



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Budesonidum
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:
dysplazja oskrzelowo-płucna

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.4.2017

Data ukończenia: 3 luty 2017

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT / AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ApO2	pęcherzykowo-tętniczy gradient tlenu
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BPD	dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. bronchopulmonary dysplasia)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLD	przewlekła choroba płuc (ang. chronic lung disease)
CPAP	ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
FIO2	stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (ang. Fraction of inspired oxygen)
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ITT	intention-to-treat
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	number needed-to-treat
NS	nie istotne statystycznie
PDA	przetrwwały przewod tętniczy
PMA	wiek postmenstrualny, wiek liczony od daty ostatniej miesiączki (ang. post menstrual age)
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDS	ciężka niewydolność oddechowa
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b 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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Technologia oceniania	6
2.1.1. Informacje podstawowe	6
2.1.2. Analiza wskazań rejestracyjnych	8
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
2.2. Problem zdrowotny	12
2.2.1. Dysplazja oskrzelowo-płucna.	12
2.3. Technologie alternatywne	16
2.4. Opinie eksperckie	16
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	19
3. Wskazanie dowodów naukowych	20
3.1. Metodologia analizy klinicznej	20
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	21
3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL	27
3.3. Ograniczenia	30
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	30
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym	34
5. Kluczowe informacje i wnioski	35
6. Źródła	39
7. Załączniki	40
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	40
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	41
7.3. Wykaz rekordów odnalezionych w bazie Clinical Trials (ClinicalTrials.gov)	47

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2017-01-25

PLA.4600.622.2016.2.MB IK: 755581

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, 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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną budesonidum:

Substancja czynna	Nazwa leku, postać, dawka, wielkość opakowania zewnętrznego, Kod EAN	Zakres wskazań do oceny
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283629	Dysplazja oskrzelowo-płucna
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283650	
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283698	
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991005696	
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991005733	
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml, 20 szt., 5909991107925	
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909990445615	
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909990445714	
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909990445813	
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909991233099	
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909991269784	

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.)

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

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: **budesonidum**, 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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Bud eso nidu E	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283629
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283650

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283698
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 szt.	5909991107925
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445615
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445714
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445813
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991233099
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991269784

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53,00-113 Warszawa
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Szwecja
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	Delfarma Sp. z o.o. ul. Św. Teresy od Dzieciątka Jezus 111,91-222 Łódź
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	InPharm Sp. z o.o. ul. Genewska 6A 03-963 Warszawa	

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), dnia 25.01.2017 r. pismem znak PLA.4600.622.2016.2.MB IK: 755581 Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w zakresie leków, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: budesonidum, w następujących wskazaniach pozarejestracyjnych:

- dysplazja oskrzelowo-płucna.

Dodatkowe informacje:

W ocenianym wskazaniu pozarejestracyjnym przedmiotowa substancja czynna nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych w dziedzinach: neonatologii, chorób płuc, chorób płuc dzieci oraz do konsultanta wojewódzkiego dla woj. mazowieckiego z dziedziny: chorób płuc dzieci oraz do ekspertów, specjalistów w zakresie wymienionych powyżej dziedzin. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 1 opinię ekspercką w przedmiotowej sprawie.

Wystąpiono również do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji substancji czynnej budesonidum. Do dnia przekazania materiałów nie otrzymano odpowiedzi w przedmiotowej sprawie.

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące substancji czynnej budesonidum na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Benodil.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – budesonidum (ChPL Benodil, 2016).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	budesonidum
Kod ATC	R03B A02
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy
Postać farmaceutyczna	Zawiesina do nebulizacji. Zawiesina biała lub prawie biała.
Droga podania	Podanie wziewne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwzapalne wysiękowe i przeciwobrzękowe z mniejszą częstością występowania poważnych działań niepożądanych niż w przypadku doustnych kortykosteroidów. Ze względu na poniższe cechy można wytłumaczyć jego bezpośrednie działanie na drogi oddechowe: 1. Hamowanie powstawania, przechowywania i uwalniania mediatorów z komórek tucznych, bazoofilów i makrofagów. 2. Zmniejszenie nadmiernej reaktywności układu oddechowego na bodźce zewnętrzne. 3. Zmniejszenie pobudzenia cholinergicznego, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie wydzielania śluzu. 4. Uszczelnienie nabłonka i śródbłonka. 5. Zmniejszenie objawów zapalenia (obrzęk, naciek komórkowy). 6. Zwiększona skuteczność beta-2-sympatykomimetyków (nieznaczny wpływ). Indukcja specyficznych białek, np makrokortyn, jest omawiana jako specyficzne mechanizmy działania budezonidu. Biosynteza tych białek wymaga czasu, wyjaśniając opóźniony początek pełnej skuteczności budezonidu. Makrokortyna działa poprzez hamowanie fosfolipazy A2, w tym również hamowanie metabolizmu kwasu arachidonowego i hamuje powstanie mediatorów reakcji zapalnej, takich jak leukotrieny.

Kategoria	Opis												
	<p>Zazwyczaj, nawet w przypadku długotrwałego stosowania, nie są spodziewane znaczące klinicznie ogólnoustrojowe działania niepożądane, nawet po przypadkowym połknięciu lub wstrzyknięciu, ze względu na szybki metabolizm w wątrobie.</p> <p>Podczas długotrwałego stosowania nie obserwowano zaniku błony śluzowej oskrzeli.</p> <p>Badania budesonidu przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały, zależny od dawki, wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i moczu. Budesonid w postaci suchego proszku dostarczanego przez Turbuhaler w zalecanych dawkach powoduje znacznie mniejszy wpływ na czynność nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w testach z ACTH.</p> <p><u>Miejscowe działanie przeciwzapalne</u></p> <p>Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają działania przeciwzapalne, takie jak zahamowanie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin.</p> <p>W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów chorych na astmę, porównującym budesonid wziewny i doustny w dawkach, po których biodostępność ogólnoustrojowa jest podobna, wykazano statystycznie znaczącą skuteczność budesonidu wziewnego, a nie doustnego. W związku z tym, działanie lecznicze standardowych dawek budesonidu wziewnego może być w znacznym stopniu wyjaśnione przez jego bezpośrednie działanie na układ oddechowy.</p> <p>W badaniu prowokacyjnym wykazano, że wcześniejsze podawanie budesonidu przez cztery tygodnie powoduje mniejsze zwięźnienie oskrzeli w natychmiastowych, jak i opóźnionych reakcjach astmatycznych.</p> <p><u>Początek działania leku</u></p> <p>Po pojedynczej dawce wziewnego budesonidu, podanej za pomocą inhalatora proszkowego, poprawa czynności płuc osiągnięta jest w ciągu kilku godzin. Wykazano, że po zastosowaniu leczniczym inhalowanego budesonidu, podanego za pomocą inhalatora proszkowego, poprawa czynności płuc osiągnięta jest w ciągu dwóch dni od rozpoczęcia leczenia, chociaż maksymalne działanie może być osiągnięte dopiero po czterech tygodniach.</p> <p><u>Reaktywność dróg oddechowych</u></p> <p>Wykazano, że budesonid zmniejsza reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę u pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli.</p> <p><u>Astma wywołana wysiłkiem</u></p> <p>Leczenie budesonidem wziewnym jest skuteczne w zapobieganiu astmie wywołanej wysiłkiem.</p> <p><u>Wpływ na wzrost</u></p> <p>Ograniczona liczba danych z badań długoterminowych sugeruje, że większość dzieci i młodzieży leczonych budesonidem wziewnym osiąga swój docelowy wzrost w wieku dorosłym. Zaobserwowano jednak początkowe niewielkie, ale przemijające spowolnienie wzrostu (o około 1 cm), które występuje na ogół w pierwszym roku leczenia.</p>												
Dawkowanie	<p><u>Astma</u></p> <p>Dawkowanie produktu leczniczego Benodil należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dawkę należy ustalić na najniższym poziomie zapewniającym skuteczną kontrolę objawów astmy. Dawkę dobową należy podzielić na dwie dawki (podawane rano i wieczorem). W przypadku niewystarczającej skuteczności produktu leczniczego dawkę dobową można podzielić na 3 lub 4 pojedyncze dawki.</p> <p>W przypadku, gdy wskazane jest zwiększenie efektu terapeutycznego, szczególnie u pacjentów, bez większego wydzielania śluzu w drogach oddechowych, zaleca się raczej zwiększenie dawki produktu leczniczego Benodil niż włączenie do leczenia doustnych kortykosteroidów, z powodu mniejszego ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.</p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia</u></p> <p>Gdy leczenie rozpoczyna się w okresie ciężkiej astmy i podczas zmniejszania lub całkowitego zaprzestania przyjmowania doustnych glikokortykosteroidów, zalecana dawka początkowa budesonidu znajduje się w poniższej tabeli.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u></p> <p>Dawkę podtrzymującą należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta i powinna być ona możliwie najmniejsza aby zapewnić skuteczną kontrolę objawów astmy. Produkt leczniczy Benodil jest przeznaczony do długotrwałego leczenia astmy.</p> <p><u>Maksymalna dawka dobową</u></p> <p>Zastosowanie maksymalnej dawki dobowej (2 mg budesonidu) dla niemowląt od 6 miesiąca życia i dzieci w wieku poniżej 12 lat należy rozważyć tylko u dzieci z ciężką astmą i w ograniczonym czasie.</p> <p>Tabela 1. Zalecana dawka:</p> <table border="1" data-bbox="395 1803 1412 2020"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dawka początkowa</th> <th>Dawka podtrzymująca</th> <th>Maksymalna dawka dobową</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niemowlęta (w wieku od 6 do 23 miesięcy) i Dzieci (w wieku od 2 do 11 lat)</td> <td>0,5 – 1 mg budesonidu dwa razy na dobę</td> <td>0,25 – 0,5 mg budesonidu dwa razy na dobę</td> <td>2 mg budesonidu</td> </tr> <tr> <td>Młodzież (w wieku od</td> <td>1 – 2 mg budesonidu</td> <td>0,5 – 1 mg budesonidu</td> <td>4 mg budesonidu</td> </tr> </tbody> </table>		Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca	Maksymalna dawka dobową	Niemowlęta (w wieku od 6 do 23 miesięcy) i Dzieci (w wieku od 2 do 11 lat)	0,5 – 1 mg budesonidu dwa razy na dobę	0,25 – 0,5 mg budesonidu dwa razy na dobę	2 mg budesonidu	Młodzież (w wieku od	1 – 2 mg budesonidu	0,5 – 1 mg budesonidu	4 mg budesonidu
	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca	Maksymalna dawka dobową										
Niemowlęta (w wieku od 6 do 23 miesięcy) i Dzieci (w wieku od 2 do 11 lat)	0,5 – 1 mg budesonidu dwa razy na dobę	0,25 – 0,5 mg budesonidu dwa razy na dobę	2 mg budesonidu										
Młodzież (w wieku od	1 – 2 mg budesonidu	0,5 – 1 mg budesonidu	4 mg budesonidu										

Kategoria	Opis		
	12 do 17 lat) i Dorośli	dwa razy na dobę	dwa razy na dobę
	Tabela 2. Objętość dawki produktu leczniczego Benodil:		
	Objętość produktu Benodil, 0,125 mg/ml, zawiesiny do nebulizacji		Dawka [mg]
	2 ml		0,25 mg
	4 ml		0,5 mg
	6 ml		0,75 mg
	Objętość produktu Benodil, 0,125 mg/ml, zawiesiny do nebulizacji		Dawka [mg]
	2 ml		0,5 mg
	4 ml		1 mg
	6 ml		1,5 mg
	Objętość produktu Benodil, 0,125 mg/ml, zawiesiny do nebulizacji		Dawka [mg]
	2 ml		1 mg
	4 ml		2 mg
	W przypadku gdy nie można dobrać odpowiednich dawek tym produktem leczniczym, dostępne są jego inne moce.		
	<i>Pacjenci leczeni doustnymi glikokortykosteroidami w terapii podtrzymującej</i>		
	Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie wziewnym produktem Benodil pacjent powinien być w stanie stabilnym. Wysoką dawkę produktu leczniczego Benodil można stosować jednocześnie z wcześniej stosowaną doustną dawką steroidów przez około 10 dni.		
	Następnie dawkę doustnego steroidu należy stopniowo zmniejszać (przykładowo o 2,5 mg prednizolonu lub o równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu każdego miesiąca) do najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby. W celu uzyskania dalszych informacji na temat przerywania stosowania doustnych kortykosteroidów.		
	<u>Pseudokrup</u>		
	Zwykle stosowana dawka u niemowląt i dzieci z pseudokrupem to 2 mg produktu leczniczego Benodil. Dawkę tę można podać w całości lub podzielić ją na dwie dawki po 1 mg, podając w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.		
	<u>POChP</u>		
	Pacjentów należy leczyć stosując produkt leczniczy Benodil w dawkach 1-2 mg na dobę. Leczenie należy podzielić na 2 pojedyncze dawki co 12 godzin aż do momentu poprawy stanu klinicznego.		
	<u>Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby</u>		
	Brak dostępnych danych dotyczących stosowania budesonidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Budesonid jest metabolizowany głównie w wątrobie, dlatego po podaniu doustnym u pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia jego stężenia w surowicy.		

2.1.2. Analiza wskazań rejestracyjnych

W poniższej tabeli zestawiono wskazania rejestracyjne ocenianych interwencji na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego dla produktów zawierających substancję czynną budesonidum.

Tabela 2. Zarejestrowane wskazania do stosowania budesonidum we wnioskowanych produktach leczniczych na podstawie ChPL (ChPL Benodil 2016, ChPL Nebbud 2016, ChPL Pulmicort 2016)

Produkt leczniczy:		
Benodil	Nebbud	Pulmicort
Produkt leczniczy Benodil jest stosowany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> – Astmy, gdy stosowanie inhalatora ciśnieniowego lub inhalatora proszkowego jest niewłaściwe. – Pseudokrupu - bardzo ciężkiego zapalenia krtani (Laryngitis subglottica) podczas hospitalizacji. – Zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w przypadku gdy stosowanie budesonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji jest uzasadnione. Produkt leczniczy Benodil nie jest wskazany do łagodzenia ostrego napadu astmy lub stanów astmatycznych	Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji wskazany jest do stosowania: <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów z astmą oskrzelową, u których stosowanie inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem lub inhalatorów proszkowych nie powoduje wystarczającego działania bądź jest niewskazane, – u niemowląt i dzieci z pseudokrupem czyli ostrym zapaleniem krtani (laryngitis acuta). 	Produkt Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów z astmą oskrzelową, u których konieczne jest długotrwałe podawanie glikokortykosteroidów w celu kontrolowania procesu zapalnego toczącego się w układzie oddechowym, – u pacjentów z zespołem krup – ostrym zapaleniem krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii, wiążącym się z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem i prowadzącym do zaburzeń oddychania.

Produkt leczniczy:		
Benodil	Nebbud	Pulmicort
i bezdechu.		

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym substancja czynna budesonidum **nie była** dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Treść wcześniejszych opinii RK/RP wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wcześniejsze opinie RK/RP wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Nr i data wydania	Opinie/Stnowiska RK/RP
ipratropii bromidum, fenoterolum + ipratropii bromidum – dysplazja oskrzelowo-płucna	
Opinia Rady Przejrzystości nr 285/2016 z dnia 19 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną, ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną <u>ipratropii bromidum</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. <u>mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo – płucna</u>.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną ipratropii bromidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.</p> <p>Uzasadnienie: Bromek ipratropium jest związkami amoniowym o właściwościach przeciwcholinergicznym. Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji produktu leczniczego zawierającego bromek ipratropium jest wywołane miejscowym stężeniem leku, a nie jego działaniem ogólnoustrojowym. Wskazania zarejestrowane bromku ipratropium dotyczą astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, eozynofilowego zapalenia oskrzeli.</p> <p>Poprzednie stanowiska Rady w przedmiotowych wskazaniach były wydawane w dniu 15.09.2014 r., 25.11.2013 r., 01.10.2012 r.</p> <p>W ramach aktualizacji poprzedniego opracowania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla analizowanych wskazań, ale nowych 5 wytycznych klinicznych, tj. opublikowanych po 2013 r., odnoszących się do postępowania w mukowiscydozie i ostrych stanach zapalnych oskrzeli.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej CFF z 2016 r dla populacji dzieci z mukowiscydozą brak jest wystarczających dowodów naukowych przemawiających za lub przeciw rekomendowanemu przewlekłemu stosowaniu wziewnych leków rozszerzających oskrzela dla polepszenia funkcji płuc i jakości życia lub łagodzenia zaostrzeń choroby. W wytycznych wskazano jednak, że w 3 publikacjach wykazano, iż odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela występowała, ale u mniej niż 20% dzieci z mukowiscydozą, co może być związane z polimorfizmem genów. Wytyczne wskazują, że ocena odpowiedzi na leki rozszerzające oskrzela może być rozważona, gdy istnieją objawy sugerujące nadreaktywność dróg oddechowych.</p> <p>Odnaleziono jedno opracowanie wtórne (Iyengar 2015) dotyczące dysplazji oskrzelowo-płucnej. W przypadku zastosowania ipratropium w monoterapii (publ kacja Brundage 1990) zaobserwowano istotną statystycznie t.j. zmniejszenie oporu w przepływie powietrza i znaczący compliance. Wg opinii autorów publikacji niemowlęta z dysplazją oskrzelowo-płucną ze świszczącym oddechem mogą wymagać podania w ipratropim w drugiej linii leczenia.</p> <p>Konsensus dotyczący pierwotnej dyskinezy rzęsek obowiązuje od roku 2009 (European Respiratory Society – ERS). Zawarte w dokumencie wytyczne podkreślają, iż z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na populacji chorych, wszystkie rekomendacje oparte są na dowodach o bardzo niskiej wiarygodności, bądź są ekstrapolowane z wytycznych dotyczących leczenia mukowiscydozy. Wytyczne nie odnoszą się do konkretnych grup leków, podają jedynie, że regularne stosowanie leków rozszerzających oskrzela nie prowadzi do pogorszenia reaktywności dróg oddechowych, ale nie są one szczególnie skuteczne.</p> <p>Bromek ipratropium posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Podsumowując, wprawdzie brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: bromek ipratropium we wskazaniach mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, to zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej.</p> <p>Tym samym Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii w dniu 15.09.2014 r., 25.11.2013 r., 01.10.2012 r., pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p> <p>Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne (po roku 2013) odnoszące się do terapii ostrych stanów zapalnych (MQIC 2016, Liapkou 2016, NICE 2015, AAP 2014). W wytycznych MQIC 2016 brak odniesienia do wnioskowanej technologii medycznej; w wytycznych Liapkou 2016 nie zaleca się podawania bronchodylatorów w ostrym zapaleniu oskrzeli. W wytycznych NICE 2015 nie zaleca się podawania ipratropium w leczeniu zapalenia oskrzelików u dzieci. W wytycznych AAP 2014 podkreślono, że pomimo, iż w kilku badaniach oceniano bronchodylatory w wirusowym</p>

