wieku od 4 do 41 tygodni. W obu badaniach niemowlęta były losowo przydzielane do otrzymywania placebo lub budezonidu. Nie wykazano znaczących różnic klinicznych pomiędzy grupami w czasie 48 godzin po pierwszym podaniu ani znaczących różnic w medianie czasu hospitalizacji podczas ostrej fazy choroby. Co więcej – w czasie 6 lub 12 miesięcznej obserwacji nie wykazano znaczących różnic pomiędzy grupami otrzymującymi placebo lub budezonid w przewencji świszczącego oddechu, występujących w czasie dnia lub nocy symptomów ze strony dróg oddechowych lub w przyjmowaniu leków o działaniu rozszerzającym oskrzela, <ul style="list-style-type: none"> na podstawie jednego badania prospektywnego, niezaślepionego dotyczącego podania niemowlętom budezonidu w inhalacji w trakcie lub po ostrej fazie wirusowego zapalenia oskrzeli ków, autorzy przeglądu stwierdzili, że budezonid może zredukować świszczący oddech i potrzebę stosowania leków na astmę. 117 niemowląt w wieku od 0 do 9 miesięcy (średnia wieku: 2,6 miesiąca), które były hospitalizowane z powodu zapalenia oskrzeli ków spowodowanego RSV, zostało zrandomizowanych do 3 grup: gr. I (leczenie wyłącznie objawowe), gr. II (leczenie objawowe + nebulizacja z budezonidu – 500 µg 3 x dziennie przez 7 dni) i grupa 3 (leczenie objawowe + nebulizacja z budezonidu – 500 µg 2 x dziennie przez 2 miesiące). Leczenie objawowe składało się z podawania tlenu, nebulizacji z leków rozszerzających oskrzela oraz mieszaninę racemiczną adrenaliny. 6 miesięcy po infekcji wykonano skórne testy alergiczne, na najbardziej powszechnych alergenach - wyniki pozytywne otrzymano u kolejno 13, 28 oraz 25% niemowląt z każdej z grup. W dwa lata od infekcji, skontaktowano się z rodzicami dzieci biorących udział w badaniu. 14 z 38 (37%), 7 z 39 (15%) oraz 4 z 32 (12%) niemowląt z każdej z grup, otrzymywało stałe, wziewne leczenie przeciwastmatyczne. W przeglądzie podkreślono, iż niezbędne są randomizowane podwójnie zaślepienie badania z długim okresem obserwacji (≥2 lata) które ostatecznie potwierdziłyby te rezultaty. <p><u>Uwaga analityka Agencji:</u> publikacja nie odnosiła się ściśle do ocenianego wskazania tj. stanów zapalnych oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 r.ż.</p>

Bezpieczeństwo budezonidu na podstawie ChPL Pulmicort Turbuhaler

Najwyżej u 10% pacjentów leczonych produktem Pulmicort Turbuhaler można się spodziewać wystąpienia miejscowych działań niepożądanych.

Działania niepożądane występujące często (>1/100 pacjentów)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zakażenia grzybicze (kandydozy) jamy ustnej i gardła, kaszel oraz chrypka.

Działania niepożądane występujące rzadko (>1/1000 pacjentów)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: pokrzywka, wysypka, zapalenie skóry, skłonność do występowania wybroczyn krwawych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: skurcz oskrzeli.

Zaburzenia układu nerwowego: nerwowość.

Zaburzenia psychiczne: nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja, zaburzenia zachowania (głównie u dzieci).

W wyniku stosowania wziewnych glikokortykosteroidów mogą rzadko wystąpić objawy związane z ogólnoustrojowym działaniem glikokortykosteroidów, takie jak zaburzenie czynności nadnerczy i reakcja anafilaktyczna.

Po zastosowaniu każdej dawki należy wypłukać jamę ustną wodą, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia grzybicy jamy ustnej i gardła

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.12.2014 r. znak MZ-PLA-4610-474/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał Agencji zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy jednej substancji czynnej wymienionej w załączniku do ww. pisma: **budezonid, we wskazaniu stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia – w przypadkach inne niż określone w ChPL.**

Termin wydania opinii Rady Przejrzystości Minister Zdrowia wskazał na dzień **12 stycznia 2015 r.**

Problem zdrowotny

W zależności od czasu trwania choroby zapalenie oskrzeli dzielimy na ostre (<3 tyg.), podostre (3–8 tyg.) lub przewlekłe (>8 tyg.). Ostre zapalenie oskrzeli najczęściej jest spowodowane zakażeniem wirusowym. Zapalenie podostre może być wynikiem nadreaktywności oskrzeli po przebyłym zakażeniu albo zakażeniem krztuścem, natomiast przewlekłe zapalenie jest wynikiem wpływu szkodliwych czynników środowiskowych, najczęściej palenia tytoniu.

