



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

**Budezonid -
w wybranych wskazaniach
pozarejestacyjnych: wirusowe zapalenie
krtani u dzieci do 18 roku życia**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.5.2016

Data ukończenia: marzec 2016

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
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
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.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Technologia oceniania.....	7
2.1.1. Informacje podstawowe	7
2.1.2. Wskazania zarejestrowane	8
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	8
2.2. Problem zdrowotny.....	9
2.3. Technologie alternatywne	10
2.4. Opinie eksperckie.....	10
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	10
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	11
3. Analiza kliniczna.....	11
3.1. Metodologia analizy klinicznej.....	11
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	13
3.3. Ograniczenia	16
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	16
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	20
5. Kluczowe informacje i wnioski	20
6. Źródła.....	22
7. Załączniki.....	23
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	23
7.1. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	25

1. Informacje o zleceniu

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

2016-03-11

PLA.4600.167.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Budezonid we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

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 StOWarzystwa 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:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	5909991033248
Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337286
Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337323
Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337354
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. Twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991204082
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji kaps. Twardych 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991203986
Budair aerozol inhalacyjny, roztwór 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335169
Budair aerozol inhalacyjny, roztwór 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335176
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej 200 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926213
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej 400 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926312
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	5909990677313
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	5909990677412
Ribuspir aerozol inhalacyjny, roztwór 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335183
Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych +	5909990335190

inh. z komorą inhalacyjną Jet

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Budelin Novolizer	Meda Pharma GmbH & Co. KG Meda Manufacturing GmbH, Dania
Budesonide Easyhaler	Orion Corporation Orion Pharma, Finlandia
Budezonid LEK-AM	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., Polska
Budair	Chiesi Pharmaceuticals GmbH. Gonzagagasse 16/16, A-1010 Wiedeń, Austria
Miflonide	Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy
Neplit Easyhaler	Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare L-1611 Luxembourg Luksemburg
Pulmicort	AstraZeneca AB S-151, 85 Sodertalje Szwecja
Pulmicort Turbuhaler	
Ribuspir	Chiesi Pharmaceuticals GmbH. Gonzagagasse 16/16, A-1010 Wiedeń, Austria

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 11.03.2016, znak PLA.4600.167.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 11.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancję czynną budezonid (budesonidum) w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Ze względu na pilny charakter zlecenia, nie wystąpiono z prośbami o opinie do ekspertów klinicznych w przedmiotowej sprawie.

Dodatkowe informacje:

Budezonid w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji: Budezonid we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci, raport nr AOTM-OT-434-13/2013 oraz Budesonidum i fluticasonum - stosowanie leków w pediatrii przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL, Materiały analityczne, Warszawa, marzec 2012.

Powyższe opracowania stanowią niezbędny załącznik do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Szczegółowe zestawienie produktów objętych zleceniem MZ przedstawia poniższa tabela:

Tabela 1. Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną budezonid objęte zleceniem MZ (PLA.4600.167.2016.1.ISU).

Lp	Nazwa leku	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Kod EAN
1.	Budelin Novolizer 200	proszek do inhalacji	200	µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	5909991033224
2.	Budelin Novolizer 200	proszek do inhalacji	200	µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	5909991033248
3.	Budesonide Easyhaler	proszek do inhalacji	400	µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337286
4.	Budesonide Easyhaler	proszek do inhalacji	200	µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337323
5.	Budesonide Easyhaler	proszek do inhalacji	100	µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337354
6.	Budezonid LEK-AM	proszek do inhalacji w kaps. twardych	200	µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991204082
7.	Budezonid LEK-AM	proszek do inhalacji w kaps. twardych	400	µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991203986
8.	Budair	aerozol inhalacyjny, roztwór	200	µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335169
9.	Budair	aerozol inhalacyjny, roztwór	200	µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335176
10.	Miflonide	proszek do inhalacji w kaps. twardych	200	µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926213
11.	Miflonide	proszek do inhalacji w kaps. twardych	400	µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926312
12.	Pulmicort Turbuhaler	proszek do inhalacji	100	µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	5909990677313
13.	Pulmicort Turbuhaler	proszek do inhalacji	200	µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	5909990677412
14.	Ribuspir	aerozol inhalacyjny, roztwór	200	µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335183
15.	Ribuspir	aerozol inhalacyjny, roztwór	200	µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z	5909990335190