Nr i data wydania	Opinie/Stanowiska RK/RP
	<p>zapaleniu oskrzel ków u dzieci od 1 mc do 23 miesiąca. Życia, to większość badań RCT nie wykazała spójnych dowodów na istnienie korzyści z zastosowania leków alfa lub beta adrenergicznych, brak odniesienia do wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>Komparatorem wnioskowanej technologii może być salbutamol.</p> <p>Podsumowując, ze względu na pojawienie się nowych wytycznych klinicznych po oku 2013 i ponowny brak dowodów naukowych w omawianym wskazaniu Rada uważa za niezasadne dalsze finansowanie bromeek ipratropium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego t.j: we wskazaniu ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.</p> <p>Stanowisko takie podzielił także jeden z ekspertów zwracając uwagę na możliwość masowego stosowania tego preparatu „może być powodem do powściągliwości przy rozważaniu finansowania ze środków publicznych.”.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2016 z dnia 19 września 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne <u>fenoterolum + ipratropii bromidum</u>, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne <u>fenoterolum + ipratropii bromidum</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. mukowiscydoza; <u>dysplazja oskrzelowo - płucna</u>; dyskineza rzęsek.</p> <p>Uzasadnienie Brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterol + bromeek ipratropium oraz bromeek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek. Jednak zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej. Jest to technologia bezpieczna, działania niepożądane występują dość rzadko, a szczególnie wtedy, kiedy przedawkowano leki. W praktyce klinicznej przy starannej obserwacji chorych są to leki dobrze tolerowane. Nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych odnoszących się do zastosowania fenoterolu i bromku ipratropium. Rekomendacje przedstawione w poprzednim raporcie AOTM-OT-434-22/2013 dla tych jednostek chorobowych są nadal obowiązujące.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne <u>fenoterolum + ipratropii bromidum</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancje czynne: <u>fenoterolum + ipratropii bromidum</u> wyrażoną w opinii nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: <u>mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek</u>.</p> <p>Uzasadnienie: Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 269/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną <u>ipratropii bromidum</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: <u>ipratropii bromidum</u> wyrażoną w opinii nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: <u>mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych</u>.</p> <p>Uzasadnienie: Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: <u>fenoterolum + ipratropii bromidum</u> oraz <u>ipratropii bromidum</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produkty lecznicze zawierające substancje czynne: <u>fenoterol + bromeek ipratropium oraz bromeek ipratropium</u> we wskazaniach: <u>mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, oraz bromeek ipratropium</u> w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu leczniczego zawierającego substancje czynne: fenoterol + bromeek ipratropium w wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych.</p> <p>Uzasadnienie: Jakkolwiek, brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: fenoterol + bromeek ipratropium oraz bromeek ipratropium we wskazaniach: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo płucna, dyskineza rzęsek, to zdaniem ekspertów leki te znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej. Zdaniem Rady, we wskazaniu: ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych, korzystniej jest stosować leki jednoskładnikowe.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2012 z dnia 1 października 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w dermatologii, reumatologii i pediatrii w chorobach określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13121-36/JOR/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją następujących technologii: <u>fenoterol+bromeek ipratropium, bromeek ipratropium</u> w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli – w przypadku obturacji dróg oddechowych</p> <p>Uzasadnienie: zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadnia stosowanie tych leków.</p>

Nr i data wydania	Opinie/Stanowiska RK/RP
budezonid - wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 89/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną budesonidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną budesonidum</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. <u>wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia</u>.</p> <p>Uzasadnienie: Budezonid, jest syntetycznym, niehalogenowym kortykosteroidem przeznaczonym do podawania wyłącznie miejscowo w leczeniu wziewnym, który charakteryzuje się silnym działaniem przeciwzapalnym oraz jest pozbawiony działań ogólnoustrojowych lub hamujących czynność kory nadnerczy, jeśli lek stosuje się w zalecanych dawkach. Pomimo braku wysokiej jakości opracowań dotyczących stosowania leku u dzieci w wirusowym zapaleniu krtani, wytyczne oraz praktyka kliniczna wskazuje na korzyści z jego zastosowania przy akceptowalnym poziomie ryzyka. 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); • stosowanie glikokortykoidów pozwala na skrócenie czasu leczenia i zmniejszenia kosztów leczenia w sytuacji nadkażenia bakteryjnego. Przy stosowaniu leków zawierających budesonid w populacji dziecięcej należy zwrócić szczególną uwagę na zalecenia producenta w CHPL odrębnie dla każdego produktu handlowego w zakresie działań niepożądanych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, <u>budezonid</u>, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną budesonidum</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. <u>wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia</u>.</p> <p>Uzasadnienie: 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 zapalen 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>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budesonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa <u>za zasadne dalsze finansowanie</u>, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych zawierających <u>budezonid, podawanych drogą wziewną we wskazaniu zapalenie wirusowe krtani u dzieci</u>.</p> <p>Uzasadnienie: biorąc pod uwagę kryteria stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami należy podkreślić że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie wirusowe krtani u dzieci może stanowić zagrożenie życia (duszność wydechowa, obrzęk krtani, tchawicy, oskrzeli, upośledzenie drożności dróg oddechowych); - stosowanie glikokortykoidów pozwala na skrócenie czasu leczenia i zmniejszenia kosztów leczenia w sytuacji nadkażenia bakteryjnego.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2012 z dnia 27 marca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją budesonidu w produktach leczniczych podawanych w leczeniu wziewnym oraz flutikazonu w produktach leczniczych stosowanych donosowo w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zawierających budesonid, 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 pow kłanych wysiękowym zapaleniem ucha. <p>Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę kryteria stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami należy podkreślić że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>Dodatkowe uwagi Rady: Zdaniem wielu ekspertów polskie prawo rozróżnia tylko dwie drogi ordynowania leków: zgodnie ze wskazaniami zawartymi w ChPL i poza wskazaniami, w ramach eksperymentu medycznego, co obarczone jest koniecznością spełnienia szeregu wymogów, w tym m.in. przejścia całej procedury uzyskania zgody komisji bioetycznej. Rozróżnienie na stosowanie produktów poza wskazaniami na soft- i off-label nie jest pojęciem prawnym. Zdaniem Rady niezbędne jest uporządkowanie regulacji prawnych dotyczących eksperymentów medycznych i stosowania leków off-label w Polsce.</p>

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Dysplazja oskrzelowo-płucna.

Kod ICD-10:

P 27.1

Definicja

Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD – bronchopulmonary dysplasia) występująca zamiennie pod nazwą przewlekła choroba płuc (CLD – chronic lung disease) charakteryzuje się występowaniem stanu zapalnego płuc, nieprawidłowego ich wzrastania, nieprawidłowego rozwoju pęcherzyków płucnych oraz ich unaczynienia u noworodków urodzonych przedwcześnie. Klinicznie choroba manifestuje się zapotrzebowaniem na tlenoterapię w 36 tygodniu wieku postmenstruacyjnego (PMA – postmenstrual age), a u wielu pacjentów nieprawidłowym funkcjonowaniem płuc przez wiele lat, aż do wieku dojrzewania i wczesnego wieku dorosłego. Poniżej przedstawiono definicję BPD/CLD, która została uzgodniona w ramach programu National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), National Heart, Lung and Blood Institute w czerwcu 2000 roku:

TABELA 11-1 Definicja dysplazji oskrzelowo-płucnej według NICHD (Narodowy Instytut Zdrowia Dziecka)

Wiek ciążowy	< 32 tygodni	> 32 tygodnie
Punkt czasowy badania	36 tygodni PMA lub dzień wypisu do domu – który z nich nastąpi wcześniej	> 28 dni, ale < 56 dni po urodzeniu lub dzień wypisu do domu – który z nich nastąpi wcześniej
	Leczenie tlenem o stężeniu > 21% przez co najmniej 28 dni oraz	
Łagodna postać BPD	Oddychanie powietrzem w 36. tygodniu PMA lub w dniu wypisu – którykolwiek nastąpi pierwszy	Oddychanie powietrzem w 56. dobie życia lub w dniu wypisu – którykolwiek nastąpi pierwszy
Umiarkowana postać BPD	Konieczność* stosowania tlenu < 30% w 36. tygodniu PMA lub w dniu wypisu – którykolwiek nastąpi pierwszy	Konieczność* stosowania tlenu < 30% w 56. dobie życia lub w dniu wypisu – którykolwiek nastąpi pierwszy
Ciężka BPD	Konieczność* stosowania tlenu > 30% i/lub wsparcia oddechu dodatnim ciśnieniem (PPV/NCPAP) w 36. tygodniu PMA lub w dniu wypisu – którykolwiek nastąpi pierwszy	Konieczność* stosowania > 30% tlenu i/lub wsparcia oddechu dodatnim ciśnieniem (PPV/NCPAP) w 56. dobie życia lub w dniu wypisu – którykolwiek nastąpi wcześniej

Na podstawie: Jobe A.H., Bancalari E. *Bronchopulmonary dysplasia*, Am J Crit Care Med. 163: 1723–1723–1729, 2001. BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna (*bronchopulmonary dysplasia*); NCPAP – nosowe ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (*nasal continous positive airway pressure*); PPV – dodatnie ciśnienie wentylacji (*positive pressure ventilation*); PMA – wiek liczony od ostatniej miesiączki (*postmenstrual age*)

* Fizjologiczny test potwierdzający konieczność stosowania tlenoterapii w momencie badania nadal nie jest zdefiniowany. BPD zwykle rozwija się u noworodków, które wymagają leczenia tlenem i wentylacją dodatnim ciśnieniem z powodu niewydolności oddechowej, zwykle zespołu zaburzeń oddychania (RDS). Utrzymywanie się objawów klinicznych zaburzeń oddychania (tachypnoe, wciąganie międzyżebrzy, świsty) uważa się za powszechne w opisie BPD i nie zostały uwzględnione w kryteriach diagnostycznych opisujących ciężkość BPD. Noworodki leczone tlenem o stężeniu > 21% i/lub dodatnim ciśnieniem wentylacji z przyczyn pozaoddechowych (np. bezdechcy pochodzenia ośrodkowego, porażenie przepony) nie mają rozpoznanej BPD, dopóki nie stwierdza się u nich choroby płuc i klinicznych cech niewydolności oddechowej. Doba stosowania tlenoterapii > 21% oznacza konieczność jej stosowania powyżej 12 godzin tego dnia. Leczenie tlenem > 21% i/lub dodatnim ciśnieniem wentylacji w 36. tygodniu wieku korygowanego w 56. dobie życia lub w dniu wypisu nie może oznaczać „ostrego” wydarzenia, lecz codzienną terapię stosowaną rutynowo, zarówno przed, jak i po 36. tygodniu PMA, 56. dobie życia lub w dniu wypisu.

W literaturze występuje także definicja fizjologiczna BPD przedstawiona przez Walsh w 2003 r., która zawiera kryteria uwalniania od tlenoterapii bazujące na saturacji tlenem:

TABELA 11-2 Fizjologiczna definicja BPD

Tlen	< 30%		> 30% lub PPV/CPAP	
Stopniowe ograniczanie stężenia tlenu aż do powietrza		TAK		NIE
Saturacja tlenem	< 80%	80–87%	88%–95%	≥ 96%
Monitorowanie	1 min	5 min	15 min	60 min
Wynik	negatywny	negatywny	pozytywny	pozytywny
BPD	TAK	TAK	NIE	NIE
				TAK

BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna; PPV – dodatnie ciśnienie wentylacji; CPAP – ciągle dodatnie ciśnienie oddechowe; PMA – wiek liczony od ostatniej miesiączki

U noworodków w 36. tygodniu PMA wymagających tlenoterapii > 30% i/lub mechanicznej wentylacji albo NCPAP rozpoznano BPD i nie próbowano u nich zmniejszać stężenia tlenu w mieszaniu oddechowej. U noworodków w tym samym wieku, które nie wymagały tlenoterapii nie rozpoznano BPD. Te noworodki, które wymagały stężenia tlenu poniżej 30% próbowano poddać następującemu testowi: ograniczano stopniowo stężenie tlenu o 2% co 10 min aż do powietrza, monitorowano ciągle saturację tlenem i czynność serca. W badaniu tym Walsh i współpracownicy wyznaczyli granicę akceptowalnej wartości saturacji na 88%.

Epidemiologia

Częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej jest odwrotnie proporcjonalna do wieku ciążowego oraz masy urodzeniowej. Najwyższy odsetek BPD notuje się więc w grupie noworodków z bardzo małą (<1500 g) i ekstremalnie małą (<1000 g) urodzeniową masą ciała. Częstość występowania ocenia się na 3 do 76%. Występuje u 76% dzieci urodzonych przed ukończeniem 27 tygodnia ciąży, u 32,3% urodzonych między 27 a 29 tygodniem, u 10% między 29 a 31 tygodniem i u nieco ponad 3% urodzonych między 31 a 33 tygodniem ciąży. Tak duża rozbieżność jest spowodowana w dużej mierze brakiem jasno określonych kryteriów dotyczących definicji „prawidłowego” poziomu utlenowania krwi u noworodków urodzonych przedwcześnie. Definicja tzw. fizjologiczna jest jak się wydaje próbą częściowego przynajmniej zniwelowania tych rozbieżności. Wraz z rozwojem metod leczenia zmienia się też przekrój pacjentów na oddziałach intensywnej terapii noworodka; obniża się granica przeżywalności. Obecnie podejmuje się próbę ratowania noworodka przy masie urodzeniowej 500 g i dojrzałości 23 tygodnie. Powoduje to wzrost bezwzględnej liczby dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, chociaż zdecydowanie rzadziej spotyka się ciężkie postaci BPD.

Etiologia i Patogeneza

Etiologia dysplazji oskrzelowo-płucnej jest wieloczynnikowa. Coraz częściej podkreśla się, że głównym czynnikiem ryzyka jest wcześniactwo (opisywano przypadki BPD u pacjentów urodzonych przedwcześnie, którzy w pierwszych dniach życia nie wymagali wsparcia oddechowego) i związany z tym niedorozwój płuc, na który nakładają się inne czynniki uszkodzające tkanki płuc i powodujące zaburzony rozwój. Wśród tych czynników wciąż istotne wydają się mechaniczna wentylacja (w szczególności wentylacja bardzo dużymi objętościami) i toksyczne działanie tlenu, ale wymienia się też inne jak: infekcje w okresie pre- i postnatalnym czy zwiększony przepływ płucny związany głównie z obecnością przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) lub nadmierną podażą płynów w pierwszych dobach życia. Wspólnym mianownikiem wszystkich wymienionych wyżej czynników uszkodzających wydaje się uruchomiony na skutek ich działania przewlekły proces zapalny oraz uwolnienie wolnych rodników tlenowych i mediatorów, których niedojrzały układ immunologiczny nie jest w stanie kontrolować. W patogenezie BPD należy również brać pod uwagę niedobory żywieniowe, w szczególności niedobór witaminy A, która wydaje się odgrywać ważną rolę w procesie alweolaryzacji (tworzenia pęcherzyków płucnych). Coraz większą uwagę zwraca się również na uwarunkowania genetyczne; pacjenci z obciążonym astmą wywiadem rodzinnym są narażeni na wyższe ryzyko rozwoju BPD.

Czynnikami ryzyka wystąpienia BPD są (podane w hierarchii ich ważności):

- 1) wcześniactwo,
- 2) mała urodzeniowa masa ciała w stosunku do wieku płodowego,
- 3) predyspozycja genetyczna, czyli obciążony wywiad rodzinny,
- 4) zakażenie wewnątrzmaciczne; szczególnie *Ureaplasma urealyticum*,
- 5) infekcje nabyte
- 6) zwiększony przepływ płucny,
- 7) obrzęk płuc,
- 8) ciężka postać zespołu zaburzeń oddychania i konieczność intubacji oraz mechanicznej wentylacji (w szczególności wentylacja wysokimi objętościami – uraz objętościowy); stosowanie ciąglego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) od pierwszych minut życia wydaje się mieć działanie protekcyjne,
- 9) długotrwała tlenoterapia (toksyczne działanie wolnych rodników tlenowych), w szczególności hiperoksja.

Na podstawie badań histopatologicznych materiału sekcyjnego w rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej można wyróżnić cztery etapy:

Stopień I: (2-3. doba) równoległy i trudny do różnicowania z zespołem zaburzeń oddychania; histopatologicznie stwierdza się przekrwienie, obrzęk, błony szkliste.

Stopień II: (4-10. doba) to okres regeneracji; histopatologicznie błony szkliste zaczynają znikać, pojawiają się pęcherzyki rozedmowe, nabłonek dróg oddechowych ulega martwicy i zmianom regeneracyjnym, w świetle stwierdza się wysięk zapalny.

Stopień III: (10-20. doba) to okres przejścia w stan przewlekły; obserwuje się wysięk bogaty w mediatory zapalne oraz nasilone procesy naprawcze: włóknienie, metaplastję, regenerację nabłonka.

Stopień IV: (po 20. dobie) to faza choroby przewlekłej. Główne zjawiska to nasilone włóknienie śródmiąższowe, powstawanie pęcherzy rozedmowych, przerost mięśni gładkich. Rozpoczynają się zmiany naczyniowe o charakterze nadciśnienia płucnego, przerostu prawej komory i niewydolności prawokomorowej. Powyższy opis dotyczy głównie pacjentów z ciężkimi postaciami BPD, a więc takimi jakimi opisał Northway, czyli jest to obraz tzw. „starej BPD”.

U pacjentów z tzw. „nową BPD” zmiany są znacznie mniej nasilone, a zwraca uwagę przede wszystkim znacznie „uproszczona” budowa dystalnych części układu oddechowego; znacznie mniejsza liczba przegród (grzebieni) wtórnych woreczków oddechowych, znacznie mniejsza liczba pęcherzyków płucnych i mniejsza powierzchnia wymiany gazowej (zmiany rozedmowe).

Obraz kliniczny

Na obraz kliniczny BPD składają się objawy ze strony układu oddechowego, których nasilenie zależy od stopnia zaawansowania choroby. Wiodącymi są tlenozależność, tachypnoe, dyspnoe i wysięk oddechowy. W bardziej zaawansowanych przypadkach dochodzi do hipoksemii, czasami z towarzyszącą hiperkapnią. Częstymi objawami są kaszel i świszczący oddech. Nieprawidłowe zjawiska osłuchowe (trzszczenia, rżżenia i świsty) są również nieodłączne. U wielu dzieci dochodzi do wtórnych deformacji klatki piersiowej. Zła tolerancja wysiłku może objawiać się trudnościami z adaptacją do wysiłku wynikającego ze ssania (kłopoty z karmieniem). W zaawansowanych przypadkach w zapisie EKG stwierdza się cechy przerostu prawej komory. Występują także napady skurczu oskrzeli, nawracające zakażenia płuc, nawracające zakażenia płuc.

Przebieg naturalny

Dysplazja oskrzelowo-płucna przebiega w bardzo zróżnicowany sposób. Łagodna forma to przedłużające się zapotrzebowanie na tlen, nieznaczny wysięk oddechowy, niewielkie zmiany niedodmowo-rozedmowe na zdjęciu RTG płuc. Ta grupa noworodków po kilku tygodniach osiąga normalną wydolność oddechową i niezależność od tlenu. Wypis do domu następuje w normalnym terminie, po osiągnięciu odpowiedniej masy ciała. Ciężka postać dysplazji oskrzelowo-płucnej charakteryzuje się wielomiesięcznym uzależnieniem od respiratora i stopniowym pogarszaniem wydolności krążenia. Około 50% tych dzieci ginie w 1. roku życia, często w trakcie hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii noworodka w obrazie niewydolności prawokomorowej.

Rokowanie

CLD wywołuje nie tylko doraźne zaburzenia funkcji płuc, ale ma też wpływ na dalszy ich rozwój poprzez hamowanie procesu różnicowania (alweolaryzacji) i dojrzewania płuc. Prowadzić to może do przewlekłej niewydolności oddechowej. Dzieci z CLD wykazują nadwrażliwość drzewa oskrzelowego, częste występowanie stanów spastycznych, które w późniejszym okresie życia prowadzą do astmy oskrzelowej. Często występuje opóźnienie w rozwoju psychomotorycznym oraz skłonność do nagłych zgonów. Z powyższych względów wymagają przedłużonego monitorowania czynności serca i oddechu w warunkach domowych.

Rokowanie w grupie dzieci z ciężką postacią BPD, które przeżyły okres noworodkowy i zostały wypisane z oddziału, jest również bardzo poważne. Zwiększona skłonność do zakażeń dróg oddechowych powoduje konieczność wielokrotnych hospitalizacji, antybiotykoterapii i ponownego stosowania wspomaganego oddechu. Jest to grupa w szczególności narażona na zakażenia wirusem RS oraz na wystąpienie „nagłej śmierci łóżeczkowej”. Pod koniec 2 roku życia poziom odporności oraz wydolności oddechowej poprawia się znacznie, ale obserwuje się zwiększoną skłonność do ciężkich postaci alergii wziewnej, głównie astmy oskrzelowej przebiegającej często z napadami skurczu oskrzeli. W obrazie klinicznym tej grupy dzieci często współistnieje uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego pod postacią mózgowego porażenia dziecięcego, padaczki, zaburzeń słuchu i wzroku.