Metodologia opracowania

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: Medline via Pubmed, Embase via Ovid i The Cochrane Library. Do przeglądu kwalifikowano przeglądy systematyczne opublikowane w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Odnalezione dowody

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 05.01.2014 r. oraz w oparciu o raport Agencji nr AOTM-OT-434-23/2013, odnaleziono oraz opisano 9 rekomendacji/wytycznych klinicznych: z 2014 r.: *Canadian Paediatric Society (CPS)*, z 2012 r.: *New South Wales Government Health (NSW)*, z 2010 r.: *Cincinnati Children's Hospital Medical Centre (CCHMC)*, *Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare System (CAHTA)*, *American Academy of Family Physicians (AAFP)*, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA), *Alberta Clinical Practice Guideline (ACPG)*, z 2006 r.: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* oraz z 2001 r.: *Przewodnik Lekarza (Kycler)*.

Prawie wszystkie wytyczne, za wyjątkiem AAFP 2010 oraz Przewodnika Lekarza 2001 wymieniają glikokortykosteroidy wziewne, jako leczenie nierekomendowane w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli, zapalenia oskrzeli oraz zapalenia oskrzelików u dzieci.

Wyniki analizy klinicznej

Należy podkreślić niejednoznaczność wniosków płynących z analizy włączonych do niniejszego raportu przeglądów systematycznych:

- autorzy przeglądu *Fernandes 2013* stwierdzili, że aktualne dowody naukowe nie pozwalają na twierdzenie o znaczącym efekcie klinicznym systemowo i wziewnie podawanych kortykosterydów, rozumianym jako redukcja częstości przyjęć w trybie ambulatoryjnym do 1 i 7 dnia po przyjęciu leku lub redukcja długości pobytu w szpitalu wśród pacjentów hospitalizowanych - niemowląt z zapaleniem oskrzelików definiowanym jako pierwszy epizod świszczącego oddechu.

Wyniki kliniczne sugerują krótkoczasową korzyść ze stosowania kortykosterydów dla niemowląt hospitalizowanych, jednak nie stwierdzono efektów w wynikach skuteczności w odniesieniu do takich

drugorzędowych punktów końcowych jak: ciężkość stanu klinicznego, saturacja, puls, ponowne przyjęcia do szpitala, jakość życia, wskaźniki oddechowe, zdarzenia niepożądane. Brak efektów leczenia występuje we wszystkich badaniach pomimo ich znaczącej heterogeniczności (pod względem populacji, interwencji i wyników).

Podkreślono, iż wyniki z jednego dużego badania wskazują, że połączenie wysokich dawek systemowo działającego deksametazonu i adrenaliny może redukować częstość przyjęć w trybie ambulatoryjnym w umiarkowanym do ostrego zapaleniu oskrzelików.

- w przeglądzie *deBenedictis 2012* podkreślono, że w odniesieniu do ostrego zapalenia oskrzelików stwierdzono, iż stosowanie wziewnych GKS oraz systemowych GKS nie przyniosło poprawy stanu chorego. Na podstawie badań RCT przeprowadzonych na bardzo małej populacji wykazano potencjalną skuteczność bardzo wysokich dawek kortykosteroidów, przy czym wpływały one na rozwój mózgu oraz płuc. Ponadto wykazano, że podawanie zarówno wziewnych jak i doustnych GKS w ostrej fazie zapalenia oskrzelików nie chroniło przed nawrotem świszczącego oddechu po chorobie,