Lp	Nazwa leku	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Kod EAN
					komorą inhalacyjną Jet	

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

Wszystkie produktu objęte przedmiotowym zleceniem zawierające substancję czynną budezonid (aerozol lub proszek) przeznaczone są podania wziewnego tylko za pomocą inhalatorów. Zlecenie nie obejmuje produktów przeznaczonych do nebulizacji.

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki wziewne, glikokortykosteroidy. Kod ATC: R03 BA02.

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.

Po przyjęciu wziewnym budezonidu, poprawa kontroli astmy może wystąpić w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, jednak największą skuteczność leczenia obserwuje się po kilku tygodniach nieprzerwanego leczenia.

Dokładny mechanizm działania kortykosteroidów na proces zapalny związany z astmą nie jest znany. Budezonid wykazuje szeroki zakres działań hamujących na aktywność kilku rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, komórki tuczne, limfocyty i neutrofile) i mediatorów (np. cytokiny, leukotrieny, eikozanoidy i histamina) uczestniczących w alergicznych i niealergicznych zakażeniach układu oddechowego. Skuteczność budezonidu w leczeniu astmy może mieć związek z tymi działaniami, powodując zmniejszenie nadmiernego wydzielania, nadwrażliwości oskrzeli i zahamowanie skurczów oskrzeli. U pacjentów z nadwrażliwością, podanie budezonidu zmniejsza reaktywność dróg oddechowych po stymulacji histaminą lub metacholiną.

Budezonid jest dostępny w postaci mieszaniny dwóch epimerów (22R i 22S). W badaniach powinowactwa receptorów glikokortykosteroidowych, postać 22R jest dwa razy bardziej aktywna od postaci 22S. Obie te postaci budezonidu nie przechodzą jedna w drugą.

Wchłanianie

Budezonid jest lekiem o umiarkowanych właściwościach lipofilnych, ze znacznym powinowactwem do receptorów glikokortykosteroidowych, jest szybko wchłaniany przez błonę śluzową dróg oddechowych. Około 20 minut po przyjęciu wziewnym, budezonid tworzy estry z wewnątrzkomórkowymi kwasami tłuszczowymi w wyniku odwracalnego sprzęgania, przedłużając w ten sposób miejscowe przeciwzapalne działanie leku w płucach. Ilość leku, która przenika do krążenia, częściowo przez płuca, a częściowo po połknięciu, wynosi od 10 do 30%, po czym jest ona szybko i w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do mało aktywnych metabolitów. Wiązanie z białkami osocza wynosi 88%, a objętość dystrybucji jest duża.

Metabolizm

Budezonid jest eliminowany głównie w wyniku przemian metabolicznych. Budezonid jest szybko i intensywnie metabolizowany w wątrobie przez cytochrom P4503A4 do dwóch głównych metabolitów. Aktywność glikokortykosteroidowa in vitro tych metabolitów wynosi mniej niż 1% aktywności związku macierzystego. W płucach człowieka i w preparatach surowiczych obserwowano nieznaczną inaktywację metaboliczną.

Wydalenie

Budezonid jest wydalany z moczem i kałem w postaci sprzężonych i nie sprzężonych metabolitów.

Okres półtrwania budezonidu wynosi około 3 h po przyjęciu wziewnym.

Szczególne populacje pacjentów

Ekspozycja na budezonid może zwiększyć się u pacjentów z chorobami wątroby. U dzieci okres półtrwania eliminacji z osocza jest znacznie krótszy niż u pacjentów dorosłych.

(ChPL Budiair)

2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Zleceniem objęte są produkty leczniczych zawierające substancję czynną budezonid (aerozol lub proszek) podawanych drogą wziewną z pomocą inhalatora. W poniższej tabeli zestawiono zakres wskazań rejestracyjnych ocenianych produktów.