Aktualne postępowanie medyczne

Dziecko z rozwiniętą ciężką postacią BPD wymaga wielokierunkowych działań, które obejmują:

- 1) leczenie farmakologiczne,
- 2) wspomaganie oddechu i fizykoterapia oddechowa,
- 3) zapewnienie odpowiedniej podaży kalorii i gospodarka płynowa,
- 4) kontrola czynników, które mogą zaostrzać proces zapalny w drogach oddechowych – leczenie refluku żołądkowo-przełykowego,
- 5) stymulacja neuro-ruchowa.

Leki stosowane w leczeniu BPD można podzielić na leki wspomagające układ oddechowy oraz leki pomocne w zwalczaniu zakażeń. Podstawowe grupy leków stosowanych BPD to:

- 1) bronchodilatatory,
- 2) diuretyki,
- 3) leki poprawiające przepływ płucny (rozszerzające naczynia krążenia płucnego),
- 4) glikokortykosteroidy (były stosowane przez szereg lat).

Glikokortykosteroidy mogą być podawane dożylnie lub wziewnie. Najczęściej stosowanym preparatem dożylnym jest deksawen (0,5 mg/kg/dobę), a wziewnym budesonid (400 mg/dawkę). Ostatnio stosuje się również hydrokortyzon. Jednakże ze względu na możliwość wystąpienia szeregu krótko- i długoterminowych powikłań nie zaleca się rutynowego stosowanie sterydów. Decyzja podejmowana jest zawsze indywidualnie w stosunku do konkretnego pacjenta, a przy jej podejmowaniu bierze się pod uwagę, czy ewentualne korzyści (np. możliwość odłączenia od respiratora i eliminacja uszkodzającego płuca czynnika, jakim jest mechaniczna wentylacja) przeważają nad możliwymi skutkami ubocznymi (np. zwiększone ryzyko rozwoju dziecięcego porażenia mózgowego). Sterydy zarówno stosowane przed, jak i po urodzeniu u pacjentów, u których rozwój płuc nie został zakończony powodują zahamowanie alveolaryzacji, czyli tworzenia nowych pęcherzyków płucnych.

Diuretyki: ich efekt jest wypadkową działania ogólnego – diuretycznego (zmniejszenie obrzęku śródmiąższowego płuc) oraz miejscowego w płucach (rozszerzenie naczyń płucnych). Diuretyki powodują spadek oporności i wzrost podatności dróg oddechowych. Najkorzystniej działającym diuretykiem jest furosemid, ale zależnie od sytuacji klinicznej można stosować również diuretyki oszczędzające potas (spironolakton) oraz tiazydy (hydrochlorotiazyd). Ze względu na możliwość wystąpienia skutków ubocznych oraz raczej krótkotrwały efekt terapeutyczny nie należy tych leków stosować rutynowo, ale raczej w sytuacji, gdy mamy do czynienia ze stwierdzonym obrzękiem śródmiąższowym płuc.

Leki rozszerzające naczynia płucne: stosowane u pacjentów z ciężką postacią BPD z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym. Niezalecane do stosowania rutynowego, ale można indywidualnie rozważyć ich zastosowanie u poszczególnych pacjentów. Najczęściej stosowane, to wziewny tlenek azotu (iNO) i sildenafil. Ten ostatni podaje się drogą doustną i jest dość szeroko stosowany u pacjentów kardiologicznych po zabiegach kardiologicznych, u których rozwija się nadciśnienie płucne. Jego skuteczność u pacjentów z BPD jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych.

Bronchodilatatory: stosuje się ze względu na typowe dla BPD czynnościowe oraz anatomiczne zwężenie dróg oddechowych spowodowane hiperplazją mięśniówki gładkiej oraz nadreaktywnością oskrzeli i spazmem oskrzelowym.

- 1) Metyloksantyny (aminofillina, kofeina) – dodatkowo stymulują ośrodek oddechowy i mają działanie diuretyczne. Jak wspomniano w części dotyczącej zapobiegania BPD kofeina zmniejsza ryzyko rozwoju BPD i jest standardowo stosowana u noworodków z BPD.
- 2) Agoniści receptorów b (berodual) – efekt działania zwykle krótkotrwały i mają szereg działań ubocznych (tachykardia, nadciśnienie, możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu) – powinny być raczej stosowane w sytuacjach ostrego napadu skurczu dróg oddechowych,
- 3) Antagoniści receptorów cholinergicznych (atrovent),
- 4) Kromoglikan sodowy – zmniejsza stężenie leucotrienów i histaminy w drogach oddechowych, zapobiegając napadom spazmu oskrzeli.

W leczeniu BPD można również okresowo stosować leki nasercowe (glikozydy naparstnicy) antyoksydanty.

Podejmowane działania muszą być wielokierunkowe i dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta. Leczenie farmakologiczne musi być często kontynuowane również po wypisaniu dziecka do domu i modyfikowane wraz ze zmianą obrazu klinicznego.

Mimo wieloletnich badań i poprawy sytuacji w leczeniu noworodków z ekstremalnie małą masą ciała urodzonych przedwcześnie przed i po urodzeniu nadal nie ma skutecznej metody leczenia BPD.

[Źródła: Głowacka 2008, Helwich 2013, Johnson 2014, Praca zbiorowa UM Poznań – Podręcznik neonatologii 2014, Szczapa 2008]

2.3. Technologie alternatywne

Na podstawie przeglądu literatury z zakresu farmakoterapii dysplazji oskrzelowo-płucnej w terapii stosowane są następujące technologie:

- Glikokortykosteroidy: budezonid, deksametazon, hydrokortyzon
- Diuretyki: furosemid, spironolakton, hydrochlorotiazyd
- Leki rozszerzające naczynia płucne: wziewny tlenek azotu (iNO), sildenafil
- Bronchodilatatory:
 - Metyloksantyny (aminofillina, kafeina)
 - Agoniści receptorów β (fenoterol, bromek ipratropium)
 - Antagoniści receptorów cholinergicznym (bromek ipratropium),
 - Kromoglikan sodowy

W leczeniu BPD okresowo stosuje się także leki nasercowe (glikozydy naparstnicy) antyoksydanty. Do technologii alternatywnych dla stosowania budesonidum należą głównie inne substancje z grupy GKS np. deksametazon lub hydrokortyzon.

W opinii eksperckiej otrzymanej od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neonatologii wskazują się na brak alternatywnych preparatów dla budesonidu do stosowania w BPD (szczegóły w Tab.7).

[Źródła: Głowacka 2008, Helwich 2013, Johnson 2014, Praca zbiorowa UM Poznań – Podręcznik neonatologii 2014, Szczapa 2008]

2.4. Opinie eksperckie

Do opracowania włączono 1 opinię ekspercką otrzymaną od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neonatologii.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania budezonidu we wskazaniu dysplazja dysplazja oskrzelowo-płucna.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
budezonid we wskazaniu dysplazja dysplazja oskrzelowo-płucna			
Prof. dr hab. n. med. Prof. dr hab. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dz. neonatologii	Jest stosowany wziewnie w nadreaktywności i opturacji oskrzeli w przebiegu dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD), zapaleniu oskrzeli, w tym w infekcjach spowodowanych wirusem RS u noworodków i niemowląt.	-	<u>Brak jest silnych zaleceń dotyczących rutynowego stosowania w BPD, ale w ocenie lekarzy praktyków ma zastosowanie w leczeniu skurczu oskrzeli w indywidualnych przypadkach.</u>

Tabela 5. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania budezonidu we wskazaniu dysplazja dysplazja oskrzelowo-płucna.

Ekspert	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
budezonid we wskazaniu dysplazja dysplazja oskrzelowo-płucna		
Prof. dr hab. n. med. Prof. dr hab. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dz. neonatologii	Leczenie jest skuteczne w indywidualnych przypadkach, brak zaleceń do rutynowego stosowania. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2000 Aug;11(3):198-202.*	Lek stosowany wziewnie w inhalacjach, bez działania ogólnego, bezpieczny
*Wskazana w opinii publikacja dotyczy leczenia budesonidem zapalenia krtani wywołanego wirusem RSV (Respiratory Syncytial Virus)		

Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczące wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców budesonidu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	
budezonid we wskazaniu dysplazja dysplazja oskrzelowo-płucna	
Prof. dr hab. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dz. neonatologii	Brak danych w piśmiennictwie nt. częstości stosowania w populacji niemowląt.

Tabela 7. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych oraz relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania budesonidu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
budezonid we wskazaniu dysplazja dysplazja oskrzelowo-płucna		
Prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dz. neonatologii	Brak jest alternatywnych preparatów do stosowania w BPD	W ocenie lekarzy praktyków skuteczny w większości przypadków nadreaktywności oskrzeli u noworodków (także urodzonych przedwcześnie) i niemowląt bez działań niepożądanych

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych, przeprowadzono w dniach od 26.01.2017 r. do 2.02.2017 r. Do przeglądu wytycznych klinicznych włączano wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej lub przewlekłej choroby płuc.

Do przeglądu wytycznych i rekomendacji klinicznych włączono łącznie 6 rekomendacji, w tym 2 rekomendacje kanadyjskie (CPS 2017 i CPS 2015), 1 zalecenia polskie (PTN 2015), 1 zalecenia amerykańskie (AAP 2010), 1 zalecenia australijskie (RPA 2008) oraz 1 zalecenia amerykańsko-kanadyjskie (AAP/CPS 2002). Wytyczne PTN 2015 i AAP/CPS 2002 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego, natomiast pozostałe wytyczne – na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego.

Rekomendacje CPS 2017, CPS 2015, AAP 2010, RPA 2008 oraz AAP/CPS 2002 dotyczyły zapobiegania i leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej lub przewlekłej choroby płuc noworodków i niemowląt, w tym dzieci urodzonych przedwcześnie. Wytyczne PTN 2015 odnosiły się generalnie do standardów opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce, jednakże nie omówiono w nich postępowania z noworodkiem z dysplazją oskrzelowo-płucną.

Nie odnaleziono wytycznych, zaleceń ani rekomendacji odnoszących się do stosowania budesonidum w zapobieganiu i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej lub przewlekłej choroby płuc. Najnowsze wytyczne kanadyjskie (CPS 2017 i CPS 2015) nie zalecają rutynowego stosowania wziewnych GKS w zapobieganiu CLD u wcześniaków, natomiast dopuszczają rozważenie ich podania jako alternatywy dla deksametazonu w sytuacji, gdy dziecko jest zależne od wentylacji mechanicznej, występuje u niego wysokie ryzyko wystąpienia CLD lub stwierdzono u niego ciężką postać CLD.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych, w których omówiono zalecenia dotyczące stosowania glikokortykosteroidów we dysplazji oskrzelowo-płucnej lub w przewlekłej chorobie płuc.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
CPS 2017 CPS 2015 Canadian Paediatric Society, Kanada Zalecenia dotyczące stosowania glikokortykosteroidów po porodzie w leczeniu i zapobieganiu przewlekłej chorobie płuc u wcześniaków	Wytyczne odnoszą się do wziewnych glikokortykosteroidów (GKS) ogółem. Rekomendacje: <ol style="list-style-type: none"> użycie u noworodków glikokortykosteroidów – deksametazonu, hydrokortyzonu lub wziewnych GKS – w ciągu pierwszych 7 dni życia w celu zapobiegania przewlekłej chorobie płuc (CLD) nie jest rekomendowane. [Siła rekomendacji: A] podanie wysokich dawek deksametazonu (0,5 mg/kg/dzień) w profilaktyce lub leczeniu CLD nie jest rekomendowane [Siła rekomendacji: A] rutynowe podawanie deksametazonu w niskich dawkach (0,15–0,2 mg/kg/dzień) wszystkim noworodkom i niemowlętom, które wymagają wentylacji wspomaganą po 7 dniu życia, w profilaktyce lub leczeniu CLD nie jest zalecane [Siła rekomendacji: A]

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Aktualizacja wytycznych AAP/CPS 2002.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego</p>	<p>4. hydrokortyzon nie jest zalecany w leczeniu CLD [Siła rekomendacji: A]</p> <p>5. rutynowe podawanie wziewnych GKS w zapobieganiu CLD nie jest rekomendowane [Siła rekomendacji: A]</p> <p>6. nie jest jasne czy korzyści z późnego podawania deksametazonu przeważają nad występowaniem zdarzeń niepożądanych u noworodków i niemowląt zagrożonych wysokim ryzykiem wystąpienia CLD lub zależnych od wentylacji mechanicznej. Jeżeli lekarz zdecyduje, po uprzedniej zgodzie rodziców, o leczeniu dziecka, które jest zależne od wentylacji mechanicznej, występuje u niego wysokie ryzyko wystąpienia CLD lub stwierdzono u niego ciężką postać CLD, wówczas powinny być zastosowane niskie dawki deksametazonu (początkowo 0,15 mg/kg/dzień do 0,2 mg/kg/dzień) zmniejszając wielkość dawki w trakcie krótkiego kursu leczenia (7–10 dni). GKS wziewne mogą być brane pod uwagę jako alternatywa dla deksametazonu, ale najbardziej efektywne dawki oraz czas trwania terapii nie są znane [Siła rekomendacji: C]</p> <p><u>Uwagi:</u> Siła rekomendacji: A – istnieją dobrej jakości dowody, na podstawie których rekomendowane jest zapobiegawcze działanie kliniczne, C – istniejące dowody dostarczają sprzecznych informacji i nie pozwalają na wydanie rekomendacji za ani przeciw użyciu w zapobiegawczym działaniu klinicznym; jednakże inne czynniki mogą wpłynąć na proces podejmowania decyzji.</p>
<p>PTN 2015 Polskie Towarzystwo Neonatologiczne, Polska Zalecenia dotyczące standardów opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce w zakresie zasad postępowania klinicznego i opieki nad noworodkiem</p> <p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego na podstawie przeglądu najnowszych rekomendacji europejskich i światowych towarzystw naukowych, systematycznych opracowaniach baz naukowych oraz konsensusu ekspertów.</p>	<p>Zalecenia obejmujące wytyczne w zakresie zasad postępowania klinicznego i opieki nad noworodkiem.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do leczenia i zapobiegania dysplazji oskrzelowo-płucnej.</p> <p><u>Uwagi:</u> nie wskazano poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>
<p>AAP 2010 American Academy of Pediatrics, USA</p> <p>Zalecenia dotyczące stosowania glikokortykosteroidów u noworodków i niemowląt w zapobieganiu i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Brak bezpośrednio wskazanych informacji na temat stosowania budesonidum w zapobieganiu lub leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej.</p> <p>W zaleceniach przedstawiono zastosowanie glikokortykosteroidów u noworodków i niemowląt w zapobieganiu i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej.</p> <p>Spośród GKS rekomendacje wskazują przede wszystkim na zastosowanie deksametazonu i hydrokortyzonu. W odniesieniu do możliwości stosowania innych GKS wziewnych, nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów wskazujących na możliwość ich stosowania.</p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku braku wyników z randomizowanych badań klinicznych wskazujących na poprawę krótko- i długoterminowych efektów leczenia wysokie dawki deksametazonu nie mogą być zalecane. - deksametazon w niskich dawkach jest rekomendowany do stosowania w leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej, chociaż dowody z badań są niewystarczające. - wczesne rozpoczęcie leczenia hydrokortyzonem może przynieść korzyści u określonej grupy pacjentów; jednakże dowody z badań są niewystarczające, aby rekomendować stosowanie hydrokortyzonu u wszystkich noworodków i niemowląt, u których istnieje ryzyko wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej. - istniejące dane nie są wystarczające, aby rekomendować stosowanie wysokich dawek hydrokortyzonu w leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej. <p><u>Uwagi:</u> nie wskazano poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>
<p>RPA 2008 Royal Prince Alfred Hospital, Australia</p> <p>Zalecenia dotyczące</p>	<p>W zaleceniach przedstawiono rekomendacje dotyczące zapobiegania i leczenia przewlekłej choroby płuc u noworodków i niemowląt.</p> <p><u>Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do stosowania glikokortykosteroidów (GKS):</u></p> <p>1. w zapobieganiu CLD:</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>zapobiegania i leczenia przewlekłej choroby płuc u noworodków i niemowląt.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego.</p>	<p>- stosowanie GKS okołoporodowo, gdy przewidywany jest poród przedterminowy.</p> <p>2. w leczeniu CLD:</p> <p>- po porodzie GKS stanowią podstawę leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wczesne podanie poporodowe (<96 godzin) – nie jest konieczne podawanie GKS u większości dzieci. Istnieje ryzyko wystąpienia perforacji jelit. - średnie podanie poporodowe (7–14 dni) – GKS podawane dzieciom, u których: #1 – istnieje ryzyko wystąpienia CLD, #2 – można odłączyć od wentylacji mechanicznej, oraz #3 – u których stwierdzono zmniejszenie uzależnienia od tlenu w 36. tygodniu PMA. - późne podanie poporodowe (> 3 tygodnia) – brak wpływu na śmiertelność noworodków. Do korzyści z późnego podania GKS należą: redukcja niepowodzeń po ekstubacji w 7 lub 28 dniu, konieczność opóźnienia leczenia ratunkowego deksametazon, CLD w 36 tygodniu, zgonu lub CLD w 36 tyg., oraz wypisanie ze szpitala i terapia tlenowa w domu. <p>- w RPA zdecydowano o podawaniu GKS po urodzeniu w celach terapeutycznych noworodkom urodzonym przedwcześnie, u których zastosowano wentylację mechaniczną, u których występuje wysokie ryzyko CLD, oraz istniejące dane wskazują na długoterminowe efekty stosowania GKS używanych w celach terapeutycznych. Podanie GKS powinno być przedyskutowane z rodzicami. Użyta dawka powinna być minimalną skuteczną dawką, a długość leczenia nie powinna być dłuższa niż to konieczne.</p> <p>- Instrukcja stosowania GKS: deksametazon nie powinien być stosowany w pierwszym tygodniu życia, z wyjątkiem terapii ratującej życie. Rozważenie podania – u wcześniaków z utrzymującymi się zapotrzebowaniem na tlen i wentylację >7 dnia życia.</p> <p>3. Długotrwałe postępowanie terapeutyczne w CLD:</p> <p>- GKS wziewne nie są obecnie zalecane w tej populacji pacjentów</p> <p><u>Uwagi:</u> nie wskazano poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>
<p>AAP/CPS 2002 American Academy of Pediatrics, USA / Canadian Paediatric Society, Kanada</p> <p>Zalecenia dotyczące stosowania glikokortykosteroidów po porodzie w leczeniu i zapobieganiu przewlekłej chorobie płuc u wcześniaków</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego badań i konsensusu eksperckiego</p>	<p>Brak rekomendacji odnoszących się do stosowania budesonidu w zapobieganiu lub leczeniu przewlekłej choroby płuc u wcześniaków.</p> <p>Rekomendacje odnoszą się głównie do systemowego stosowania deksametazonu.</p> <p><u>Wybrane rekomendacje odnoszące się ogólnie do glikokortykosteroidów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rek. 4. – w przypadku innych glikokortykosteroidów o działaniu przeciwzapalnym, należy przeprowadzić badania kliniczne, z których dowody posłużyłyby do wydania rekomendacji. - rek. 5. – poza kontekstem randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, użycie glikokortykosteroidów powinno być ograniczone do szczególnych warunków klinicznych. Rodzice noworodka powinni zostać powiadomieni o krótko- i długoterminowym ryzyku związanym z leczeniem i powinni wyrazić zgodę na leczenie. <p><u>Uwagi:</u> nie wskazano poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>

2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in: HAS – Haute Autorité de Santé; SMC – Scottish Medicines Consortium; Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NICE – National Institute for Health and Care Excellence, LBI-HTA – Ludwig Boltzman Institut fuer Health Technology Assessment, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej budesonidum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (25.01.2017). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków. Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 9. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> - dysplazja oskrzelowo-płucna	Włączano badania dotyczące leczenie dysplazji oskrzelowo-płucnej lub przewlekłej choroby płuc. W przypadku mieszanej kohorty pacjentów, udział pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną w kohorcie: $\geq 51\%$
<u>Interwencje:</u> budesonidum	Droga podania: wziewna Budezonid stosowany w zapobieganiu i leczeniu BPD. Udział pacjentów otrzymujących budesonidum: $\geq 51\%$ pacjentów w kohorcie.
<u>Komparator:</u> dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i listów do redakcji. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.**3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących ściśle stosowania substancji czynnej budesonidum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: dysplazja oskrzelowo-płucna.