- w przeglądzie *Hartling 2011* stwierdzono, że wyłącznie adrenalina istotnie statystycznie redukowała częstość przyjęć ambulatoryjnych do 1 dnia po przyjęciu leku w porównaniu z placebo – zbiorczy współczynnik RR (ang. *risk ratio*) wyniósł 0,67 [95% CI: 0,50; 0,89]. Wyniki z dużego jednoosrodkowego badania wskazują, że połączenie deksametazonu z adrenaliną redukuje przyjęcia w trybie ambulatoryjnym do 7 dnia po przyjęciu leku (RR=0,65 [95% CI: 0,44; 0,95]). Analiza MTC (ang. *mixed treatment comparison*) wskazuje, że adrenalina w monoterapii lub w połączeniu ze sterydami jest preferowanym sposobem leczenia dla pacjentów ambulatoryjnych (prawdopodobieństwo, że jest to najlepszy sposób leczenia oparte na ocenie częstości przyjęć w trybie ambulatoryjnym do 1 dnia po przyjęciu leku, wyniosło odpowiednio 0,45 i 0,39). Częstość raportowanych skutków ubocznych nie różniła się pomiędzy interwencjami. Żadna z analizowanych interwencji nie wykazała oczywistej korzyści klinicznej w postaci skrócenia długości pobytu pacjentów w szpitalu,

- w przeglądzie *King 2004* stwierdzono, że stosowanie budezonidu wskazuje na mniejszą potrzebę stosowania leków wziewnych przeciw astmie 2 lata po włączeniu pacjentów do badania w grupie, która otrzymywała budezonid przez 2 miesiące w porównaniu z grupą, która otrzymywała budezonid przez 7 dni i w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto żadne spośród pozostałych 4 włączonych do przeglądu badań dla budezonidu nie wykazało znaczącej poprawy klinicznej wśród leczonych osób. Dwa z 4 badań wskazały na pogorszenie się wyników klinicznych w długim okresie obserwacji (nie podano jakim) w grupie przyjmującej budezonid wziewnie, rozumianych jako świszczący oddech lub kaszel w czasie 1 roku, ponowne przyjęcie do szpitala w czasie 6 miesięcy po włączeniu do badania z powodów problemów z oddychaniem. Jedno z badań wykazało brak różnic w tempie wzrostu dzieci, które otrzymywały kortykosterydy wziewnie (jednakże należy podkreślić, że połowa badań dotyczących kortykosterydów podawanych wziewnie nie raportuje efektów ubocznych),

- w przeglądzie *Hvizdos 2000*, do którego włączono 5 badań, dwa z nich sugerują, że budezonid w inhalacji może redukować liczbę epizodów świszczącego oddechu po zapaleniu oskrzelików i skracać czas hospitalizacji dzieci z ostrym zapaleniem oskrzelików, jednakże podkreślono niską jakość i ograniczenia tych badań. Dwa kolejne badania z budezonidem wskazują na brak jego skuteczności w łagodzeniu objawów ostrego zapalenia oskrzelików lub prewencji świszczącego oddechu po zapaleniu oskrzelików. Ponadto w czasie 6 lub 12 miesięcznej obserwacji nie wykazano znaczących różnic pomiędzy grupami otrzymującymi placebo lub budezonid w prewencji świszczącego oddechu, występujących w czasie dnia lub nocy symptomów ze strony dróg oddechowych lub w przyjmowaniu leków o działaniu rozszerzającym oskrzela. Z kolei na podstawie jednego badania prospektywnego autorzy przeglądu stwierdzili, że budezonid może redukować świszczący oddech i potrzebę stosowania leków na astmę.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Brak opinii ekspertów.

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji *budezonid* we wskazaniu pozarejestrycyjnym: stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia – w przypadkach inne niż określone w ChPL.

Medline via Pubmed (data ostatniego przeszukiwania: 03.01.2015 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search (((("Bronchitis"[Mesh]) OR (Bronchitis or "Bronchitis" or "bronchus infection" or "bronchus inflammation")) OR "Bronchiolitis"[Mesh]) OR Bronchiolitis)) AND (((Budesonid* or "map 0010" or map0010 or "s 1320" or s1320)) OR "Budesonide"[Mesh])	131
#16	Search (((("Bronchitis"[Mesh]) OR (Bronchitis or "Bronchitis" or "bronchus infection" or "bronchus inflammation")) OR "Bronchiolitis"[Mesh]) OR Bronchiolitis)) OR "Bronchiolitis"	44453
#15	Search Bronchiolitis	10289
#14	Search "Bronchiolitis"[Mesh]	6608
#12	Search Bronchitis or "Bronchitis" or "bronchus infection" or "bronchus inflammation"	41340
#8	Search "Bronchitis"[Mesh]	26581
#5	Search ((Budesonid* or "map 0010" or map0010 or "s 1320" or s1320)) OR "Budesonide"[Mesh]	6526
#4	Search Budesonid* or "map 0010" or map0010 or "s 1320" or s1320	6526
#3	Search "Budesonide"[Mesh]	3626