Tabela 3. Zestawienie wskazań rejestracyjnych ocenianych produktów leczniczych.

Nazwa Handlowa	Wskazanie zarejestrowane:	
	astma oskrzelowa	przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)
Budelin Novolizer 200	+	+
Budesonide Easyhaler	+	-
Budezonid LEK-AM	+	+
Budiair	+	-
Miflonide	+	+
Pulmicort Turbuhaler	+	+
Ribuspir	+	-

Źródło: ChPL Budelin Novolizer 200, Budesonide Easyhaler, Budezonid LAK-AM, Budiair, Miflonide, Pulmicort Turbuhaler, R buspir

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej ocenianych produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid podawanych drogą wziewną dotyczy następujących wskazań:

- astmy oskrzelowej – w przypadku preparatów: Budesonide Easyhaler (Neplit Easyhaler), Budiair i Ribuspir mowa jest o leczeniu łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy, a w przypadku preparatu Horacort mite mowa jest o astmie oskrzelowej u dzieci,
- przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) – dotyczy preparatów: Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), Budezonid LEK-AM, Miflonide, Pulmicort Turbuhaler,

Produkt Pulmicort postaci zawiesiny do nebulizacji (nie objęty przedmiotowym zleceniem) zarejestrowany jest również w leczeniu:

- pacjentów z zespołem krupu – 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.

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada Przejrzystości 3 - krotnie wydawała opinię odnośnie zasadności finansowania budezonidu w leczeniu wirusowego zapalenia krtani u dzieci do 18 roku życia. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze opinie i stanowiska RP dotyczące amlodypiny i nitrendypiny w ocenianym wskazaniu.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
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, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynną budezonidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.</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 zapalenia 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>
Opinia Rady Przejrzystości nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowania, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych zawierających budezonid, podawanych drogą wziewną we wskazaniu zapalenie wirusowe krtani u dzieci.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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 gl kortykoidów pozwala na skrócenie czasu leczenia i zmniejszenia kosztów leczenia w sytuacji nadkażenia bakteryjnego.
Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2012 z dnia 27 marca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją budezonidu w produktach leczniczych podawanych w leczeniu wziewnym oraz flutikazonu w produktach leczniczych stosowanych donosowo w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<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 budezonid, podawanych drogą wziewną we wskazaniu zapalenie wirusowe krtani u dzieci 2. zawierających flutikazon, podawanych donosowo w nieżytach infekcyjnych i alergicznych nosa oraz nieżytach trąbki słuchowej powikłanych wysiękowym zapaleniem ucha. <p>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

Informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTM-OT-434-13/2013.

2.3. Technologie alternatywne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu wirusowe zapalenie krtani u dzieci, na podstawie odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- glikokortykosteroidy doustne, w tym najczęściej jest wymieniany deksametazon, ale także prednizolon;
- glikokortykosteroidy systemowe;
- preparaty mukolityczne;
- niesterydowe środki przeciwzapalne.

Technologię alternatywną dla produktów objętych zleceniem stanowić może również budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji.

2.4. Opinie eksperckie

W poniższe tabeli przedstawiono opinię ekspercka otrzymaną w ramach opracowania z 2013 r. (AOTM-OT-434-13/2013).