Odnaleziono natomiast 5 wysokiej jakości przeglądów systematycznych (przeglądy grupy Cochrane), dotyczących stosowania i porównania różnych substancji czynnych z grupy glikokortykosteroidów (GKS), w tym budesonidum, w leczeniu lub prewencji przewlekłej choroby płuc (CLD; nazwa występująca zamiennie z dysplazją oskrzelowo-płucną, BPD) u wcześniaków.

Dwa z odnalezionych przeglądów dotyczyły skuteczności stosowania GKS wziewnych vs. systemowych u noworodków, w tym urodzonych przedwcześnie, u których wystąpiła lub pojawiło się ryzyko wystąpienia CLD. W opracowaniu dotyczącym prewencji CLD (Shah 2012) ujęto 2 badania RCT, w tym 1 dotyczące substancji czynnej budesonidum, natomiast w przeglądzie dotyczącym leczenia CLD (Shah 2012b) ujęto 5 badań RCT, w tym 1 dotyczące substancji czynnej budesonidum.

Trzy z odnalezionych przeglądów (Shah 2017, Onland 2012, Shah 2007) dotyczyły skuteczności stosowania wziewnych GKS vs. placebo w zapobieganiu lub leczeniu CLD u wcześniaków. Do opracowania Shah 2017 włączono 10 badań RCT, w tym 3 dotyczące budesonidum. W przeglądzie Onland 2012 analizowano 8 badań, w tym 2 dotyczące budesonidum. W opracowaniu Shah 2007 poddano analizie 7 badań RCT, w tym 2 dotyczące substancji czynnej budesonidum. W tab. 10 przedstawiono wyniki najnowszego opracowania, Shah 2017.

Na podstawie analizy wyników powyższych przeglądów systematycznych oraz publikacji pierwotnych, dokonano zestawienia 7 badań RCT dotyczących stosowania substancji czynnej budesonidum w zapobieganiu lub leczeniu CLD u noworodków (Yeh 2016, Bassler 2015, Halliday 2001, Jonsson 2000, Merz 1999, Kovacs 1998, Dimitrou 1997).

Szczegółowe wyniki badań przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 10. Zestawienie wyników z najnowszego przeglądu systematycznego Shah 2017.

Przegląd, metodologia	Opis
-----------------------	------

Przegląd, metodologia	Opis
<p>Shah 2017 (aktualizacja przeglądu z 2000 r.)</p> <p>Cel przeglądu: Ocena wpływu wziewnych GKS stosowanych u wcześniaków z bardzo małą masą urodzeniową (≤ 1500g) w pierwszych dwóch tygodniach po porodzie na zapobieganie CLD w odniesieniu do suplementacji tlenem koniecznej w 36 tygodniu PMA.</p> <p>Populacja: wszeźniaki z bardzo małą wagą urodzeniową, u których stosowano terapię GKS rozpoczętą w pierwszych dwóch tygodniach życia</p> <p>Interwencja: GKS wziewne</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Pierwszorzędowe: śmiertelność, CLD, złożony: śmiertelność lub CLD w 28 dni życia lub w 36 tygodniu PMA, potrzeba stosowania GKS systemowych, brak ekstubacji w ciągu 14 dni, działania niepożądane</p>	<p>Do przeglądu włączono 10 badań RCT, w których uczestniczyło 1644 noworodków (w tym 3 badania RCT dotyczące stosowania budesonidu Bassler 2015, Jonsson 2000, Merz 1999).</p> <p>Nie notowano znamiennej różnicy w ocenie występowania CLD w 36 tygodniu PMA między grupą otrzymującą wziewne GKS (w tym budesonid) i grupą otrzymującą placebo u wszystkich dzieci objętych randomizacją (5 badań, 429 noworodków, RR 0,97, 95% CI 0,62 do 1,52; RD -0,00, 95% CI -0,07 do 0,06).</p> <p>Znamiennej redukcję ryzyka wystąpienia CLD w 36 tygodniu PMA raportowano między grupą otrzymującą wziewne GKS (w tym budesonid) i grupą otrzymującą placebo wśród noworodków, które ukończyły (przeżyły) leczenie (6 badań, 1088 noworodków, RR 0,76, 95%CI 0,63 - 0,93). Istotną różnicę odnotowano również w złożonym punkcie końcowym: śmiertelność lub CLD w 36 tygodniu PMA między grupą otrzymującą wziewne GKS (w tym budesonid) i grupą otrzymującą placebo ocenianym wśród wszystkich randomizowanych pacjentów (6 badań, 1285 noworodków) (RR 0,86, 95%CI 0,75 - 0,99).</p> <p>Niższa, istotna statystycznie, częstość reintubacji została odnotowana w grupie otrzymującej wziewne GKS w porównaniu z grupą kontrolną. Nie pojawiły się istotne statystycznie różnice w wystąpieniu krótkookresowych i długookresowych działań niepożądanych między grupą eksperymentalną i kontrolną.</p> <p>Wnioski autorów: wyniki przeprowadzonego przeglądu wskazują na wzrost liczby badań potwierdzających skuteczność wczesnego stosowania wziewnych GKS w celu redukcji częstości występowania CLD lub śmiertelności w 36 tygodniu PMA u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową (zarówno wśród pacjentów zrandomizowanych, jak i tych którzy ukończyli badanie). Na wnioski wynikające z przeglądu szczególnie wpływ mogą mieć długookresowe i obszerne wyniki włączonego do przeglądu badania Bassler 2015* (863 noworodki).</p> <p>Dalsze badania są konieczne w celu określenia relacji ryzyka do korzyści stosowania różnych technik podania i schematów dawkowania w leczeniu CLD u noworodków z wykorzystaniem wziewnych GKS. Niezbędne wydają się również badania dotyczące oceny występowania krótko- i długookresowych korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem GKS wziewnych ze szczególnym uwzględnieniem punktów końcowych związanych z neurorozwojem.</p>

*badania opisane poniżej w tab. 11.

Tabela 11. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących stosowania budesonidum w prewencji lub leczeniu LCD u noworodków, w tym urodzonych przedwcześnie.

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
<p>Yeh 2016</p> <p>Typ badania: RCT, pojedynczo zaślepienie, z grupą kontrolną (grupy równoległe), wieloośrodkowe (n=3).</p> <p>Miejsce badania: Tajwan, USA</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 2009 – marzec 2013</p> <p>Czas trwania interwencji: nie określono w badaniu</p> <p>Cel badania i hipoteza badawcza: porównanie wpływu podania dotchawczego budesonidum+surfaktant oraz samego surfaktantu na częstość występowania zgonu lub dysplazji oskrzelowo-płucnej.</p> <p>Populacja: noworodki z niewydolnością oddechową występującą zaraz po urodzeniu (n=265), ITT, masa > 500g, < 1500g, średni PMA (grupa z interwencją 26,5 tygodnia, grupa kontrolna 26,8 tygodni).</p> <p>Interwencja: budesonidum+surfaktant (grupa z interwencją, n=131)</p> <p>Grupa kontrolna: surfaktant (n=134)</p> <p>Dawkowanie:</p> <p>1.Surfaktant – Survanta, 100 mg lub 4 ml/kg;</p> <p>2.Budesonidum+surfaktant – budesonidum: Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg lub 1 ml/kg; surfaktant – 100 mg lub 4 ml/kg;</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa porównywanych grup była zbliżona.</p> <p><u>Wyniki dla punktów pierwszorzędowych.</u></p> <p>U noworodków leczonych budesonidum+surfaktant stwierdzono istotnie statystycznie niższą częstość występowania zgonu lub dysplazji w porównaniu do noworodków z grupy kontrolnej (42% vs. 66%; RR=0,58 (95%CI: 0,44–0,77); p<0,001; NNT=4,1, 95%CI: 2,8–7,8). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów pomiędzy grupami (13% vs. 16%, RR=0,96 (95%CI: 0,87–1,06; p=0,54)). W badaniu wykazano istotnie statystycznie niższą częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej w grupie otrzymującej interwencję w porównaniu do grupy kontrolnej (29% vs. 50%; RR=0,70 (95%CI: 0,58–0,86); p<0,001).</p> <p><u>Wyniki dla punktów drugorzędowych.</u></p> <p>Spośród pierwszych 40 noworodków badanych pod kątem poziomu interleukin w aspiracie tchawiczym, 2 pacjentów wykluczono ze względu na niekompletność próbkowania. U badanych 38 pacjentów, zastosowanie interwencji (n=18) było związane ze znamienne statystycznie niższą medianą poziomu IL-1, IL-6 i IL-8 w 12 godz. badania (p<0,05) i niższym poziomem IL-8 w dniach badania 3–5 i 7–8 (NS) w porównaniu do grupy kontrolnej (n=20).</p> <p>Grupa z interwencją (n=131) oraz grupa kontrolna (n=134) były porównywalne w zakresie następujących punktów drugorzędowych: ciśnienia krwi, glukozy w surowicy krwi, poziomu elektrolitów oraz rozwoju fizycznego. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupą z interwencją a grupą kontrolną w zakresie występowania następujących punktów końcowych: krwawienia dokomorowego (40,5% vs. 42,5%, p=0,8), martwiczego zapalenia jelit (3,1% vs. 5,2%, p=0,56), ciężkiej retinopatii wcześniaków (5,2% vs. 6,8%, p=0,79) oraz klinicznej sepsy i/lub bakteremii (22% vs. 28%, p=0,31).</p>

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
<p>Podanie: co 8 godzin (obie grupy pacjentów) do momentu, kiedy pacjenci wymagali FIO₂ poniżej 0,3 lub byli ekstubowani a bo otrzymali maksymalnie 6 dawek.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwszorzędowe: wystąpienie dysplazji oskrzelowo-płucnej lub zgon (n=256) - drugorzędowe: poziom mediatorów przeciwzapalnych w tchawicy (oceniane tylko u pierwszych 40 noworodków), występowanie zdarzeń niepożądanych (poziomy: elektrolitów w surowicy krwi, glukozy oraz azotu mocznikowego we krwi; ciśnienie krwi; zmiany w rozwoju fizycznym; występowanie krwawień dokomorowych, martwiczego zapalenia jelit, ciężkiej retinopatii wcześniaków (> klasy III), sepsy klinicznej lub bakteriemii) (n=256) 	
<p>Bassler 2015</p> <p>Typ badania: randomizowane, potrójnie zaślepienie</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności wcześnie stosowanego budesonidum w zapobieganiu BPD</p> <p>Populacja: wcześniaki</p> <p>Kryteria włączenia: - noworodki w wieku ciążowym GA: ≥ 23 do < 28 tygodni, - wiek pacjenta: ≤ 12 h, - wymagające wentylacji mechanicznej wspomaganej dodatnim ciśnieniem</p> <p>Liczba pacjentów: 863 (441 – budesonid, 422 – placebo)</p> <p>Interwencja: budesonidum, inhalator, 800μg/dobę przez 14 dni, następnie 400μg/dobę (2 dawki podzielone) od 15 dnia do 32 tygodnia PMA vs. placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwszorzędowe: zgon i/lub BPD w 36 tygodniu PMA. BPD zdefiniowano jako wymóg dodatniego stałego ciśnienia, wymóg wspomagania tlenem przy FiO₂ $> 0,30$ lub, jeśli dzieci otrzymują małe dawki tlenu, konieczność zwiększenia saturacji tlenem powyżej 90% w trakcie monitorowania krótkich okresów saturacji połączonych ze stopniowym odłączeniem tlenu. - drugorzędowe: śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w 36 tygodniu PMA; BPD w 36 PMA (BPD zdefiniowane jak powyżej); stałe dodatnie ciśnienie lub wspomaganie tlenem; przerost komory z lub bez krwawienia dokomorowego (IVH) w lub przed 36 tygodniem PMA; przetrwały przewod tętniczy wymagający leczenia lub zabiegu operacyjnego; perforacja jelit lub martwicze zapalenie jelit (NER); retinopatia wcześniaków; infekcje potwierdzone w badaniu mikrobiologicznym; wzrost masy ciała i obwodu głowy od urodzenia do 28 dnia pobytu w szpitalu; reintubacja po ostatniej dawce badanego leku; kandydoza jamy ustnej wymagająca leczenia; hiperglikemia wymagająca leczenia insuliną; nadciśnienie wymagające leczenia 	<p>Randomizacji poddano 863 wcześniaków z 40 ośrodków z 9 krajów. Badanie prowadzono w latach 2010–2013. Charakterystyka wejściowa dzieci z obu grup w momencie rozpoczęcia badania była podobna.</p> <p><u>Wyniki dla punktów pierwszorzędowych.</u></p> <p>Złożony punkt końcowy, tj. zgon i/lub BPD, wystąpił u 175 z 437 (40,0%) dzieci otrzymujących budesonidum w porównaniu do 194 z 419 (46,3%) dzieci otrzymujących placebo (RR, stratyfikowane w odniesieniu do wieku ciążowego, 0,86; 95%CI: 0,75 - 1,00; p = 0,05).</p> <p>Nie zanotowano znamiennej statystycznie różnicy między częstością wystąpienia zgonu lub dysplazji oskrzelowo-płucnej pomiędzy porównywanymi grupami (RR, stratyf kowane w odniesieniu do wieku ciążowego, 0,86; 95%CI: 0,75 do 1,00; p = 0,05).</p> <p><u>Wyniki dla składowych pierwszorzędowego punktu końcowego.</u></p> <p>Zanotowano istotnie statystycznie niższą częstość występowania BPD (27,8%) u dzieci otrzymujących budesonidum w porównaniu do grupy placebo (38,0%) (RR, stratyf kowane w odniesieniu do wieku ciążowego, 0,74; 95%CI: 0,60 do 0,91; p = 0,004). (Wyniki przedstawiono dla 363 dzieci w każdej z grup, które były żywe w 36 tygodniu wieku postmenstrualnego. Jedno dziecko zmarło dzień po zdiagnozowaniu BDP.)</p> <p>Nie zanotowano znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów pomiędzy grupami: 16,9% vs. 13,6%, odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących budesonidum vs. placebo (RR, stratyfikowane w odniesieniu do wieku ciążowego, 1,24; 95%CI: 0,91 do 1,69; p = 0,17).</p> <p><u>Wyniki dla punktów drugorzędowych.</u></p> <p>W zakresie drugorzędowych punktów końcowych znamienne statystycznie różnice między grupami odnotowano dla częstości wykonywania leczenia chirurgicznego przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) oraz częstości koniecznych reintubacji u dzieci, w obu przypadkach na korzyść grupy otrzymującej budesonidum.</p> <p>U pacjentów z grupy otrzymującej budesonidum znamienne statystycznie rzadziej występowała konieczność chirurgicznego leczenia PDA niż w grupie placebo (7,1% vs. 12,9%; RR, stratyfikowane w odniesieniu do wieku ciążowego, odpowiednio 0,55; 95%CI: 0,36 do 0,83; P = 0,004), jak również dzieci z tej grupy znamienne statystycznie rzadziej wymagały reintubacji niż w grupie placebo (5,3% vs. 9,1%; RR, stratyf kowane w odniesieniu do wieku ciążowego, 0,58; 95%CI: 0,35 do 0,96; P = 0,03).</p> <p>Nie zanotowano znamiennych statystycznie różnic w ocenie innych chorób występujących u noworodków i zdarzeń niepożądanych.</p>