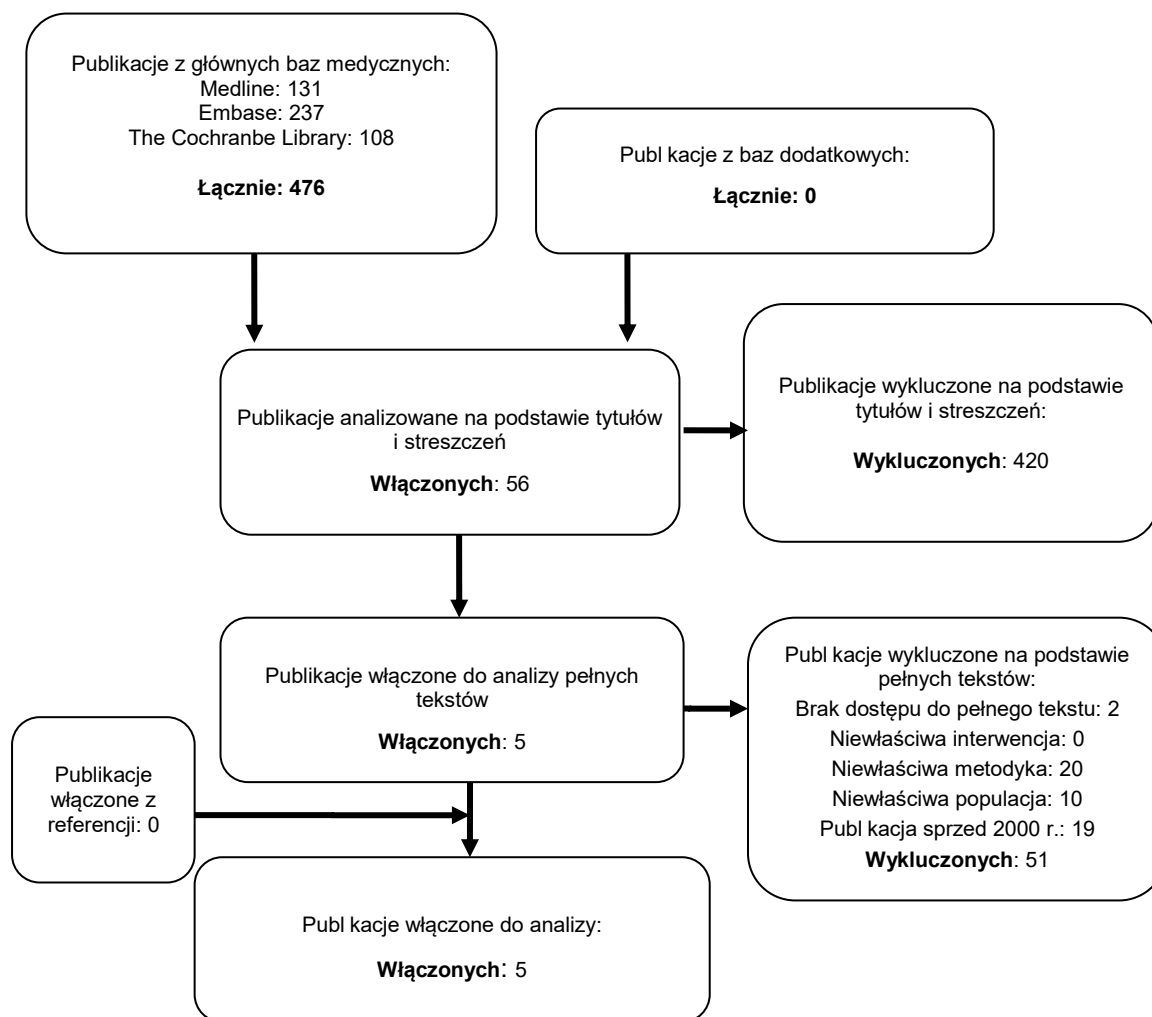
Embase via Ovid (data ostatniego przeszukiwania: 03.01.2015 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	budesonide/	15343
2	(budesonid* or "map 0010" or map0010 or "s 1320" or s1320).af.	16592
3	1 or 2	16592
4	bronchitis/	14637
5	(Bronchitis or "Bronchitis" or "bronchus infection" or "bronchus inflammation").af.	26343
6	bronchiolitis.af.	15575
7	bronchiolitis/	8945
8	4 or 5 or 6 or 7	40721
9	3 and 8	662
10	(child* or paediatric* or pediatric*).af.	2241496
11	9 and 10	256
12	limit 11 to (english or french or german or polish)	240
13	remove duplicates from 12	237