Tabela 5. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
Prof. dr hab. n. med. Grażyna Mielnik-Niedzielska – Konsultant Krajowy w dziedzinie otorynolaryngologii dziecięcej	„Budezonid jest skutecznym lekiem przeciw infekcjom o etiologii wirusowej. Budezonid jako syntetyczny glikokortykosteryd o działaniu miejscowym przeciwzapalnym wykazuje skuteczne działanie. Podawany jest w nebulizacji dzieciom chorym na ostre wirusowe zapalenie krtani. Zapalenia krtani u dzieci w 70% są wywołane przez wirusy paragrypy oraz w pozostałym odsetku przez inne wirusy jak grypa czy RS. W naszym klimacie choroby te występują bardzo często w okresie jesienno-zimowym u dzieci w wieku od 6 m-ca do 6 r. życia. Leczenie w postaci inhalacyjnej zmniejsza konieczność systemowego leczenia sterydami, jak również umożliwia leczenie łagodnych stanów zapalnych w warunkach ambulatoryjnych, dzięki czemu zmniejsza liczbę koniecznych hospitalizacji”.	Pani Profesor nie podała argumentów przeciwko finansowaniu.	„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 powłaniom w postaci zapalenia płuc, ucha środkowego wymagających następowej antybiotykoterapii. Podawanie w formie nebulizacji zapobiega konieczności podawania sterydów systemowo, które mają uboczne działania u pacjentów w okresie rozwojowym”.

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania budezonidu w leczeniu wirusowego zapalenia krtani u dzieci ostatniego raportu Agencji (AOTM-OT-434-13/2013). Na potrzeby identyfikacji przeprowadzono wyszukiwanie z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *laryngitis*, *viral laryngitis*, *croup*.

W dniu 16.03.2016 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji zajmujących się problematyką otolaryngologii i pediatrii: Polskie Towarzystwo Otolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi, The British Association of Otorhinolaryngologists, American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Polskie Towarzystwo Pediatryczne; baz wytycznych: National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network TRIP Database; instytucji zajmujących się ochroną zdrowia: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Łącznie odnaleziono 5 opracowań rekomendacji opartych o przegląd systematyczny literatury dotyczących leczenia zapalenia krtani i krup. Budezonid do nebulizacji zalecany jest w przypadku występowania wymiotów lub braku możliwości podania doustnej formy glikokortykosteroidów. Opcję preferowaną stanowi deksametazon.

Podsumowanie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji.

	Zakres wytycznych	Zalecenia
Tapiainen 2015 Fińskie wytyczne oparte o przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki (evidence-based guidelines)	Leczenie zapalenia krtani, świszczącego oddechu zapalenia oskrzeli u dzieci	Do leków o potwierdzonej skuteczności w łagodzeniu objawów zapalenia krtani (poziom dowodów A, dowody wysokiej jakości) należą: - racemiczna epinefryna (w nebulizacji) - glikokortykosteroidy doustne np. doustny betametazon (0,25-0,4 mg /kg) lub deksametazon (0,15-0,6 mg/kg). Budezonid do nebulizacji (2 mg) może wykazywać dodatkową skuteczność u dzieci leczonych glikokortykosteroidami systemowo lub w przypadku nasilenia objawów.
ACPG 2015 (wytyczne z 2008 zrewidowane w 2015) Alberta Clinical Practice Guidelines Kanadyjskie wytyczne oparte o przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki	Diagnostyka i leczenie krup u dzieci	- Nebulizacja adrenaliny jest wskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową; - Glikokortykosteroidy są podstawą terapii krup; deksametazon jest wskazany u wszystkich dzieci z rozpoznaniem krup; - Budezonid podawany wziewnie nie jest rutynowo wskazany w leczeniu krup, wyjątki obejmują podanie u pacjentów z: a) utrzymującymi się wymiotami b) ciężką niewydolnością oddechową; u tych pacjentów należy rozważyć podanie budezonidu w nebulizacji (2 mg) jednocześnie z epinefryną; zalecana dawka budezonidu wynosi 2 mg (0,5mg/ml)
Petrocheilou 2014 Wytyczne oparte o systematyczny przegląd literatury	Diagnostyka i leczenie wirusowego krup u dzieci	Budezonid w nebulizacji (2 mg) zalecany jest u dzieci w leczeniu łagodnej do umiarkowanej lub umiarkowanej do ciężkiej postaci krup wirusowego. Zalecaną formą podania glikokortykosteroidów jest podanie doustne, niemniej w sytuacji braku możliwości podania doustnej formy leku, należy rozważyć podawanie budezonidu w nebulizacji (2 mg). Wyniki badań wskazują na porównywalną skuteczność budezonidu w nebulizacji i deksametazonu podawanego systemowo (doustnie, domięśniowo) w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów.
Bjornson 2013 Wytyczne oparte o przegląd systematyczny	Leczenie krup u dzieci	W leczeniu krup o poważnym przebiegu zalecane jest stosowanie: - epinefryny w nebulizacji - doustnego deksametazonu (0,6 mg/kg masy ciała) w jednorazowej dawce; w przypadku występowania wymiotów lub braku możliwości podania doustnej formy leku, należy rozważyć podawanie budezonidu w nebulizacji (2 mg) jednocześnie z epinefryną.