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki																																																																					
<p>Halliday 2001</p> <p>Typ badania: RCT, wielośrodkowe, otwarte (podwójnie zaślepienie w 11 ośrodkach)</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności wczesnego (<3dni) vs opóźnionego (>15 dni) stosowania deksametazonu (podanie systemowe) lub budezonidu (podanie wziewne, z zastosowaniem inhalatora) u wcześniaków, ocena skuteczności deksametazonu vs budezonidu</p> <p>Populacja: wcześniaki (GA <30 tygodni), u których stwierdzono ryzyko rozwoju przewlekłej choroby płuc (mające wskazania do zastosowania wentylacji mechanicznej, przy stężeniu frakcji wdychanego tlenu (FiO₂) > 0,3)</p> <p>Liczba pacjentów</p> <p><u>Podanie wczesne (<3dni):</u></p> <p>Grupa 1: deksametazon, n=135 (podanie dożylnie lub doustnie)</p> <p>Grupa 3: budezonid, n=143</p> <p><u>Podanie opóźnione:</u></p> <p>Grupa 2: deksametazon, n=150 (dożylnie lub doustnie),</p> <p>Grupa 4: budezonid, n=142 (podanie wziewne)</p> <p>Punkty końcowe: wystąpienie zgonu lub zależności od tlenu w wieku 36. tygodni (punkt końcowy pierwszorzędowy), wystąpienie zgonu lub zależności od tlenu w wieku 28.dni, poważnych anomalii w rozwoju mózgu, czas stosowania tlenoterapii, wystąpienie zdarzeń niepożądanych</p>	<p>Wystąpienie zgonu lub zależności od tlenu w wieku 36. tygodni obserwowano częściej w grupie budesonidu (podanie wziewne) vs deksametazonu (podanie systemowe), przy czym różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (OR=0,86; 95%CI: 0,62 – 1,20; p=0,37). Nie notowano znamienych różnic między budesonidem a deksametazonem w ocenie drugorzędowych punktów końcowych. Nie raportowano również zmiennych w różnic między podaniem wczesnym vs późnym (OR=0,85; 95% [CI]: 0,61 – 1,18). W zakresie oceny zdarzeń niepożądanych wystąpienie nadciśnienia oraz hiperglikemii raportowano i.s. częściej w grupie deksametazonu vs budesonidu. Nie notowano zmiennych różnic w ocenie występowania komplikacji zdrowotnych związanych z wcześniactwem (np. odma płucna, retinopatia, krwotok z płuc, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bezdech)</p> <table border="1" data-bbox="564 488 1460 1182"> <thead> <tr> <th></th> <th>GR1: Deksamtezon (podanie<7 2h)</th> <th>GR2: Deksamtezo n (podanie>15 dni)</th> <th>GR3: Budezonid (podanie<7 2h)</th> <th>GR4: budezo nid (podani e>15dni)</th> <th colspan="2">Deksametazon vs budezonid</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>OR (95% CI)</th> <th>p wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">Pierwszorzędowy punkt końcowy</td> </tr> <tr> <td>Zgon lub zależność od l enu w wieku 36. Tyg.</td> <td>71/135 (53%)</td> <td>87/150 (58%)</td> <td>82/142 (58%)</td> <td>86/142 (61%)</td> <td>0,86 (0,62 -1,20)</td> <td>0,37</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">Główne drugorzędowe punkt końcowy</td> </tr> <tr> <td>Zgon lub zależność od l enu w wieku 28 dni</td> <td>104/135 (77%)</td> <td>121/150 (81%)</td> <td>114/143 (80%)</td> <td>115/139 (83%)</td> <td>0,87 (0,57 - 1,31)</td> <td>0,50</td> </tr> <tr> <td>Zgon w wieku 28 dni</td> <td>33/135 (24%)</td> <td>30/150 (20%)</td> <td>28/143 (20%)</td> <td>24/142 (17%)</td> <td>1,27 (0,84 -1,92)</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>Zgon przed wypisem</td> <td>43/135 (32%)</td> <td>39/150 (26%)</td> <td>36/143 (25%)</td> <td>31/142 (22%)</td> <td>1,26 (0,87 -1,83)</td> <td>0,23</td> </tr> <tr> <td>Zgon przed wypisem lub wystąpienie poważnych anomalii w rozwoju mózgu</td> <td>51/135 (38%)</td> <td>51/150 (34%)</td> <td>46/143 (32%)</td> <td>47/142 (33%)</td> <td>1,15 (0,81 - 1,63)</td> <td>0,43</td> </tr> </tbody> </table>								GR1: Deksamtezon (podanie<7 2h)	GR2: Deksamtezo n (podanie>15 dni)	GR3: Budezonid (podanie<7 2h)	GR4: budezo nid (podani e>15dni)	Deksametazon vs budezonid							OR (95% CI)	p wartość	Pierwszorzędowy punkt końcowy							Zgon lub zależność od l enu w wieku 36. Tyg.	71/135 (53%)	87/150 (58%)	82/142 (58%)	86/142 (61%)	0,86 (0,62 -1,20)	0,37	Główne drugorzędowe punkt końcowy							Zgon lub zależność od l enu w wieku 28 dni	104/135 (77%)	121/150 (81%)	114/143 (80%)	115/139 (83%)	0,87 (0,57 - 1,31)	0,50	Zgon w wieku 28 dni	33/135 (24%)	30/150 (20%)	28/143 (20%)	24/142 (17%)	1,27 (0,84 -1,92)	0,25	Zgon przed wypisem	43/135 (32%)	39/150 (26%)	36/143 (25%)	31/142 (22%)	1,26 (0,87 -1,83)	0,23	Zgon przed wypisem lub wystąpienie poważnych anomalii w rozwoju mózgu	51/135 (38%)	51/150 (34%)	46/143 (32%)	47/142 (33%)	1,15 (0,81 - 1,63)	0,43
	GR1: Deksamtezon (podanie<7 2h)	GR2: Deksamtezo n (podanie>15 dni)	GR3: Budezonid (podanie<7 2h)	GR4: budezo nid (podani e>15dni)	Deksametazon vs budezonid																																																																	
					OR (95% CI)	p wartość																																																																
Pierwszorzędowy punkt końcowy																																																																						
Zgon lub zależność od l enu w wieku 36. Tyg.	71/135 (53%)	87/150 (58%)	82/142 (58%)	86/142 (61%)	0,86 (0,62 -1,20)	0,37																																																																
Główne drugorzędowe punkt końcowy																																																																						
Zgon lub zależność od l enu w wieku 28 dni	104/135 (77%)	121/150 (81%)	114/143 (80%)	115/139 (83%)	0,87 (0,57 - 1,31)	0,50																																																																
Zgon w wieku 28 dni	33/135 (24%)	30/150 (20%)	28/143 (20%)	24/142 (17%)	1,27 (0,84 -1,92)	0,25																																																																
Zgon przed wypisem	43/135 (32%)	39/150 (26%)	36/143 (25%)	31/142 (22%)	1,26 (0,87 -1,83)	0,23																																																																
Zgon przed wypisem lub wystąpienie poważnych anomalii w rozwoju mózgu	51/135 (38%)	51/150 (34%)	46/143 (32%)	47/142 (33%)	1,15 (0,81 - 1,63)	0,43																																																																
<p>Jonsson 2000</p> <p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepienie, grupy równoległe, jednośrodkowe</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności budesonidum u wcześniaków z ryzykiem rozwinięcia się CLD</p> <p>Populacja: wcześniaki wymagające lub nie wymagające mechanicznej wentylacji</p> <p>Kryteria włączenia: bardzo niska masa urodzeniowa, wentylacja mechaniczna w 6 dniu życia lub jeżeli ekstubowano zastosowanie ciągłego CPAP donosowo przy FiO₂ ≥30%</p> <p>Liczba pacjentów: 30 (15 – budesonidum, 15 – placebo)</p> <p>Interwencja: budesonidum (nebulizator) 500 µg/dobę 2 razy dziennie od 7. doby życia</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Pierwszorzędowe: 30% zmniejszenie poziomu FiO₂ w grupie otrzymującej budesonidum po 14 dniach terapii.</p> <p>Drugorzędowe: odsetek ekstubacji, wielkość parametrów: a/ApO₂ i natlenowania (OI=średnie ciśnienie w drogach oddechowych x FiO₂ x 100 / PaO₂)</p>	<p>Z 30 pacjentów spełniających kryteria włączenia, badanie ukończyło 27 pacjentów (13/15 – budesonidum, 14/15 – placebo): 1 pacjent z grupy z interwencją zmarł w 9 dobie życia, po 1 pacjencie z obu grup zostało wykluczonych przez lekarza ze względu na pogorszenia stanu klinicznego podczas stosowania wentylacji mechanicznej.</p> <p>Mediana masy urodzeniowej u 27 pacjentów wynosiła 805 g (525–1227), a mediana wieku ciążowego wynosiła 26 tygodni (23–29). Charakterystyka wyjściowa obu grup była zbliżona.</p> <p>Znacząco statystycznie więcej pacjentów było ekstubowanych w grupie otrzymującej budesonidum w porównaniu do placebo (7/8 vs. 2/9, p<0,01).</p> <p>Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w zakresie FiO₂, natlenowania (OI) oraz a/ApO₂ mierzonych w dniach 7 i 21, aczkolwiek niższe wartości FiO₂ i OI obserwowano w grupie wcześniaków otrzymujących budesonidum. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <p><i>Table 3. Oxygenation data of infants who completed the study protocol. Values are shown as mean (SD). * Denotes p < 0.05. For calculation of relative change, baseline was defined as 1 for each parameter with change as % from baseline.</i></p> <table border="1" data-bbox="564 1601 1141 1870"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total (n = 27)</th> <th>Budesonide (n = 13)</th> <th>Placebo (n = 14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FiO₂ day 7</td> <td>0.31 (0.05)</td> <td>0.31 (0.03)</td> <td>0.32 (0.06)</td> </tr> <tr> <td>FiO₂ day 21</td> <td>0.32 (0.08)</td> <td>0.32 (0.07)</td> <td>0.36 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>(Relative change)</td> <td></td> <td>1.02 (0.21)</td> <td>1.10 (0.40)</td> </tr> <tr> <td>a/ApO₂ day 7</td> <td>0.37 (0.13)</td> <td>0.33 (0.10)</td> <td>0.40 (0.15)</td> </tr> <tr> <td>a/ApO₂ day 21</td> <td>0.35 (0.15)</td> <td>0.34 (0.10)</td> <td>0.35 (0.19)</td> </tr> <tr> <td>(Relative change)</td> <td></td> <td>1.02 (0.24)</td> <td>0.96 (0.67)</td> </tr> <tr> <td>OI day 7</td> <td>3.2 (1.3)</td> <td>3.3 (1.3)</td> <td>3.0 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>OI day 21</td> <td>3.4 (3.0)</td> <td>2.4 (1.2)</td> <td>4.4 (4.0)</td> </tr> <tr> <td>(Relative change)</td> <td></td> <td>0.74 (0.26)*</td> <td>1.60 (1.30)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wszyscy pacjenci wymagali suplementacji tlenem w 28 dniu życia. W grupie otrzymującej budesonidum u 11 dzieci kontynuowano podawanie budesonidum wziewnie od 4 tygodnia życia. W 36 tygodniu wieku postkonceptualnego, suplementacji tlenem wymagało 62% dzieci z grupy otrzymującej budesonidum i 79% dzieci z grupy placebo (różnica nieistotna statystycznie).</p> <p>Nie obserwowano znamienych różnic między grupą otrzymującą budesonidum a grupą</p>								Total (n = 27)	Budesonide (n = 13)	Placebo (n = 14)	FiO ₂ day 7	0.31 (0.05)	0.31 (0.03)	0.32 (0.06)	FiO ₂ day 21	0.32 (0.08)	0.32 (0.07)	0.36 (0.07)	(Relative change)		1.02 (0.21)	1.10 (0.40)	a/ApO ₂ day 7	0.37 (0.13)	0.33 (0.10)	0.40 (0.15)	a/ApO ₂ day 21	0.35 (0.15)	0.34 (0.10)	0.35 (0.19)	(Relative change)		1.02 (0.24)	0.96 (0.67)	OI day 7	3.2 (1.3)	3.3 (1.3)	3.0 (1.3)	OI day 21	3.4 (3.0)	2.4 (1.2)	4.4 (4.0)	(Relative change)		0.74 (0.26)*	1.60 (1.30)																							
	Total (n = 27)	Budesonide (n = 13)	Placebo (n = 14)																																																																			
FiO ₂ day 7	0.31 (0.05)	0.31 (0.03)	0.32 (0.06)																																																																			
FiO ₂ day 21	0.32 (0.08)	0.32 (0.07)	0.36 (0.07)																																																																			
(Relative change)		1.02 (0.21)	1.10 (0.40)																																																																			
a/ApO ₂ day 7	0.37 (0.13)	0.33 (0.10)	0.40 (0.15)																																																																			
a/ApO ₂ day 21	0.35 (0.15)	0.34 (0.10)	0.35 (0.19)																																																																			
(Relative change)		1.02 (0.24)	0.96 (0.67)																																																																			
OI day 7	3.2 (1.3)	3.3 (1.3)	3.0 (1.3)																																																																			
OI day 21	3.4 (3.0)	2.4 (1.2)	4.4 (4.0)																																																																			
(Relative change)		0.74 (0.26)*	1.60 (1.30)																																																																			

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
	otrzymującą placebo do 21 dnia życia w zakresie: masy ciała, długości ciała, obwodu głowy oraz długości odcinka od kolana do pięty. Ponadto nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w zakresie parametrów mierzących funkcjonowanie nadnerczy.
<p>Merz 1999</p> <p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepienie, grupy równoległe</p> <p>Cel badania: ocena krótkotrwałych efektów klinicznych budesonidum we wczesnej terapii wziewnej wcześniaków wymagających stosowania wspomaganą wentylacji mechanicznej.</p> <p>Populacja: wcześniaki (wiek ciążowy GA: 25–32 tygodni, masa urodzeniowa pacjenta BW: 750–1500g, wiek pacjenta: 3 dni), u których wystąpiła konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji</p> <p>Interwencja: budesonidum, inhalator, 1600 µg/dobę (4 razy dziennie 2 razy po 200 µg) przez 10 dni lub ekstubacja</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Liczba pacjentów: 23 (12 – budesonidum, 11 – placebo)</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Pierwszorzędowe: czas trwania mechanicznej wentylacji</p> <p>Drugorzędowe: czas trwania suplementacji tlenem, markery stanu zapalnego z wydzieliną oskrzelowej i aspiratów tchawiczych.</p> <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane</p>	<p>Nie stwierdzono statystycznych różnic w długości czasu trwania wentylacji mechanicznej pomiędzy grupą otrzymującą budesonidum a grupą otrzymującą placebo (średnie: 14,5 vs. 15 dni, $p=0,88$). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami dotyczących parametrów oddechowych w 14 dniu życia noworodka.</p> <p>Ekstubację przed 14 dniem życia wykonano u 5 z 12 wcześniaków (41,7%) z grupy otrzymujących budesonidum oraz u 4 z 11 wcześniaków (36,4%) z grupy kontrolnej ($p=1,0$). Żaden z pacjentów nie był ponownie intubowany.</p> <p>Czas stosowania suplementacji tlenem (18 vs. 17 dni, $p=0,78$) oraz częstość wystąpienia przewlekłej choroby płuc (1/12 vs. 2/11, $p=0,59$) nie różniła się statystycznie istotnie między grupą otrzymującą budesonidum a grupą kontrolną. Żaden z pacjentów uczestniczących w badaniu nie wymagał stosowania suplementacji tlenem w 36 tygodniu wieku postkonceptualnego</p> <p>Nie odnotowano znamienych różnic w poziomie markerów stanu zapalnego między grupą eksperymentalną a grupą kontrolną. W każdej z grup nie obserwowano zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>Kovacs 1998</p> <p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepienie, grupy równoległe</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności systemowych i wziewnych (nebulizator) GKS w zmniejszeniu częstotliwości występowania i ostrości przebiegu przewlekłej choroby płuc (CLD)</p> <p>Populacja: wcześniaki urodzone poniżej 30 tygodnia trwania ciąży (masa urodzeniowa pacjenta BW: ≤1500g, wiek pacjenta: 7 dni)</p> <p>Interwencja: budezonid (nebulizator), 1000µg/dobę przez 18 dni, po uprzednim stosowaniu deksametazonu przez 3 dni</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Liczba pacjentów: 60 (30 – deksametazon przez 3 dni i następnie budezonid przez 18 dni, 30 – placebo (płyn fizjologiczny))</p> <p>Główne punkty końcowe: częstość występowania CLD</p>	<p>Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania CLD w 36 tygodniu życia (45,5% w grupie budezonidu vs 56,0% w grupie placebo, $p=0,56$).</p> <p>Zanotowano istotną statystycznie różnicę dotyczącą terapii ratunkowej deksametazonem (23,3% w grupie budezonidu vs 56,7% w placebo, $p=0,017$). Nie odnotowano znamienych różnic ocenie w przeżywalności do czasu wypisu ze szpitala (73,3% w grupie budezonidu vs 83,3% w grupie placebo, $p=0,53$), podobnie jak w przypadku czasu trwania mechanicznej wentylacji, suplementacji tlenem i czasu trwania hospitalizacji. Nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych w obu analizowanych grupach.</p>
<p>Dimitriou 1997</p> <p>Typ badania: RCT, grupy równoległe</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności stosowania glikokortykosteroidów systemowych (deksametazon) i wziewnych (budezonid) w leczeniu CLD u wcześniaków</p> <p>Populacja: wcześniaki urodzone przed <32 tygodniu trwania ciąży, wymagające mechanicznej wentylacji przez 5dni lub suplementacji tlenem przez 14 dni (masa urodzeniowa pacjenta BW: ≤1251g, wiek pacjenta: 3-14 dni)</p> <p>Liczba pacjentów: 40 (20 budezonid, 20 - deksametazon)</p> <p>Interwencja: budezonid, 400µg/dobę</p>	<p>W 36h godzinach leczenia notowano i.s. przewagę deksametazonu vs budezonidu w zakresie redukcji zapotrzebowania na tlen we wdychanym powietrzu ($p<0,01$). Znamienych różnic nie zaobserwowano po upływie 1 tygodnia.</p> <p>W zakresie oceny zdarzeń niepożądanych, wystąpienie nadciśnienia raportowano i.s. częściej w grupie deksametazonu vs budezonidu. W grupie otrzymującej deksametazon zaobserwowano więcej komplikacji i działań niepożądanych, w tym infekcje i hiperglikemie.</p>

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
przez 10 dni (podanie wziewne) Komparator: deksametazon (podanie systemowe) Punkty końcowe: czas trwania wspomaganego oddechowego, zmiana objętości płuc spowodowana zmianą ciśnienia (CRS), ciśnienie krwi (BP), działania niepożądane	

Ponadto, do analizy włączono jedno badanie obserwacyjne Wilson 2006, stanowiące kontynuację badania Halliday 2001 (charakterystyka i wyniki zamieszczone w Tab. 12), którego celem była ocena występowania zaburzeń neurorozwojowych i zaburzeń ze strony układu oddechowego u dzieci we wieku wczesnoszkolnym. Do badania włączono dzieci, które siedem lat wcześniej stanowiły populację badania Halliday 2001 oceniającego skuteczność wczesnego (<3dni) vs opóźnionego (>15 dni) stosowania deksametazonu (podanie systemowe) lub budesonidu (podanie wziewne) u wcześniaków, u których stwierdzono ryzyko rozwoju przewlekłej choroby płuc. Nie raportowano znamienych różnic w grupie budesonidu vs deksametazonu w zakresie oceny złożonych punktów końcowych: wystąpienia zgonu lub umiarkowanej/poważnej niepełnosprawności, wystąpienia zgonu lub porażenia mózgowo. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie zdolności poznawczych, stopnia niepełnosprawności, występowania zaburzeń behawioralnych i kompetencyjnych, porażenia mózgowego, zaburzeń wzrostu, występowanie objawów ze strony układu oddechowego. W grupie leczonej deksametazonem istotnie statystycznie częściej niż w grupie budesonidu raportowano występowanie nadciśnienia skurczowego.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Charakterystyka i zestawienie wyników badania Wilson 2006.

Badanie	Wilson 2006
Cel badania	Ocena występowania zaburzeń neurorozwojowych i zaburzeń ze strony układu oddechowego u dzieci w wieku wczesnoszkolnym, u których po urodzeniu stosowano wczesną (<3dni) vs opóźnioną (>15 dni) terapię GKS z zastosowaniem deksametazonu (podanie systemowe) lub budesonidu (podanie wziewne). Badanie stanowi kontynuację badania Halliday 2001 opisanego w Tab. 11.
Typ badania	Obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne
Charakterystyka populacji	
Populacja	Dzieci wieku wczesnoszkolnym, które siedem lat wcześniej uczestniczyły w badaniu Halliday 2001. Celem badania Halliday 2001 była ocena skuteczności wczesnego (<3dni) vs opóźnionego (>15 dni) stosowania deksametazonu (podanie systemowe) lub budesonidu (podanie wziewne) u wcześniaków, u których stwierdzono ryzyko rozwoju przewlekłej choroby płuc.
Liczebność populacji	127 dzieci <u>Dzieci, u których w wieku <30tyg. zastosowano wczesną terapię GKS (<3dni):</u> Grupa 1: deksametazon, n= 24 (podanie dożylnie lub doustnie) Grupa 3: budesonid, n=28 (podanie wziewne), <u>Dzieci, u których w wieku <30tyg. zastosowano opóźnioną terapię GKS (>15 dni)</u> Grupa 2: deksametazon, n=37 (dożylnie lub doustnie), Grupa 4: budesonid, n=38 (podanie wziewne)
Mediana wieku (lata)	7 lat
Metodyka badania	
Punkty końcowe	Wystąpienia zgonu lub umiarkowanej/poważnej niepełnosprawności (pierwszorzędowy punkt końcowy), wystąpienie zgonu lub porażenia mózgowo, ocena poziomu niesprawności, występowanie porażenia mózgowego, ocena zdolności poznawczych, zaburzenia behawioralne i kompetencyjne, zaburzenia wzrostu, występowanie objawów ze strony układu oddechowego
Miejsce badania	Irlandia, Wielka Brytania
Źródła finansowania	Grant z Action Medical Research, United Kingdom, and the Research and Development Office of the Department of Health and Social Services, Northern Ireland.
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja/Komparator	Deksametazon (podanie systemowe)/budesonid (podanie wziewne)
	Podanie wczesne (<3dni)/podania opóźnione (>15dni)

Wyniki	
Wyniki	<p>Poniżej przedstawiono wyniki dla porównania deksametazonu (podanie systemowe) vs budesonid (podanie wziewne)</p> <p>Nie raportowano znamiennych różnic w zakresie oceny złożonych punktu końcowych: wystąpienia zgonu lub umiarkowanej/poważnej niepełnosprawności, wystąpienia zgonu lub porażenia mózgowo, u dzieci u których siedem lat wcześniej stosowano terapię deksametazonem lub budesonidem. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie zdolności poznawczych, stopnia niepełnosprawności, występowania zaburzeń behawioralnych i kompetencyjnych, porażenia mózgowego, zaburzeń wzrostu, występowania objawów ze strony układu oddechowego. W grupie leczonej deksametazonem istotnie statystycznie częściej niż w grupie budesonidu raportowano występowanie nadciśnienia skurczowego (OR=3,23; 95%CI: 1,00–10,4) oraz potrzeby stosowania leków przeciwastmatycznych (OR=2,60; 95%CI: 1,11–6,07).</p>

3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Budesonid nie jest wskazany w szybkim łagodzeniu ostrych napadów astmy, w których wymagane jest zastosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela w postaci inhalacji.

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Pacjenci nieleczeni steroidami

Efekt terapeutyczny następuje zwykle po 10 dniach. U pacjentów z nadmiernym wydzielaniem śluzu w oskrzelach, można zalecić początkowo krótkotrwałe leczenie skojarzone doustnymi kortykosteroidami (przez około 2 tygodnie). Po zakończeniu leczenia doustnego, powinna wystarczyć monoterapia produktem leczniczym Benodil.

Pacjenci leczeni steroidami

Podczas zmiany leczenia z doustnych kortykosteroidów na leczenie wziewnym produktem Benodil pacjent powinien być w stanie stabilnym.

Kiedy rozpoczyna się stosowanie wziewnych steroidów, dawkę doustnych steroidów należy stopniowo zmniejszać (przykładowo o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu każdego miesiąca) do możliwie najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby.