The Cochrane Library (data ostatniego przeszukiwania: 02.01.2015 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1308
#2	Budesonide or Budesonide, (S) -Isomer or Budesonide, (R) -Isomer Budesonide	3185
#3	#1 or #2	3185
#4	MeSH descriptor: [Bronchiolitis] explode all trees	297
#5	BRONCHIOLITIS	748
#6	MeSH descriptor: [Bronchitis] explode all trees	1480
#7	BRONCHITIS	3034
#8	Bronchitis or "Bronchitis" or "bronchus infection" or "bronchus inflammation" or "bronchiolitis" or "bronchioli infection" or "bronchioli inflammation"	3036
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	3712
#10	#3 and #9	108

8.2. Diagram metodologii włączania badań *budezonid* we wskazaniu pozarejestacyjnym: stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych u dzieci do 18 roku życia – w przypadkach inne niż określone w ChPL.



8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy

Autor/Pierwszy autor	Tytuł	Czasopismo	Wi./Wył	Powód wykluczenia
Hvizdos KM	Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders.	Drugs. 2000 Nov;60(5):1141-78.	Wi.	Nie dotyczy
Cade A	Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis.	Archives of Disease in Childhood. 82 (2) (pp 126-130), 2000.	Wył.	Niewłaściwa metodyka
De Benedictis FM	Corticosteroids in respiratory diseases in children	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 185 (1) (pp 12-23), 2012	Wi.	Nie dotyczy
Modl M	Acute viral infections of the lower respiratory tract. <Akute virale infektionen des unteren respirationstraktes.>	Monatsschrift fur Kinderheilkunde. 155 (SUPPL. 2) (pp M29-M42), 2007.	Wył.	Niewłaściwa metodyka
Kassur-Siemenska B	Observations on the treatment of children with bronchopulmonary dysplasia. <Wyn ki leczenia dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucna - Doswiadczenia własne.>	Pediatrics Polska. 76 (11) (pp 771-776), 2001.	Wył.	Niewłaściwa metodyka
Bacharier LB	Viral-induced wheezing episodes in preschool children: Approaches to therapy.	Current Opinion in Pulmonary Medicine. 16 (1) (pp 31-35), 2010.	Wył.	Niewłaściwa metodyka
Balfour-Lynn IM	Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis	Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD001915	Wył.	Niewłaściwa populacja
Bergeron A	Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell	Bone Marrow Transplant. 2007 May;39(9):547-53.	Wył.	Niewłaściwa populacja