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, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych budezonidu (aerozol lub proszek, podanie za pomocą inhalatora) we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci.

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Aktualizując raport AOTM-OT-434-13/2013, analityk AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (16.03.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-OT-434-13/2013, tj. od czerwca 2013 r. 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.

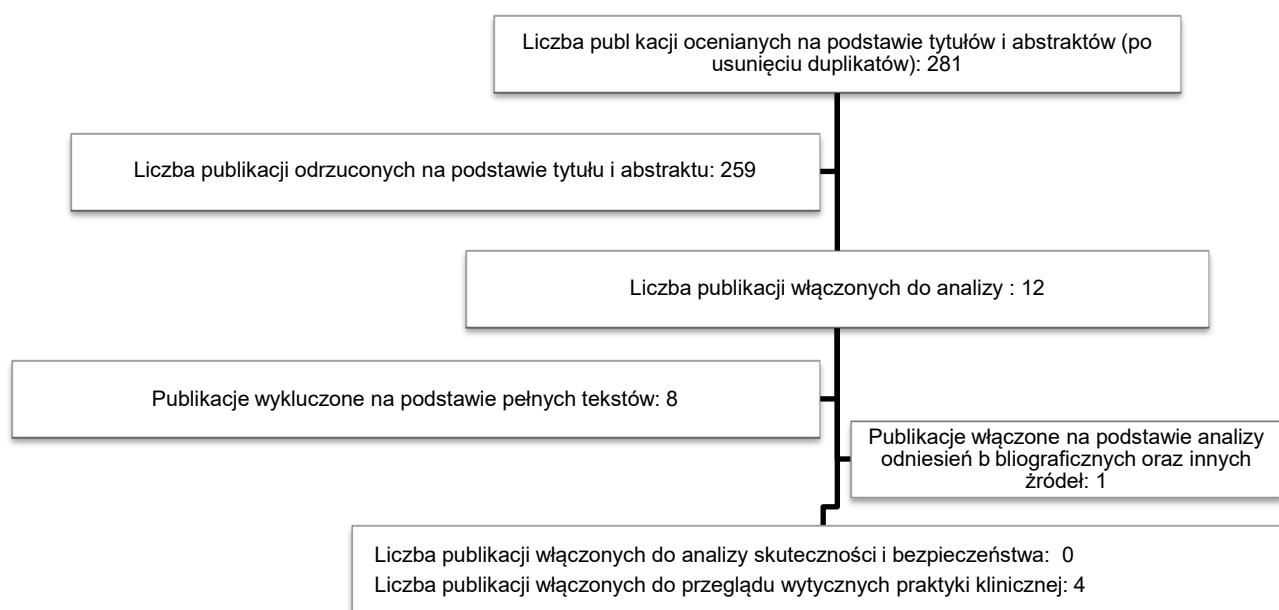
Przeprowadzona strategia wyszukiwania stanowi aktualizację strategii zastosowanej w raporcie Agencji AOTM-OT-434-13/2013. Strategię zmodyfikowano (rozszerzono) w zakresie wyszukiwania populacji. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów 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 7. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci pediatryczni z wirusowym zapaleniem krtani	-
<u>Interwencje</u> : budezonid	-
<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 analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	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.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania, 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

Poniższa analiza stanowi aktualizację opracowania Agencji: Budezonid we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci, raport nr AOTM-OT-434-13/2013.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) innych niż opisane wytyczne kliniczne ani badań pierwotnych dotyczących stosowania budezonidu (podanie wziewne) we wskazaniu wirusowe zapalenie krtani u dzieci.