Podczas zmiany leczenia z doustnego na leczenie wziewnym budesonidem mogą wystąpić objawy wcześniej tłumione przez glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, mogą to być: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk, bóle mięśni i stawów. Należy zastosować odpowiednie leczenie tych objawów. Wystąpienie takich objawów jak zmęczenie, bóle głowy, nudności, wymioty lub inne podobne objawy, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Podobnie jak w przypadku innych produktów wziewnych, bezpośrednio po zastosowaniu produktu leczniczego Benodil może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym świzzczeniem po zastosowaniu dawki. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie wziewnego budesonidu, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności wprowadzić leczenie alternatywne.

Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub długotrwałe leczenie największymi zalecanymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy. Pacjenci są narażeni na wystąpienie niewydolności kory nadnerczy w ciężkich sytuacjach stresowych. Należy rozważyć zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów przed przewidywanym narażeniem organizmu na ciężki stres oraz przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi.

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwałe w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu doustnych glikokortykosteroidów.

Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę oraz rzadziej objawy psychiczne i zaburzenia zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję i agresję (szczególnie u dzieci). Z tego względu ważne jest, aby stosować najmniejszą skuteczną dawkę wziewnych glikokortykosteroidów, umożliwiającą właściwą kontrolę astmy.

Wpływ na wzrost

Zaleca się systematyczną kontrolę wzrostu dzieci, które długotrwałe przyjmują wziewne glikokortykosteroidy. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy zweryfikować sposób leczenia zmniejszając przyjmowaną dawkę wziewnych glikokortykosteroidów do możliwie najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto wskazana jest konsultacja z lekarzem specjalizującym się w chorobach układu oddechowego u dzieci.

Produkt leczniczy Benodil nie jest wskazany do łagodzenia ostrych napadów astmy, gdzie wymagane jest zastosowanie krótko działającego leku wziewnego rozszerzającego oskrzela. Pacjenci, u których leczenie krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela jest nieskuteczne lub gdy potrzebują więcej inhalacji niż zazwyczaj, powinni zasięgnąć pomocy lekarskiej. W tej sytuacji należy rozważyć wzmocnienie ich stałego leczenia poprzez podanie na przykład większych dawek wziewnego budesonidu lub podanie długo działającego beta-agonisty, bądź zastosowanie leczenia doustnymi glikokortykosteroidami.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na wydalanie kortykosteroidów, powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wystąpieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Jednakże klirens osoczowy po podaniu dożylniej dawki budesonidu pacjentom z marskością wątroby i osobom zdrowym był podobny. Po podaniu doustnym obserwowano wzrost dostępności ogólnoustrojowej budesonidu przy zaburzonej czynności wątroby w wyniku zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla przebiegu leczenia produktem Benodil nie jest znane, ponieważ brak danych dla budesonidu wziewnego, niemniej jednak można spodziewać się wzrostu stężeń w osoczu i zwiększenia ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Badania in vivo wykazały, że jednoczesne doustne podawanie ketokonazolu i itrakonazolu (znanych inhibitorów aktywności izoenzymu CYP3A4 w wątrobie oraz w błonie śluzowej jelit) może powodować zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na budesonid. Należy unikać jednoczesnego stosowania budesonidu z ketokonazolem, itrakonazolem, inhibitorami proteazy HIV lub innymi, silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4. Jeśli jest to niemożliwe, przerwa między podaniem tych produktów i podaniem budesonidu powinna być jak najdłuższa. Należy wziąć także pod uwagę zmniejszenie dawki budesonidu.

Podczas leczenia wziewnymi kortykosteroidami może wystąpić kandydoza jamy ustnej. Może być wówczas konieczne podanie odpowiedniego leku przeciwgrzybiczego, u niektórych pacjentów konieczne może być przerwanie leczenia kortykosteroidami.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 3. są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDra. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Poniższe definicje odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do

<1/100); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych może być związane z wiekiem, czynnością nerek i stanem ogólnym pacjenta.

Tabela 13. Wszystkie działania niepożądane wywołane stosowaniem budesonidum na podstawie ChPL Benodil 2016

Działania niepożądane / częstość występowania			
Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Kandydoza jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)			
Zaburzenia układu immunologicznego			
		Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości**, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne			
		Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy i spowolnienie wzrostu***	
Zaburzenia układu nerwowego			
		Nadmierna aktywność psychoruchowa Zaburzenia snu Niepokój Depresja Agresja Zmiany zachowania (głównie u dzieci) Nerwowość Lęk	
Zaburzenia oka			
			Zaćma Jaskra
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel Podrażnienie gardła		Skurcz oskrzeli Bezgłos Chrypka*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
		Łatwe siniaczenie	

* rzadko u dzieci

** odnosi się do opisu wybranych działań niepożądanych: podrażnienie skóry twarzy, poniżej

*** odnosi się do dzieci i młodzieży, poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Po narażeniu na budesonid może wystąpić zakażenie grzybicze jamy ustnej i gardła. Należy poinformować pacjenta, aby płukał jamę ustną po każdorazowym zastosowaniu leku w celu zminimalizowania tego ryzyka.

Tak jak w przypadku innych inhalacji może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli.

Podczas stosowania nebulizatora z maską twarzą obserwowano przypadki podrażnienia skóry twarzy, jako przykład reakcji nadwrażliwości. Aby zapobiec występowaniu podrażnienia, należy myć wodą skórę twarzy po każdym zastosowaniu nebulizatora z maską twarzą.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, wskazane jest monitorowanie wzrostu.

3.3. Ograniczenia

Do przeglądu włączono badania, w których oceniano skuteczność budesonidu stosowanego wziewnie z zastosowaniem różnego typu inhalatorów i nebulizatorów. Zleceniem objęte są produkty w postaci zawiesiny do nebulizacji. Populacja, czas trwania, oceniane punkty końcowe oraz jakość przedstawionych badań w analizie klinicznej jest zróżnicowana. Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych określonych zleceniem MZ dostępnych w aptece na receptę w ramach katalogu A1, zawierających substancję czynną budesonidum¹.

Produkty zawierające substancję czynną budesonidum (Benodil, Nebbud, Pulmicort) są obecnie wydawane pacjentowi za odpłatnościami: ryczałtową lub 30%, w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grup limitowych: 200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach, 200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach, 200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach .

¹ [Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110)

Tabela 14. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną budesonidum na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (w PLN)	CHB (w PLN)	CD (w PLN)	WLF (w PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	PO	WDS (w PLN)
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283629	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,92	55,57	65,58	65,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	ryczałt	3,66
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283629		52,92	55,57	65,58	65,12	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,66
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283650	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,9	48,2	57,52	57,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283650		45,9	48,2	57,52	57,52	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,2
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283698	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	66,37	69,69	81,16	81,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,35
	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283698		45,9	48,2	57,52	57,52	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,2
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909991005696	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,9	48,2	57,52	57,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909991005696		66,37	69,69	81,16	81,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,2

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (w PLN)	CHB (w PLN)	CD (w PLN)	WLF (w PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	PO	WDS (w PLN)
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909991005733	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	66,37	69,69	81,16	81,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,35
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp. po 2 ml, 5909991005733		52,49	55,11	65,12	65,12	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,2
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml, 20 szt., 5909991107925	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,49	55,11	65,12	65,12	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,2
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml, 20 szt., 5909991107925		45,9	48,2	57,52	57,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,2
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909990445615	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	64,13	67,34	77,35	65,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	15,43
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909990445615		64,13	67,34	77,35	65,12	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,43
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909990445714	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	57,34	60,21	69,53	57,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	15,21
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909990445714		57,34	60,21	69,53	57,52	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,21
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909990445813	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	81,42	85,49	96,96	81,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	40,15

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (w PLN)	CHB (w PLN)	CD (w PLN)	WLF (w PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	PO	WDS (w PLN)
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909990445813		81,42	85,49	96,96	81,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	19
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909991233099	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	66,42	69,74	81,21	81,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,4
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909991233099		66,42	69,74	81,21	81,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,25
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909991269784	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,77	69,06	80,53	80,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,16
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj. po 2 ml, 5909991269784		65,77	69,06	80,53	80,53	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,2

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDS – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym

W poniższej tabeli zestawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki uwzględnione w zleceniu MZ, zawierające substancję czynną budesonidum, we wszystkich refundowanych wskazaniach w latach 2015–2016. Ponieważ nie otrzymano odpowiedzi na pismo skierowane do NFZ z prośbą o dane refundacyjne, zebrano możliwe dostępne dane zawarte w komunikatach DGL oraz w obwieszczeniu.

W 2015 roku koszty refundacji ocenianych produktów leczniczych zawierających budesonidum wynosiły ok. 69,6 mln zł, a w 2016 (styczeń–październik) – 77,8 mln zł. Należy podkreślić, że w latach 2015–2016 produkt leczniczy Benodil (3 kody EAN) nie był refundowany.

Tabela 15. Kwota refundacji produktów leczniczych uwzględnionych w zleceniu MZ zawierających substancję czynną budesonidum w latach 2015 – 2016* (z podziałem na lata) [Źródło: Komunikaty DGL]

Nazwa leku, postać, dawka, wielkość opakowania zewnętrznego, kod EAN	2015	2016*
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283629	–	–
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283650	–	–
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991283698	–	–
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991005696	11 911 271,75	32 342 269,49
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 amp.po 2 ml, 5909991005733	14 876 768,60	13 685 890,47
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml, 20 szt., 5909991107925	7 525 149,81	6 842 654,01
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909990445615	9 665 956,83	4 962 317,46
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909990445714	19 865 680,97	14 682 614,70
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909990445813	5 714 369,54	5 056 447,11
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909991233099	0	205 282,26
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.po 2 ml, 5909991269784	–	16 035,63
suma	69 559 197,50	77 793 511,13

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące od stycznia do października

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 25.01.2017 r. pismem znak PLA.4600.622.2016.2.MB Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków 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, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji. Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej budesonidum w następujących wskazaniach: dysplazja oskrzelowo-płucna.

W ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym przedmiotowa substancja czynna nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD – bronchopulmonary dysplasia) występująca zamiennie pod nazwą przewlekła choroba płuc (CLD – chronic lung disease) charakteryzuje się występowaniem stanu zapalnego płuc, nieprawidłowego ich wzrastania, nieprawidłowego rozwoju pęcherzyków płucnych oraz ich unaczynienia u noworodków urodzonych przedwcześnie. Klinicznie choroba manifestuje się zapotrzebowaniem na tlenoterapię w 36 tygodniu wieku postmenstruacyjnego (PMA – postmenstrual age), a u wielu pacjentów nieprawidłowym funkcjonowaniem płuc przez wiele lat, aż do wieku dojrzewania i wczesnego wieku dorosłego.

Oceniana technologia medyczna

Budesonidum

Kod ATC: R03BA02, Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy.

Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwzapalne wysiękowe i przeciwobrzękowe z mniejszą częstością występowania poważnych działań niepożądanych niż w przypadku doustnych kortykosteroidów.

Podsumowanie technologii alternatywnych

Na podstawie przeglądu literatury z zakresu farmakoterapii dysplazji oskrzelowo-płucnej w terapii stosowane są następujące technologie:

- Glikokortykosteroidy: budezonid, deksametazon, hydrokortyzon
- Diuretyki: furosemid, spironolakton, hydrochlorotiazyd
- Leki rozszerzające naczynia płucne: wziewny tlenek azotu (iNO), sildenafil
- Bronchodilatory:
 - Metyloksantyny (aminofillina, kafeina)
 - Agoniści receptorów β (fenoterol, bromek ipratropium)
 - Antagoniści receptorów cholinergicznych (bromek ipratropium),
 - Kromoglikan sodowy

W leczeniu BPD okresowo stosuje się także leki nasercowe (glikozydy naparstnicy) antyoksydanty. Do technologii alternatywnych dla stosowania budesonidum należą głównie inne substancje z grupy GKS np. deksametazon lub hydrokortyzon.

W opinii eksperckiej otrzymanej od Konsultant Krajowego w dziedzinie neonatologii wskazują się ma brak alternatywnych preparatów dla budesonidu do stosowania w BPD

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego (Shah 2017), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wziewnych kortykosteroidów w przewlekłej chorobie płuc u wcześniaków z niską masą urodzeniową. Ponadto, zestawiono wyniki 7 badań RCT dotyczących skuteczności

budezonidu w zapobieganiu lub leczeniu CLD u wcześniaków (Yeh 2016, Bassler 2015, Halliday 2001, Jonsson 2000, Merz 1999, Kovacs 1998, Dimitrou 1997). Dodatkowo do analizy włączono jedno badanie obserwacyjne (Wilson 2006), stanowiące kontynuację badania Halliday 2001, którego celem była ocena występowania zaburzeń neurorozwojowych i zaburzeń ze strony układu oddechowego u dzieci we wieku wczesnoszkolnym.

Shah 2017

Kortykosteroidy wziewne vs placebo

Do przeglądu włączono 10 badań RCT, w których uczestniczyło 1644 noworodków (w tym 3 badania RCT dotyczące stosowania budesonidu)

Nie notowano znamiennej różnicy w ocenie występowania CLD w 36 tygodniu PMA między grupą otrzymującą wziewne GKS i grupą otrzymującą placebo u wszystkich dzieci objętych randomizacją (5 badań, 429 noworodków, RR 0,97, 95%CI 0,62 - 1,52). Znamiennej redukcję ryzyka wystąpienia CLD w 36 tygodniu PMA raportowano między grupą otrzymującą wziewne GKS vs. grupą otrzymującą placebo wśród noworodków, które ukończyły (przeżyły) leczenie (6 badań, 1088 noworodków, RR 0,76, 95%CI 0,63 - 0,93). Istotną różnicę odnotowano również w złożonym punkcie końcowym: śmiertelność lub CLD w 36 tygodniu PMA ocenianym wśród wszystkich randomizowanych pacjentów między grupą otrzymującą wziewne GKS vs grupą otrzymującą placebo (6 badań, 1285 noworodków) (RR 0,86, 95%CI 0,75 - 0,99).

Wyniki badań RCT

Yeh 2016

Cel badania: porównanie wpływu podania dotchawiczego budezonidu+surfaktantu oraz samego surfaktantu (na częstość występowania zgonu lub dysplazji oskrzelowo-płucnej noworodki z niewydolnością oddechową występującą zaraz po urodzeniu

Wyniki dla punktów pierwszorzędowych: u noworodków leczonych budezonidem+surfaktantem stwierdzono istotnie statystycznie niższą częstość występowania zgonu lub dysplazji w porównaniu do noworodków z grupy kontrolnej (42% vs. 66%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów pomiędzy grupami (13% vs. 16%). W badaniu wykazano istotnie statystycznie niższą częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej w grupie otrzymującej interwencję (budezonidu+surfaktant) w porównaniu do grupy kontrolnej (29% vs. 50%; RR=0,70 (95%CI: 0,58–0,86); p<0,001).

Bassler 2015

Cel badania: ocena skuteczności wcześnie stosowanego budesonidum w zapobieganiu dysplazji oskrzelowo-płucnej u – noworodków w wieku ciążowym ≥ 23 do < 28 tygodni.

Randomizacji poddano 863 wcześniaków z 40 ośrodków z 9 krajów. Badanie prowadzono w latach 2010–2013. Charakterystyka wejściowa dzieci z obu grup w momencie rozpoczęcia badania była podobna.

Wyniki dla punktów pierwszorzędowych: złożony punkt końcowy, tj. zgon i/lub BPD, wystąpił u 175 z 437 (40,0%) dzieci otrzymujących budesonidum w porównaniu do 194 z 419 (46,3%) dzieci otrzymujących placebo.

Nie zanotowano znamiennej statystycznie różnicy między częstością wystąpienia zgonu lub dysplazji oskrzelowo-płucnej pomiędzy porównywanymi grupami (RR, stratyfikowane w odniesieniu do wieku ciążowego, 0,86; 95%CI: 0,75- 1,00; P = 0,05).

Halliday 2001

Cel badania: ocena skuteczności wczesnego (< 3 dni) vs opóźnionego (> 15 dni) stosowania deksametazonu (podanie systemowe) lub budezonidu (podanie wziewne) u wcześniaków, u których stwierdzono ryzyko rozwoju przewlekłej choroby płuc, ocena skuteczności deksametazonu vs budezonidu

Wyniki: Nie raportowano również zmiennych w różnic między podaniem wczesnym vs późnym (OR=0,85; 95% [CI]: 0,61 – 1,18). W zakresie oceny zdarzeń niepożądanych wystąpienie nadciśnienia oraz hiperglikemii raportowano i.s. częściej w grupie deksametazonu vs budezonidu. Nie notowano znamiennej różnic między budezonidem a deksametazonem w ocenie drugorzędowych punktów końcowych. Nie notowano zmiennych różnic w ocenie występowania komplikacji zdrowotnych związanych z wcześniactwem (np. odma płucna, retinopatia, krwotok z płuc, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bezdech).

Merz 1999

Cel badania: ocena krótkotrwałych efektów klinicznych budesonidum we wczesnej terapii wziewnej wcześniaków wymagających stosowania wspomaganą wentylacji mechanicznej.

Nie stwierdzono statystycznych różnic w długości czasu trwania wentylacji mechanicznej pomiędzy grupą otrzymującą budesonidum a grupą otrzymującą placebo (średnie: 14,5 vs. 15 dni, $p=0,88$). Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami dotyczących parametrów oddechowych w 14 dniu życia noworodka. Ekstubację przed 14 dniem życia wykonano u 5 z 12 wcześniaków (41,7%) z grupy otrzymujących budesonidum oraz u 4 z 11 wcześniaków (36,4%) z grupy kontrolnej ($p=1,0$). Żaden z pacjentów nie był ponownie intubowany.

Czas stosowania suplementacji tlenem (18 vs. 17 dni, $p=0,78$) oraz częstość wystąpienia przewlekłej choroby płuc (1/12 vs. 2/11, $p=0,59$) nie różniła się statystycznie istotnie między grupą otrzymującą budesonidum a grupą kontrolną. Żaden z pacjentów uczestniczących w badaniu nie wymagał stosowania suplementacji tlenem w 36 tygodniu wieku postkonceptualnego

Nie odnotowano znamiennych różnic w poziomie markerów stanu zapalnego między grupą eksperymentalną a grupą kontrolną. W każdej z grup nie obserwowano zdarzeń niepożądanych.

Halliday 2001

Budezonid podawany wziewnie może być bezpieczny, jednak nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność budezonidu w porównaniu z kortykosteroidem podawanym systemowo: deksametazonem

Wystąpienie zgonu lub zależności od tlenu w wieku 36. tygodni obserwowano częściej w grupie budezonidu (podanie wziewne) vs deksametazonu (podawanie systemowe), przy czym różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (OR=0,86; 95%CI: 0,62 – 1,20; $p=0,37$). Nie notowano znamiennych różnic między budezonidem a deksametazonem w ocenie drugorzędowych punktów końcowych. Nie raportowano również zmiennych w różnic między podaniem wczesnym vs późnym (OR= 0,85; 95% [CI]: 0,61 – 1,18). W zakresie oceny występowania zdarzeń niepożądanych wystąpienie nadciśnienia oraz hiperglikemii raportowano i.s. częściej w grupie deksametazonu vs budezonidu. Nie notowano zmiennych różnic w ocenie występowania komplikacji zdrowotnych związanych z wcześniactwem (np. odma płucna, retinopatia, krwotok z płuc, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bezdech)

Jonsson 2000

Cel badania: ocena skuteczności budesonidum vs. placebo u wcześniaków z ryzykiem rozwinięcia się CLD

Wyniki: z 30 pacjentów spełniających kryteria włączenia, badanie ukończyło 27 pacjentów (13/15 – budesonidum, 14/15 – placebo): 1 pacjent z grupy z interwencją zmarł w 9 dobie życia, a po 1 pacjencie z obu grup zostało wykluczonych przez lekarza ze względu na pogorszenia stanu klinicznego podczas stosowania wentylacji mechanicznej.

Znacząco statystycznie więcej pacjentów było ekstubowanych w grupie otrzymującej budesonidum w porównaniu do placebo (7/8 vs. 2/9, $p<0,01$). Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w zakresie FiO₂, natlenowania (OI) oraz a/ApO₂ mierzonych w dniach 7 i 21, aczkolwiek niższe wartości FiO₂ i OI obserwowano w grupie wcześniaków otrzymujących budesonidum.