Autor/Pierwszy autor	Tytuł	Czasopismo	Wi./Wyt	Powód wykluczenia
	transplantation.			
Bergeron A	Prospective evaluation of the efficacy of the combination of budesonide/formoterol in obstructive airway disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Rev Mal Respir. 2009 Sep;26(7):794-800	Wyt.	Brak dostępu do pełnego tekstu
Bisgaard H	Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 156 (4 I) (pp 1190-1196), 1997	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Blom D	Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing.	Cochrane Database of Systematic Reviews. (1) , 2007. Article Number: CD004881	Wyt.	Niewłaściwa populacja
Bont L	Inhaled corticosteroids and children.	The New England journal of medicine. 355 (6) (pp 624-625; author reply 625-626), 2006	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Brightling CE	Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis	European respiratory journal 2000, vol: 15, no: 4	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Brooks K	Pharmacotherapy challenges of fontan-associated plastic bronchitis: A rare pediatric disease.	Pharmacotherapy. 33 (9) (pp 922-934), 2013.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Cai C	Add-on montelukast vs double-dose budesonide in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: a pilot study.	Respiratory medicine 2012, Vol. 106, no. 10; 1369-75	Wyt.	Niewłaściwa populacja
Camard O	Pediatric emergency: Acute dyspnea in infants. <Dyspnee aigue du nourrisson.>	Medecine Therapeutique Pediatrie. 2 (5) (pp 315-325), 1999.	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Chan CH	The effects of inhaled corticosteroids on chronic airflow limitation.	Asian Pacific journal of allergy and immunology / launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand, vol 11 no: 2; 97-101	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Chao L	Efficacy of Nebulized Budesonide in Hospitalized Infants and Children Younger than 24 Months with Bronchiolitis.	Acta Paediatrica Taiwanica. 44 (6) (pp 332-335), 2003	Wyt.	Brak dostępu do pełnego tekstu
Colaneri M	Management of plastic bronchitis with nebulized tissue plasminogen activator: Another brick in the wall.	Italian Journal of Pediatrics. 40 (1) , 2014. Article Number: 18.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Dominguez KD	Treatment and prevention of RSV bronchiolitis	Journal of Pharmacy Practice. 14 (3) (pp 166-180), 2001.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Edmonds ML	Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma.	Cochrane Dafabase Syst Rev. 2012;12:CD002308	Wyt.	Niewłaściwa populacja
Edmonds ML	Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge.	Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD002316.	Wyt.	Niewłaściwa populacja
Fernandes RM	Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children	Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013 No: 6	Wi.	Nie dotyczy
Fox GF	Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post- bronchiolitis wheezing.	Archives of Disease in Childhood. 80 (4) (pp 343-347), 1999	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Frey U	Etiology and therapy of obstructive respiratory tract diseases in early childhood. <ATIOLOGIE UND THERAPIE OBSTRUKTIVER ATEMWEGSERKRANKUNGEN DES SAUGLINGS- UND VORSCHULALTERS.>	Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 128 (37) (pp 1356-1365), 1998	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Gouyon J-B	The treatment of bronchiolitis in newborns. <TRAITEMENT DE LA BRONCHIOLITE DU NOURRISSON.>	Revue du Praticien - Medecine Generale. 9 (284) (pp 15-16+18-19), 1995	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Goyal V	Combination inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis	Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 10;6:CD010327	Wyt.	Niewłaściwa populacja
Hartling L	Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis.	BMJ.2011;342:d1714	Wi.	Nie dotyczy
Hildebrandt GC	Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: Report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD	Bone Marrow Transplantation. 46 (10) (pp 1283-1295), 2011.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Howidi M	The severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis in young infants in the United	Journal of Tropical Pediatrics. 53 (1) (pp 22-26), 2007.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka

Autor/Pierwszy autor	Tytuł	Czasopismo	Wi./Wyt	Powód wykluczenia
	Arab Emirates.			
Kajosaari M	Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma.	Pediatr Allergy Immunol. 2000 Aug;11(3):198-202	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Kapur Nitin	Inhaled steroids for bronchiectasis	Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD000996	Wyt.	Niewłaściwa populacja
Kinane TB	Case 37-2011: A 9-month-old boy with recurrent tachypnea and respiratory distress	New England Journal of Medicine. 365 (23) (pp 2221-2228), 2011.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
King VJ	Pharmacologic Treatment of Bronchiolitis in Infants and Children: A Systematic Review	Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 158 (2) (pp 127-137), 2004	Wi.	Nie dotyczy
King VJ	Review: Commonly used pharmacological treatments for bronchiolitis in children do not seem to be effective.	Evidence-Based Medicine. 9 (5) (pp 141), 2004.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Kozak-Szkopek E	Inhalative glucocorticosteroids in chronic bronchitis. <ORIGINAL> INHALATIVE BUDESONID-THERAPIE BEI CHRONISCHER BRONCHITIS	Atemwegs- Und Lungenkrankheiten 1997, vol. 23, No. 9; 542-6	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Lang T	Budesonide in infants with obstructive lung disease. <BUDESONID BEI SAUGLINGEN UND KLEINKINDERN MIT OBSTRUKTIVEN LUNGENERKRANKUNGEN.>	Sozialpadiatrie und Kinderarztliche Praxis. 17 (3) (pp 155-156+159), 1995	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Malmström K	Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants:outcome at 3 years.	Thorax. 2011 Feb;66(2):157-62	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
McKean Michael C	Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood	Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, no. 1	Wyt.	Niewłaściwa populacja
Panitch HB	Bronchiolitis in infants.	Current Opinion in Pediatrics. 13 (3) (pp 256-260), 2001.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Pelkonen AS	Budesonide improves decreased airway conductance in infants with respiratory symptoms.	Arch Dis Child. 2009 Jul;94(7):536-41	Wyt.	Niewłaściwa populacja
Prasaad Steiner RW	Treating Acute Bronchiolitis Associated with RSV.	American Family Physician. 69 (2) (pp 325-330), 2004.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Ratjen F	High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children.	Bone Marrow Transplantation. 36 (2) (pp 135-138), 2005.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Reijonen T	Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis.	Archives of pediatrics & adolescent medicine 1996, vol. 150, no. 5; 512	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Reijonen TM	Nasopharyngeal eosinophil cationic protein in bronchiolitis: Relation to viral findings and subsequent wheezing.	Pediatric Pulmonology. 24 (1) (pp 35-41), 1997.	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Reijonen TM	Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis	Pediatric pulmonology 1997, vol: 23, no: 6; 397-403	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Richter H	Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing.	Journal of pediatrics 1998, vol. 132, no. 5; 849-53	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Sammartino L	Budesonide in acute bronchiolitis	Journal of Paediatrics and Child Health. 31 (1) (pp 61-62), 1995	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Uhlving HH	Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: Clinical criteria and treatment options	Bone Marrow Transplantation. 47 (8) (pp 1020-1029), 2012.	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
van Haren EH	The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic f brosis.	Respir Med. 1995 Mar;89(3):209-14	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Veerappan A	Role of steroids in croup and beta agonists in bronchiolitis.	Indian J Pediatr. 1996 Sep-Oct;63(5):577-81	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Wesseling GJ	Inhaled budesonide in chronic bronchitis. Effects on respiratory impedance.	The European respiratory journal 1991, vol. 4, no. 9; 1101-5	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Wesseling GJ	Effects of inhaled budesonide on the impedance of the respiratory system in chronic bronchitis patients	European Respiratory Journal – Supplement 1990, vol. 3, Suppl 10, 159S	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Wright RB	New approaches to respiratory infections in children. Bronchiolitis and croup.	Emerg Med Clin North Am. 2002 Feb;20(1):93-114	Wyt.	Niewłaściwa metodyka
Goodwin A	An uncontrolled assessment of nebulised budesonide in the treatment of acute infantile bronchiolitis	Br J Clin Res 1995; 6: 113-9	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.
Berger I	Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up.	Pediatr Pulmonol 1998;26:162–166.	Wyt.	Publ kacja sprzed 2000 r.