Kovacs 1998

Cel badania: ocena skuteczności systemowych i wziewnych (nebulizator) GKS w zmniejszeniu częstotliwości występowania i ostrości przebiegu chronicznej choroby płuc (CLD) u wcześniaków urodzonych poniżej 30 tygodnia trwania ciąży.

Wyniki: Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania CLD w 36 tygodniu życia (45,5% w grupie budezonidu vs 56,0% w grupie placebo, $p=0,56$). Zanotowano istotną statystycznie różnicę dotyczącą konieczności stosowania terapii ratunkowej deksametazonem (23,3% w grupie budezonidu vs 56,7% w placebo, $p= 0,017$). Nie odnotowano znamiennych różnic ocenie w przeżywalności do czasu wypisu ze szpitala (73,3% w grupie budezonidu vs 83,3% w grupie placebo, $p=0,53$),

Dimitriou 1997

Cel badania: ocena skuteczności stosowania glikokortykosteroidów systemowych (deksametazon) i wziewnych (budezonid) w leczeniu CLD u wcześniaków

Wyniki: W 36h godzinach leczenia notowano i.s. przewagę deksametazonu vs budezonidu w zakresie redukcji zapotrzebowania na tlen we wdychanym powietrzu ($p<0,01$). Znamiennych różnic nie zaobserwowano po upływie 1 tygodnia.

W zakresie oceny zdarzeń niepożądanych, wystąpienie nadciśnienia raportowano i.s. częściej w grupie deksametazonu vs budesonidu. W grupie otrzymującej deksametazon zaobserwowano więcej komplikacji i działań niepożądanych, w tym infekcje i hiperglikemie.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych, przeprowadzono w dniach od 26.01.2017 r. do 2.02.2017 r. Do przeglądu wytycznych klinicznych włączano wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej lub przewlekłej choroby płuc.

Do przeglądu wytycznych i rekomendacji klinicznych włączono łącznie 6 rekomendacji, w tym 2 rekomendacje kanadyjskie (CPS 2017 i CPS 2015), 1 zalecenia polskie (PTN 2015), 1 zalecenia amerykańskie (AAP 2010), 1 zalecenia australijskie (RPA 2008) oraz 1 zalecenia amerykańsko-kanadyjskie (AAP/CPS 2002). Wytyczne PTN 2015 i AAP/CPS 2002 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego, natomiast pozostałe wytyczne – na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego.

Rekomendacje CPS 2017, CPS 2015, AAP 2010, RPA 2008 oraz AAP/CPS 2002 dotyczyły zapobiegania i leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej lub przewlekłej choroby płuc noworodków i niemowląt, w tym dzieci urodzonych przedwcześnie. Wytyczne PTN 2015 odnosiły się generalnie do standardów opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce, jednakże nie omówiono w nich postępowania z noworodkiem z dysplazją oskrzelowo-płucną.

Nie odnaleziono wytycznych, zaleceń ani rekomendacji odnoszących się do stosowania budesonidum w zapobieganiu i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej lub przewlekłej choroby płuc. Najnowsze wytyczne kanadyjskie (CPS 2017 i CPS 2015) nie zalecają rutynowego stosowania wziewnych GKS w zapobieganiu CLD u wcześniaków, natomiast dopuszczają rozważenie ich podania jako alternatywy dla deksametazonu w sytuacji, gdy dziecko jest zależne od wentylacji mechanicznej, występuje u niego wysokie ryzyko wystąpienia CLD lub stwierdzono u niego ciężką postać CLD.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym

W poniższej tabeli zestawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki uwzględnione w zleceniu MZ, zawierające substancję czynną budesonidum, we wszystkich refundowanych wskazaniach w latach 2015–2016. Ponieważ nie otrzymano odpowiedzi na pismo skierowane do NFZ z prośbą o dane refundacyjne, zebrano możliwe dostępne dane zawarte w komunikatach DGL oraz w obwieszczeniu.

W 2015 roku koszty refundacji ocenianych produktów leczniczych zawierających budesonidum wynosiły ok. 69,6 mln zł, a w 2016 (styczeń–październik) – 77,8 mln zł. Należy podkreślić, że w latach 2015–2016 produkt leczniczy Benodil (3 kody EAN) nie był refundowany.

6. Źródła

- AAP 2010** Watterberg K., et al., 2014. Policy Statement—Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. The American Academy of Pediatrics, Committee On Fetus And Newborn PEDIATRICS Volume 133, Number 1, January 2014, 171-174
- AAP/CPS 2002** Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. The American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Pediatrics 2002;109:330-338
- Bassler 2015** Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. N Engl J Med. 2015; 373(16):1497–506.
- ChPL Benodil** Charakterystyka Produktu Leczniczego Benodil 0,125, Benodil 0,25, Benodil 0,5 zawiesina do nebulizacji
- ChPL Nebbud** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nebbud 0,5 zawiesina do nebulizacji
- ChPL Pulmicort** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pulmicort 0,125, Pulmicort 0,25, Pulmicort 0,5 zawiesina do nebulizacji
- Clouse 2016** Clouse, B. J. 2016. Systematic review of inhaled bronchodilator and corticosteroid therapies in infants with bronchopulmonary dysplasia: Implications and future directions. PLoS One 11:no.
- CPS 2015** Jefferies A., Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee, 2015. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm. Paediatr Child Health 17(10):573
- CPS 2017** Jefferies A., Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee, 2017. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm. Paediatr Child Health 17(10): 573
- Dimitriou 1997** Dimitriou G, Greenough A, Giffin FJ, Kavadia V. Inhaled versus systemic steroids in chronic oxygen dependency of preterm infants. Eur J Pediatr. 1997; 156(1):51–5.
- Głowacka 2008** Głowacka E., Lis G. Dysplazja oskrzelowo-płucna — wczesne i odległe następstwa w zakresie układu oddechowego. Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 437–445
- Halliday 2001** Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW, European Multicenter Steroid Study G. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. Pediatrics. 2001; 107(2):232–40.
- Helwich 2013** Helwich E. Dysplazja oskrzelowo-płucna. Pediatr Dypl. 2013;17 (wyd. spec.): 13-18
- Johnson 2014** Johnson B.-H., Thébaud B., Dysplazja oskrzelowo-płucna, <http://medipage.pl/pl/p/Neonatologia-w-praktyce.-Polin%2C-Yoder/2830>
- Jonsson 2000** Jonsson B, Eriksson M, Soder O, Broberger U, Lagercrantz H. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. Acta Paediatrica 2000; 89(12):1449–55.
- Kovacs 1998** Kovacs L, Davis GM, Faucher D, Papageorgiou A. Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. Acta Paediatrica. 1998; 87(7):792–8.
- Merz 1999** Merz U, Kusenbach G, Hausler M, Peschgens T, Hornchen H. Inhaled budesonide in ventilator-dependent preterm infants: a randomized, double-blind pilot study. Biology of the Neonate. 1999; 75(1):46–53.
- Onland 2012** Onland, W., M. Offringa, and K. A. van. Late (>= 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database Syst. 2012; Rev.CD002311.
- Praca zbiorowa** Podstawy neonatologii. Podręcznik dla studentów. Oddział Wielkopolski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Poznań 2014
- PTN 2015** Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Polskie Towarzystwo Neonatologiczne & Media-Press Sp. z o.o., Warszawa 2015
- RPA 2008** Beepy P., Royal Prince Alfred Hospital, 2008. Neonatal chronic lung disease. [dostęp: <http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal/content/pdf/guidelines/cld.pdf>, data: 2.02.2017]
- Shah 2007** Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev 2007;
- Shah 2012** Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD002057.
- Shah 2012** Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD002058.
- Shah 2017** Shah, V. S., A. Ohlsson, H. L. Halliday, and M. Dunn. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; CD001969.
- Szczapa 2008** Podstawy neonatologii. PZWL Warszawa 2008
- Wilson 2006** Wilson TT, Waters L, Patterson CC, McCusker CG, Rooney NM, Marlow N, Halliday HL. Neurodevelopmental and respiratory follow-up results at 7 years for children from the United Kingdom and Ireland enrolled in a randomized trial of early and late postnatal corticosteroid treatment, systemic and inhaled (the open study of early corticosteroid treatment). Pediatrics. 2006 Jun;117(6):2196-205.
- Yeh 2016** Yeh, T. F. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. American journal of respiratory and critical care medicine 2016, 193:86-95.

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 25.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
18	Search (((((Dysplas*) AND lung*)) OR (("Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh] OR ((Bronchopulmona*) AND Dysplas*)))) AND (((("Budezonide"[Mesh] OR Budezonid*) OR Pulmicort)	<u>34</u>
17	Search (("Budezonide"[Mesh] OR Budezonid*) OR Pulmicort	<u>5 361</u>
16	Search Pulmicort	<u>5 344</u>
15	Search Budezonid*	<u>5 342</u>
14	Search "Budezonide"[Mesh]	<u>3 947</u>
13	Search (((Dysplas*) AND lung*)) OR (("Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh] OR ((Bronchopulmona*) AND Dysplas*))	<u>7 862</u>
12	Search (Dysplas*) AND lung*	<u>4 445</u>
11	Search lung*	<u>739 922</u>
10	Search ("Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh] OR ((Bronchopulmona*) AND Dysplas*))	<u>6 261</u>
9	Search (Bronchopulmona*) AND Dysplas*	<u>6 261</u>
8	Search Bronchopulmona*	<u>15 495</u>
7	Search (Bronchopulmonar*) AND Dysplas*	<u>6 257</u>
6	Search Dysplas*	<u>79 334</u>
5	Search Bronchopulmonar*	<u>15 463</u>
4	Search (Bronchopulmonary) AND Dysplasia	<u>6 240</u>
3	Search Dysplasia	<u>67 454</u>
2	Search Bronchopulmonary	<u>15 457</u>
1	Search "Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh]	<u>3 673</u>

EMBASE 25.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp lung dysplasia/	9 132
2	Bronchopulmonary Dysplasia.af.	7 228
3	"Bronchopulmona*".af.	14 105
4	"Dysplas*".af.	107 140
5	3 and 4	7 316
6	"lung*".af.	1 184 492
7	4 and 6	13 574
8	1 or 2 or 5 or 7	13 945
9	exp budezonide/	17 685
10	"budezonid*".af.	19 224
11	Pulmicort.af.	1 344
12	9 or 10 or 11	19 238
13	8 and 12	138

Cochrane 25.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Bronchopulmonary Dysplasia] explode all trees	353
#2	"bronchopulmonary dysplasia" (Word variations have been searched)	1 070

ID	Kwerenda	Trafienia
#3	Bronchopulmonar* (Word variations have been searched)	1 366
#4	dysplas* (Word variations have been searched)	2 636
#5	#3 and #4	1 072
#6	lung* (Word variations have been searched)	41 827
#7	#6 and #4	747
#8	#1 or #2 or #5 or #7	1 235
#9	MeSH descriptor: [Budezonide] explode all trees	1 421
#10	Budezonid* (Word variations have been searched)	3 680
#11	"Pulmicort" (Word variations have been searched)	220
#12	#9 or #10 or #11	3 696
#13	#8 and #12	35

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 1. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
2005. High-quality evidence in oncology from 25th November to 16th December 2004: A summary. <i>Cancer Treatment Reviews</i> 31:336-338.	Przegląd autorski badań. Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji pacjentów z CLD.
Avent, M. 2001. Neonatal chronic lung disease. <i>Journal of Pharmacy Practice</i> 14:181-206.	Przegląd ekspercki.
Baca, C. M. 1994. Use of inhaled medication in a newborn with lung bronchodysplasia to break the habit of mechanical ventilation. <i>Revista Espanola de Pediatria</i> 50:590-592.	Opis przypadku.
Bacharier, L. B. 2012. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 130:287-296.	Badanie opisowe. Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Ballard, P. 2016. Anti-inflammatory effects of budesonide in human fetal lung. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine Conference:2016</i> .	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników dotyczących skuteczności budesonidu w ocenianym wskazaniu.
Bancalari, E. 2016. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Are Intratracheal Steroids with Surfactant a Magic Bullet? <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 193:12-13.	Publikacja w formie listu do redakcji.
Bancalari, M. A. 2009. Strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. <i>Revista Chilena de Pediatria</i> 80:309-322.	Expercki przegląd badań.
Barrette, A. M. 2016. Anti-inflammatory effects of Budesonide in human fetal lung. <i>American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology</i> 55:623-632.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji pacjentów z CLD.
Bassler, D. 2014. Early inhaled corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: The neonatal European study of inhaled steroids (neurosis). <i>Archives of disease in childhood Conference:October</i> .	Abstrakt konferencyjny.
Bassler, D. 2015. Inhalation or instillation of steroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. <i>Neonatology</i> 107:358-359.	Expercki przegląd badań.
Bassler, D. 2016. Inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. <i>J. Matern. Fetal Neonatal Med.</i> 1-3.	Expercki przegląd badań.
Bassler, D., H. L. Halliday, R. Plavka, M. Hallman, E. S. Shinwell, P. H. Jarreau, V. Carnielli, J. Anker, M. Schwab, and C. F. Poets. 2010. The Neonatal European Study of Inhaled Steroids (NEUROSIS): an eu-funded international randomised controlled trial in preterm infants. <i>Neonatology</i> . 97:52-55.	Badanie opisowe.
Beeh, K.-M. 2016. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics Following Once-Daily and Twice-Daily Dosing of Tiotropium Respimat [®] in Asthma Using Standardized Sample-Contamination Avoidance. <i>Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery</i> 29:406-415.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji pacjentów z CLD.
Bettendorf, M. 1998. Longitudinal evaluation of salivary cortisol levels in full-term and preterm neonates. <i>Hormone Research</i> 50:303-308.	Badanie opisowe, seria przypadków.
Brodie, M., A. Gupta, C. E. Rodriguez-Martinez, J. A. Castro-Rodriguez, F. M. Ducharme, and M. C. McKean. 2015. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą populacji z pacjentów CLD i stosowanej interwencji budesonidu.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Brostrom, E. B. 2007. Eosinophil activation in preterm infants with lung disease. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics</i> 96:23-28.	Badanie opisowe, publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Castillo Laita, J. A. 2008. Consensus statement on the management of paediatric asthma. Update 2007. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 36:31-52.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Cates, C. J., R. Jaeschke, S. Schmidt, and M. Ferrer. 2013. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą populacji z CLD i stosowanej interwencji budesonidu.
Cernadas, J. M. C. 2016. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. <i>Archivos Argentinos de Pediatría</i> 114:e201-e202.	Pełny tekst publikacji dostępny w języku argentyńskim.
Chacon, R. P. 2015. Delayed-onset of multiple cutaneous infantile hemangiomas due to propranolol: A case report. <i>Pediatrics</i> 135:e1064-e1066.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD, badanie opisowe, opis przypadku.
Chauhan, B. F., C. Chartrand, C. M. Ni, S. J. Milan, and F. M. Ducharme. 2015. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą populacji z CLD i stosowanej interwencji budesonidu.
Chen, C. M. 2014. Surfactant (S) supplemented with budesonide (B) for prevention of bronchopulmonary dysplasia-biophysical and chemical stability of S/B mixture. <i>Archives of disease in childhood Conference:October</i> .	Abstrakt konferencyjny.
Chen, J. 2007. The association between the anti-inflammatory protein CC10 and smoking status among participants in a chemoprevention trial. <i>Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention</i> 16:577-583.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Cherif, A. 2002. Corticosteroids and bronchopulmonary dysplasia of the newborn. <i>Archives de Pédiatrie</i> 9:159-168.	Przegląd autorski badań.
Cobanoglu, N. 2012. Success of inhaled corticosteroids in the treatment of non-asthmatic respiratory diseases.	Przegląd autorski badań, publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Cole, C. H. 2000. Postnatal glucocorticosteroid therapy for treatment and prevention of neonatal chronic lung disease. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> 9:53-67.	Ekspercki przegląd badań.
Cole, C. H. 2001. Postnatal glucocorticoid therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia: Routes of administration compared. <i>Seminars in Neonatology</i> 6:343-350.	Ekspercki przegląd badań.
Cullinane, C. 1992. Persistent pulmonary hypertension of the newborn due to alveolar capillary dysplasia. <i>Pediatric Pathology</i> 12:499-514.	Badanie opisowe, seria przypadków.
Curstedt, T. 2015. 30 years of surfactant research - From basic science to new clinical treatments for the preterm infant. <i>Neonatology</i> 107:314-316.	Ekspercki przegląd badań.
Dani, C. 2016. Intratracheal budesonide/surfactant for preventing bronchopulmonary dysplasia. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 194:123.	Publikacja w formie listu do redakcji.
Daniels, J. M. A. 2013. Detection and minimally invasive treatment of early squamous lung cancer. <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> 5:235-248.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Dastidar, S. G. 2007. Therapeutic benefit of PDE4 inhibitors in inflammatory diseases. <i>Current Opinion in Investigational Drugs</i> 8:364-372.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Davis, J. W. 2008. Pathophysiology and prevention of bronchopulmonary dysplasia. <i>Current Pediatric Reviews</i> 4:2-14.	Przegląd autorski badań.
de Andrade, W. C. C. 2015. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: A prospective study. <i>BMC Pulmonary Medicine</i> 15:no.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, nie dotyczy populacji z CLD i stosowanej interwencji budesonidu.
De Benedictis, F. M. 2012. Corticosteroids in respiratory diseases in children. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 185:12-23.	Ekspercki przegląd badań.
De Oliveira Peixoto, F. A. 2016. Reviewing the use of corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia. <i>Jornal de Pediatría</i> 92:122-128.	Ekspercki przegląd badań.
De Vries, W. B. 2007. Long-term effects of perinatal glucocorticoid treatment on the heart. <i>Current Pediatric Reviews</i> 3:190-197.	Ekspercki przegląd badań.
De Luca, D. 2011. Intrapulmonary drug administration in neonatal and paediatric critical care: A comprehensive review. <i>European Respiratory Journal</i> 37:678-689.	Przegląd autorski badań, brak metodyki wyszukiwania
Delacourt, C. 2005. Particularities of childhood asthma. <i>Revue du Praticien</i> 55:1313-1319.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Donnelly, F. 2010. Paediatric medicines. <i>Pharmaceuticals Policy and Law</i> 12:77-80. Keywords: Belgium/Europe	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Doyle, L. W. 2010. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review. <i>Neonatology</i> 98:289-296.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą leczenia CLD z wykorzystaniem budesonidu.
Doyle, L. W., R. A. Ehrenkranz, and H. L. Halliday. 2014. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. <i>Cochrane</i>	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą zapobiegania CLD z wykorzystaniem budesonidu.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Database of Systematic Reviews.	
Doyle, L. W., R. A. Ehrenkranz, and H. L. Halliday. 2014. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą leczenia CLD z wykorzystaniem budesonidu.
Ducharme, F. M., C. M. Ni, I. Greenstone, and T. J. Lasserson. 2010. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą leczenia CLD z wykorzystaniem budesonidu.
Dwan, K., S. J. Milan, L. Bax, N. Walters, and C. Powell. 2016. Vilanterol and fluticasone furoate for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą populacji z pacjentów CLD i stosowanej interwencji budesonidu.
Edmonds, M. L., S. J. Milan, B. E. Brenner, C. A. Camargo-Jr, and B. H. Rowe. 2012. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą leczenia CLD z wykorzystaniem budesonidu.
Eliakim, A. 2003. The effect of neonatal sepsis on bone turnover in very-low birth weight premature infants. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 16:413-418.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Faden, H. 2005. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. Journal of Pediatrics 146:523-527.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Fajardo, C. 1998. Surfactant versus saline as a vehicle for corticosteroid delivery to the lungs of ventilated rabbits. Pediatric Research 43:542-547.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD, badania na zwierzętach.
Fehrholz, M. 2016. Inhibition of RSV-and corticosteroid-induced ctgf expression in H441 lung epithelial cells by caffeine. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine Conference:2016.	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego, badania kliniczne in vitro na komórkach nabłonka.
Fernandes, R. M., L. M. Bialy, B. Vandermeer, L. Tjosvold, A. C. Plint, H. Patel, D. W. Johnson, T. P. Klassen, and L. Hartling. 2013. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą populacji z CLD i stosowanej interwencji budesonidu.
Fok, T.-F. 2009. Adjunctive pharmacotherapy in neonates with respiratory failure. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 14:49-55.	Przegląd autorski badań.
Ghanta, S. 2013. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. Seminars in Perinatology 37:115-123.	Przegląd autorski badań, brak metodyki wyszukiwania
Gonzalez De, D. J. 2010. Consensus Conference on acute bronchiolitis (v): Prevention of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence. Anales de Pediatria 72:353.	Abstrakt konferencyjny, publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Greenough, A. 2013. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia. Journal of Perinatal Medicine 41:119-126.	Przegląd autorski badań.
Grenoville, M. 2010. The infant with recurrent wheezing and inhaled corticosteroids therapy. Archivos Argentinos de Pediatria 108:197-199.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Grier, D. G. 2002. Postnatal steroids in preterm neonates. Italian Journal of Pediatrics 28:24-28.	Przegląd autorski badań, brak metodyki wyszukiwania
Halliday, H. L. 1999. Clinical trials of postnatal corticosteroids: Inhaled and systemic. Biology of the Neonate 76:29-40.	Ekspercki przegląd badań.
Halliday, H. L. 2009. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą leczenia CLD z wykorzystaniem budesonidu
Halliday, H. L. 2010. Useless perinatal therapies. Neonatology 97:358-365.	Ekspercki przegląd badań.
Halliday, H. L. 2011. Postnatal steroids: The way forward. Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition 96:F158-F159.	Ekspercki przegląd badań.
Halliday, H. L., R. A. Ehrenkranz, and L. W. Doyle. 2003. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą leczenia CLD z wykorzystaniem budesonidu
Harrold, J. 2013. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: An overview of Cochrane reviews. Evidence-Based Child Health 8:2063-2075.	Do przeglądu nie włączono najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych
Hayes, J. 2009. Varicose bronchiectasis and bronchopulmonary dysplasia. Respiratory Care 54:1493-1495.	Badanie opisowe, opis przypadku.
Higgins, P. D. R. 2004. An evidence-based approach to inflammatory bowel disease. Clinics in Family Practice 6:671-692.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Howidi, M. 2007. The severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis in young infants in the United Arab Emirates. Journal of Tropical Pediatrics 53:22-26.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Hvizdos, K. M. 2000. Budesonide inhalation suspension: A review of its use in infants,	Przegląd autorski badań.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
children and adults with inflammatory respiratory disorders. <i>Drugs</i> 60:1141-1178.	
Inwald, D. P. 1999. The effect of early inhaled budesonide on pulmonary inflammation in infants with respiratory distress syndrome. <i>European journal of pediatrics</i> 158:815-816.	Badanie opisowe, seria przypadków.
Jefferies, A. L. 2012. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. <i>Paediatrics and Child Health (Canada)</i> 17:573	Odnaleziono zaktualizowane wersje wytycznych z 2015 i 2017 r.
Jensen, E. A. 2015. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. <i>Clinics in Perinatology</i> 42:755-779.	Przegląd autorski badań, brak informacji o stosowaniu GKS.
Jobe, A. 2016. The search for treatment of bronchopulmonary dysplasia. <i>JAMA Pediatrics</i> 170:322-324.	Ekspercki przegląd badań.
Jobe, A. H. 2010. Budesonide with surfactant to prevent BPD- a follow-up. <i>Journal of Pediatrics</i> 156:A3.	Ekspercki przegląd badań.
Juren, T., O. Rybnicek, I. Borek, and M. Jankova. 2001. Effect of inhaled versus parental corticosteroids on the blood sugar level during treatment of bronchopulmonary dysplasia. [Czech]. <i>Cesko. Slovenska. Pediatrie</i> . 56:268-270.	Brak dostępu do publikacji.
Kachko, L. 2006. Spinal anesthesia in infants with ventriculoperitoneal shunt: Report of five cases and review of literature. <i>Paediatric Anaesthesia</i> 16:578-583.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Kassur-Siemenska, B. 2001. Observations on the treatment of children with bronchopulmonary dysplasia. <i>Pediatrica Polska</i> 76:771-776.	Opis przypadków. Do analizy włączono badania wyższej jakości.
Kassur-Siemenska, B., B. Milewska-Bobula, H. Dmenska, M. Idz k, A. Bauer, P. Marcinski, D. Dunin-Wasowicz, and B. Lipka. 2003. [Longitudinal study of children with bronchopulmonary dysplasia treated with disodium cromoglycate]. <i>Med. Wieku. Rozwoj.</i> 7:343-350.	Opis przypadków. Do analizy włączono badania wyższej jakości.
Ke, H., Z. K. Li, X. P. Yu, and J. Z. Guo. 2016. Efficacy of different preparations of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: A comparative analysis. [Chinese]. <i>Chinese Journal of Contemporary. Pediatrics</i> 18:400-404.	Pełny tekst publikacji dostępny w języku chińskim.
Keith, R. L. 2012. Lung cancer chemoprevention. <i>Proceedings of the American Thoracic Society</i> 9:52-56.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Keith, R. L. 2015. Preclinical models: How good are they? <i>Journal of Thoracic Oncology Conference</i> :S111.	Abstrakt konferencyjny, badania dotyczące modelu przedklinicznego na zwierzętach.
Kew, K. M. and C. J. Cates. 2016. Home telemonitoring and remote feedback between clinic visits for asthma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą populacji z CLD i stosowanej interwencji budesonidu.
Kiri, V. A. 2011. Inhaled corticosteroids and lung cancer chemoprevention in chronic obstructive pulmonary disease patients: What should we make of what we observe? <i>Annals of Respiratory Medicine</i> 1:no.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Koomen, E. 2005. Jet ventilation for laryngotracheal surgery in an ex-premature infant. <i>Paediatric Anaesthesia</i> 15:786-789.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Krause, M. 1997. New concepts in treating preterm infants with corticosteroids for pulmonary disease. <i>Klinische Padiatrie</i> 209:308-314.	Przegląd autorski badań..
Kugelman, A. 2006. Hood versus mask nebulization in infants with evolving bronchopulmonary dysplasia in the neonatal intensive care unit. <i>Journal of Perinatology</i> 26:31-36.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Lam, S. 2004. A randomized phase IIb Trial of Pulmicort Turbuhaler (Budesonide) in people with dysplasia of the bronchial epithelium. <i>Clinical Cancer Research</i> 10:6502-6511.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Lazzeroni, M. 2010. Budesonide versus placebo in high-risk population with screen-detected lung nodules: Rationale, design and methodology. <i>Contemporary Clinical Trials</i> 31:612-619.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Lindemann, H. 1990. Prevention of bronchial hyperreactivity in children. <i>Lung</i> 168:249-255.	Baadanie opisowe.
Lonnqvist, P. A. 1995. Successful use of laryngeal mask airway in low-weight expremature infants with bronchopulmonary dysplasia undergoing cryotherapy for retinopathy of the premature. <i>Anesthesiology</i> 83:422-424.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Lyon, A. 2002. The management of chronic lung disease. <i>Current Paediatrics</i> 12:7-12.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Maas, C. 2010. Survey of practices regarding utilization of inhaled steroids in 223 German neonatal units. <i>Neonatology</i> 98:404-408.	Badanie opisowe.
Mao, J. T. 2012. Lung cancer chemoprevention: Current status and future directions.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Current Respiratory Care Reports 1:9-20.	w populacji z CLD.
Marchac, V. 2004. Severe asthma in children: Identification and investigation. Archives de Pediatrie 11:80s-85s.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Marchac, V. 2005. Difficulty to treat asthma in children: Identification and investigation. Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique 45:303-307.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Marshall, S. G. 2008. Interdisciplinary approach to the rehabilitation of an 18-year-old patient with bronchopulmonary dysplasia, using telerehabilitation technology. Respiratory Care 53:346-350.	Opis przypadku.
McKean, M. C. and F. Ducharme . 2000. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą leczenia CLD z wykorzystaniem budesonidu
McLean, S., D. Chandler, U. Nurmatov, L. Y. Liu-Joseph, C. Pagliari, J. Car, and A. Sheikh. 2010. Telehealthcare for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą leczenia CLD z wykorzystaniem budesonidu
Mitchell, J. P. 2013. Improved laboratory test methods for orally inhaled products. Therapeutic Delivery 4:1003-1026.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Mora, I., N. Sturman, T. McGuire, and M. L. van-Driel. 2013. Heliox for croup in children. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Nadeau, K. 2010. Modulation of Igl1 by steroid, retinoic acid, and vitamin D models complex transcriptional regulation during alveolarization. Pediatric Research 67 :375-381.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Narayan, S. 2002. Steroids in perinatology. Indian Pediatrics 39:347-361.	Ekspercki przegląd badań.
Newhouse, M. T. 1999. Therapeutic aerosol delivery systems for the new millenium: Theoretical and clinical aspects. Alergologia e Immunologia Clinica 14:94-99.	Ekspercki przegląd badań.
Nykanen, P. 2007. Circulating glucocorticoid bioactivity and serum cortisol concentrations in premature infants: The influence of exogenous glucocorticoids and clinical factors. European Journal of Endocrinology 156:577-583.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Ogawa, R. 2015. Drug treatment for bronchopulmonary dysplasia in Japan: Questionnaire survey. Pediatrics International 57:189-192.	Badanie opisowe, opis przypadków.
Ozdemir, A. 1997. Markers and mediators of inflammation in neonatal lung disease. Pediatric Pulmonology 23:292-306.	Badanie opisowe, seria przypadków.
Ozkiraz, S. 2009. Bilateral posterior subcapsular cataracts after inhaled budesonide therapy for bronchopulmonary dysplasia. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 22:368-370.	Publikacja w formie listu do redakcji.
Palomino, M. A. 2005. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in Chile. Early Human Development 81:143-149.	Badanie opisowe.
Pantalitschka, T. 2006. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Pediatric Pulmonology 41:703-708.	Ekspercki przegląd badań.
Patel, R. M. 2017. Does early treatment with inhaled budesonide prevent death or bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants? Acta Paediatr.	Ekspercki przegląd badań.
Poets, C. F. 2014. Inhaled steroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD): What is the evidence? Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine Conference:June.	Abstrakt konferencyjny.
Pruteanu, A., I. B. F. Chauhan, L. Zhang, O. M. Prietsch-Silvio, and F. M. Ducharme. 2014. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą zapobiegania CLD z wykorzystaniem budesonidu.
Roberts, J. K. 2016. Pharmacokinetics of budesonide administered with surfactant in premature lambs: Implications for neonatal clinical trials. Current Clinical Pharmacology 11:53-61.	Badania kliniczne na zwierzętach.
Rodriguez, E. 2012. Respiratory mechanics in an infant with perinatal lethal hypophosphatasia treated with human recombinant enzyme replacement therapy. Pediatric Pulmonology 47:917-922.	Przegląd autorski badań, publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Schmidt, B. 2015. No end to uncertainty about inhaled glucocorticoids in preterm infants. New England Journal of Medicine 373:1566-1567.	Publikacja w formie listu do redakcji.
Schulzke, S. M. 2010. The management of evolving bronchopulmonary dysplasia. Paediatric Respiratory Reviews 11:143-148.	Badanie opisowe.
Schwartz, J. T. 2014. Glucocorticoids recruit Tgfr3 and Smad1 to shift transforming growth Factor-beta Signaling from the Tgfr1/Smad2/3 axis to the Acvr1/Smad1 Axis in Lung Fibroblasts. Journal of Biological Chemistry 289:3262-3275.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Semple, M. G. 2003. Update on Cochrane data on paediatric respiratory diseases. Paediatric Respiratory Reviews 4:250-266.	Badania włączone do przeglądu nie dotyczą zapobiegania CLD z wykorzystaniem budesonidu.
Sethi, G. R. 2008. Pulmonary diseases and corticosteroids. Indian Journal of Pediatrics 75:1045-1056.	Ekspercki przegląd badań.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Shaipanich, T. 2006. Early detection and chemoprevention of lung cancer. <i>Respirology</i> 11:366-372.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Sharma, S. 2011. Chemopreventive efficacy and mechanism of licofelone in a mouse lung tumor model via aspiration. <i>Cancer prevention research</i> 4:1233-1242.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Shinwell, E. 2012. Steroid controversies - Antenatal and postnatal. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine Conference:June</i> .	Przegląd autorski badań.
Shinwell, E. S. 2013. Optimization of airway medications in the infant. <i>Neonatology</i> 103:331-334.	Przegląd autorski badań.
Sin, D. D. 2008. Surfactant protein D and bronchial dysplasia in smokers at high risk of lung cancer. <i>Chest</i> 134:582-588.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Skevaki, C. 2003. Ureaplasma urealyticum airway colonization and pulmonary outcome in neonates. <i>Expert Review of Anti-Infective Therapy</i> 1:183-191.	Przegląd autorski badań.
Slaughter, J. L. 2014. Utilization of inhaled corticosteroids for infants with bronchopulmonary dysplasia. <i>PLoS One</i> 9:no.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Smedsaas-Lofvenberg, A. 1999. Nebulization of drugs in a nasal CPAP system. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics</i> 88:89-92.	Badanie opisowe.
Sweet, D. G. 2009. The use of surfactants in 2009. <i>Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition</i> 94:78-83.	Przegląd autorski badań.
Szabo, E. 2010. Phase II cancer prevention clinical trials. <i>Seminars in Oncology</i> 37:359-366.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Szabo, E. 2013. Chemoprevention of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. <i>Chest</i> 143:e40S-e60S.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Tapia, I. J. L. 2003. Postnatal steroids and bronchopulmonary dysplasia: Risks and benefits. <i>Revista Chilena de Pediatría</i> 74:70-80.	Ekspercki przegląd badań.
Tin, W. 2009. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. <i>Seminars in Fetal and Neonatal Medicine</i> 14:383-390.	Opinia ekspertów.
Tobin, M. J. 2004. Pediatrics, Surfactant, and Cystic Fibrosis in AJRCCM 2003. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 169:277-287.	Ekspercki przegląd badań.
Ughetto, F. 2007. Steroids in the critical care children with septic shock and other conditions. <i>Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation</i> 26:585-592.	Publikacja dostępna w języku francuskim.
utret-Leca, E., S. Bauer, C. A berti, A. P. Jonville-Bera, Y. Aujard, L. souda-Grimaldi, and O. Baud. 2009. [Glucocorticoide therapy in premature infants: French practices in 2006]. <i>Arch. Pediatr.</i> 16:999-1004.	Ekspercki przegląd badań.
Van den Berg, R. M. 2008. CT detected indeterminate pulmonary nodules in a chemoprevention trial of fluticasone. <i>Lung Cancer</i> 60:57-61.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Van Marter, L. J. 2006. Progress in discovery and evaluation of treatments to prevent bronchopulmonary dysplasia. <i>Biology of the Neonate</i> 89:303-312.	Przegląd autorski badań.
Veronesi, G. 2011. Randomized phase II trial of inhaled budesonide versus placebo in high-risk individuals with CT screen-detected lung nodules. <i>Cancer prevention research</i> 4:34-42.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Vuohelainen, T. 2011. Decreased free water clearance is associated with worse respiratory outcomes in premature infants. <i>PLoS One</i> 6:no.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Wong, K.-K. 2009. Oral-specific chemical carcinogenesis in mice: An exciting model for cancer prevention and therapy. <i>Cancer prevention research</i> 2:10-13.	Publikacja nie dotyczy wykorzystania budesonidu w populacji z CLD.
Yaqub, F. 2015. Inhaled budesonide in bronchopulmonary dysplasia. <i>Lancet Respir. Med.</i> 3:926.	Publikacja w formie listu do redakcji.
Yeh, T. F. 2012. Prevention of BPD in 2012. <i>Paediatric Respiratory Reviews Conference:June</i> .	Abstrakt konferencyjny.
Yeh, T. F. 2014. Prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in VLBW infants with severe RDS-a randomised trial of a new therapeutic regimen. <i>Archives of disease in childhood Conference:October</i> .	Abstrakt konferencyjny.
Yeh, T. F. and C. M. Chen. 2016. Reply: Intratracheal Budesonide/Surfactant for Preventing Bronchopulmonary Dysplasia. <i>Am. J. Respir. Crit Care Med.</i> 194:123-124.	Publikacja w formie listu do redakcji.

7.3. Wykaz rekordów odnalezionych w bazie Clinical Trials (ClinicalTrials.gov)

Lp.	Status	Badanie
1	Not yet recruiting	Inhaled Budesonide for Non-ventilated Infants at High Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: the i-BUD Pilot Study Condition: Bronchopulmonary Dysplasia Interventions: Drug: Inhaled budesonide; Drug: Normal saline Study Type: Interventional Phase: Phase 2 Sponsor/Collaborators: Dr. Michael Dunn; Sunnybrook Health Sciences Centre Funder Type: Other Study Design: Allocation: Randomized; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor); Primary Purpose: Treatment Gender: All Age: up to 42 Days (Child) NCT Number: NCT01895075 Study Start: July 2017 Primary Completion: June 2018 Study Completion: June 2018 Results First Received: No Study Results Posted
2	Completed	Efficacy and Safety of Inhaled Budesonide in Very Preterm Infants at Risk for Bronchopulmonary Dysplasia Condition: Bronchopulmonary Dysplasia Intervention: Drug: Budesonide Study Type: Interventional Phase: Phase 3 Sponsor/Collaborators: University Children's Hospital Tuebingen; European Union Funder Type: Other Study Design: Allocation: Randomized; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor); Primary Purpose: Prevention Gender: All Age: up to 12 Hours (Child) NCT Number: NCT01035190 Study Start: April 2010 Primary Completion: October 2013 Study Completion: July 2016 Results First Received: No Study Results Posted
3	Unknown †	Pilot Study of Topical Steroid for Prevention of Chronic Lung Disease in Extremely Premature Infants. Condition: Bronchopulmonary Dysplasia Interventions: Drug: Infasurf; Drug: Pulmicort; Other: Sham Study Type: Interventional Phase: Phase 2 Sponsor: East Carolina University Funder Type: Other Study Design: Allocation: Randomized; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor); Primary Purpose: Prevention Gender: All Age: 24 Weeks to 28 Weeks (Child) NCT Number: NCT01268215 Study Start: July 2010 Primary Completion: June 2012 Study Completion: December 2013 Results First Received: No Study Results Posted

Lp.	Status	Badanie
4	Not yet recruiting	<p>Steroids and Surfactant in Extremely Low Gestation Age Infants Dose Escalation Trial</p> <p>Condition: Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) Intervention: Drug: Budesonide in Calfactant Study Type: Interventional Phases: Phase 1 / Phase 2 Sponsor/Collaborators: Cynthia McEvoy; Thrasher Research Fund; University of Florida; Florida Hospital for Children; University of California, San Francisco; Oregon Health and Science University</p> <p>Funder Type: Other Study Design: Allocation: Non-Randomized; Intervention Model: Single Group Assignment; Masking: Open Label; Primary Purpose: Prevention</p> <p>Gender: All Age: up to 10 Days (Child) NCT Number: NCT02907593 Study Start: September 2016 Primary Completion: January 2018 Study Completion: July 2018 Results First Received: No Study Results Posted</p>
5	Unknown †	<p>Prevention of Chronic Lung Disease (CLD) in Preterm Infants</p> <p>Conditions: Respiratory Distress Syndrome; Chronic Lung Disease of Prematurity Interventions: Drug: budesonide; Drug: surfactant and air (placebo) Study Type: Interventional Phase: Phase 4 Sponsor/Collaborators: China Medical University, China; National Taiwan University Hospital; Taipei Medical University Hospital; Cathay General Hospital; Chang Gung Memorial Hospital</p> <p>Funder Type: Other Study Design: Allocation: Randomized; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Double Blind (Caregiver, Investigator); Primary Purpose: Prevention</p> <p>Gender: All Age: up to 4 Hours (Child) NCT Number: NCT00883532 Study Start: April 2009 Primary Completion: December 2012 Study Completion: April 2013 Results First Received: No Study Results Posted</p>

† Badanie posiada aktualną datę zakończenia oraz status nie został zweryfikowany od ponad dwóch lat.