9. Piśmiennictwo

AAFP 2010	American Academy of Family Physicians Diagnosis and Treatment of Acute Bronchitis, Volume 82, Number 11 12,1, 2010
ACPG 2008	Guideline for The Management of Acute Bronchitis <i>Acute Bronchitis, December 2000</i>
CAHTA 2010	Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis Clinical Practice Guidelines In The Spanish National Healthcare System Ministry For Health And Social Policy Nipo (Official Publication Identification No.): 477-09-055-4
CCHMC 2010	Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less with a first time episode, Bronchiolitis Pediatric Evidence-Based Care Guidelines, Cincinnati Children's Hospital Medical Center , Guideline 1, pages 1-16, 2010
ChPL Budelin Novolizer	Charakterystyka Produktu Leczniczego Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), http://leki.urpl.gov.pl/files/Budelin_Novolizer_200_proszek_200mcg_dawke.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., http://leki.urpl.gov.pl/files/Budelin_Novolizer_200_proszek_200mcg_dawke.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
ChPL Budiair	Charakterystyka Produktu Leczniczego Budiair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), http://leki.urpl.gov.pl/files/Budiair_aerozol_200mcg.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Budiair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustn kiem), http://leki.urpl.gov.pl/files/Budiair_aerozol_200mcg.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
ChPL Miflonide	Charakterystyka Produktu Leczniczego Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.), http://leki.urpl.gov.pl/files/Miflonide_proszekwkaps_200mcg.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.), http://leki.urpl.gov.pl/files/Miflonide_proszekwkaps_400mcg.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
ChPL Neplit Easyhaler	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), http://leki.urpl.gov.pl/files/Neplit_easyhaler_proszek_100mcg.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), http://leki.urpl.gov.pl/files/Neplit_easyhaler_proszek_200mcg.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), http://leki.urpl.gov.pl/files/Neplit_easyhaler_proszek_400mcg.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
ChPL Pulmicort Turbuhaler	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., http://leki.urpl.gov.pl/files/PulmicortTurbuhaler_proszekdoinh_dwiedawki.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., http://leki.urpl.gov.pl/files/PulmicortTurbuhaler_proszekdoinh_dwiedawki.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
ChPL Ribuspil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribuspil, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustn k.), http://leki.urpl.gov.pl/files/R_buspil_roztw_200mcgdawke.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribuspil, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.), http://leki.urpl.gov.pl/files/R_buspil_roztw_200mcgdawke.pdf , data dostępu: 02.01.2015 r.
CPS 2014	Wytyczne <i>Canadian Peadiatric Society</i> , 2014, http://www.cps.ca/en/documents/position/bronchiolitis , data dostępu: 05.01.2015 r.
De Benedictis 2012	De Benedictis FM, Bush A., Corticosteroids in respiratory diseases in children, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 185 (1) (pp 12-23), 2012
Fernandes 2013	Fernandes RM, Ricardo M, Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013 No: 6
Hartling 2011	Hartling L, Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis, BMJ.2011;342:d1714
Hvizdos 2000	Hvizdos KM, Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders, Drugs. 2000 Nov;60(5):1141-78
King 2004	King VJ, Viswanathan M., Bordley W.C., Jackman A.M., Sutton S.F., Lohr K.N., Carey T.S., Pharmacologic Treatment of Bronchiolitis in Infants and Children: A Systematic Review, Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 158 (2) (pp 127-137), 2004
Kycler 2001	Kycler Z. Przewlekłe zapalenie oskrzeli u dzieci, Przewodnik Lekarza 2001
NPOA 2010	Hryniewicz W et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010. 26.01.2010
NSW 2010	Wytyczne New South Wales Government Health, 2010, http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2012/pdf/PD2012_004.pdf , data dostępu: 05.01.2015 r.
ORP nr 1/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP nr 20/2013	Opinia rady Przejrzystości nr 20/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w pediatrii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn.. MZ-460-13099-137/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP nr 38/2012	Opinia Rady Przejrzystości nr 38 z dnia 27 marca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją budezonidu w produktach leczniczych podawanych w leczeniu wziewnym oraz flutikazonu w produktach leczniczych stosowanych donosowo zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP nr	Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania

48/2014	produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP nr 325/2013	Opinia Rady Przejrzystości nr 325/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon i budezonid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce produktu Leczniczego
SIGN 2006	Scottish Intercollegiate Guidelines Network Bronchiolitis in children A national clinical guideline.2006 ISBN 1 (10) 905813 01 5; ISBN (13) 978 1 905813 01 8
Olejniczak 2003	Olejniczak K., Bręborowicz A., A kiewicz J.: Nawracające obturacyjne zapalenia oskrzeli a astma oskrzelowa u niemowląt i małych dzieci; Przew Lek 2003, 6, 5, 132-141
raport AOTM-OT-434-23/2013	raport AOTM-OT-434-23/2013
Strojny 2002	lek. W. Strojny (tłumaczenie), Zapalenie oskrzelików - tak czy nie?; Medycyna Praktyczna Pediaatria 2002/01; http://www.mp.pl/artykuly/12054 , data dostępu 07.01.2015 r.
Szczeklika 2014	Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych, 2014. Medycyna Praktyczna
Zielonka 2008	Zielonka T.: Epidemiologia chorób układu oddechowego u dzieci; Borgis - Postępy Nauk Medycznych 9/2008, s. 551-558
Strony internetowe	
BIL APTEK	http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=70 data dostępu: 07.01.2015 r.
IKAR PRO	http://www.ikarpro.pl/ data dostępu: 09.01.2015 r.
NFZ DGL	http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444 data dostępu: 07.01.2015 r.
URPL Wykaz	http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5634/original/Urzedowy_Wykaz_PL_2014_zal_1.pdf?1395746066 , data dostępu: 07.01.2015 r.
	http://pulmonologia.mp.pl/choroby/68742.zapalenie-oskrzeli (data dostępu: 08.01.2015 r.)