3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową oraz częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Zahamowanie czynności nadnerczy, zespół Cushinga, nadmierne wydzielanie hormonów kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaćma, jaskra
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, wysypka, pokrzywka, obrzęk Naczynioruchowy, świąd
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Zaburzenia zachowania, w tym depresja (opisywane u dzieci)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Zmniejszenie gęstości mineralnej kości
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
	Rzadko	Paradoksalny skurcz oskrzeli, kandydoza jamy ustnej i gardła, chryпка, podrażnienie gardła

Ogólnoustrojowe działania wziewnych kortykosteroidów mogą wystąpić, zwłaszcza jeśli są stosowane duże dawki przez dłuższy okres. Do możliwych ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów wziewnych należą: zahamowanie czynności nadnerczy, zespół Cushinga, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz reakcje nadwrażliwości. W długotrwałych badaniach klinicznych po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających budezonid: siniaki na skórze i zapalenie płuc.

Dawkę należy ustalać indywidualnie. Należy stosować jak najmniejszą dawkę skuteczną w leczeniu podtrzymującym. Budezonid należy stosować regularnie codziennie. W przypadku zmiany z leczenia za pomocą jednego rodzaju inhalatora na inny inhalator, należy dostosować dawkę leku.

Przyjmowanie steroidów wziewnie może powodować zakażenie grzybicze (kandydozę). W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia grzybiczego zaleca się dokładne płukanie jamy ustnej po każdej inhalacji lekiem. Płukanie jamy ustnej może też pomóc zapobiec podrażnieniu gardła oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych.

Dorośli

Zwykle stosowana dawka wynosi 200 do 400 mikrogramów budezonidu dwa razy na dobę (co odpowiada 400 do 800 mikrogramów na dobę). W razie zaostrzenia objawów astmy, gdy zmieniane jest leczenie kortykosteroidami podawanymi doustnie na leczenie budezonidem stosowanym wziewnie, lub gdy zmniejszona jest dawka kortykosteroidu podawanego doustnie, dawkę budezonidu można zwiększyć do 1600 mikrogramów na dobę podawanych w 2 do 4 dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Zwykle stosowana dawka wynosi 200 mikrogramów budezonidu dwa razy na dobę (co odpowiada 400 mikrogramom na dobę). Maksymalna dawka dobową wynosi 800 mikrogramów.

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Miflonide u dzieci w wieku poniżej 6 lat, produktu nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Należy poinformować pacjenta, że wziewny budezonid jest stosowany zapobiegawczo oraz, że lek należy stosować regularnie, nawet jeśli objawy choroby nie występują.

Budezonid nie przerywa ostrego skurczu oskrzeli i nie jest stosowany w leczeniu z wyboru stanu astmatycznego lub ostrych napadów astmy oskrzelowej.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z utajoną gruźlicą płuc lub grzybiczymi i wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Ze względu na możliwość wystąpienia zakażenia grzybiczego konieczne jest zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z takimi chorobami układu oddechowego, jak: rozstrzenie oskrzeli oraz pylica płuc.

W przypadku zaostrzenia objawów astmy dawkę budezonidu można zwiększyć lub dodatkowo zastosować okresowo kortykosteroidy podawane doustnie i (lub) antybiotyk w razie zakażenia.

Pacjenci powinni mieć zawsze dostęp do krótko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela, który jest stosowany w celu złagodzenia ostrych objawów astmy.

W rzadkich przypadkach podanie leku wziewnego może wywołać skurcz oskrzeli. W razie wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać podawanie produktu Miflonide i, jeśli to konieczne, zastosować inne leczenie. Paradoksalny skurcz oskrzeli poddaje się leczeniu szybko działającymi wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

Należy zalecić pacjentom, by skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli objawy astmy nasilą się (zwiększenie częstości stosowania krótko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela lub utrzymywanie się objawów ze strony układu oddechowego). Należy ponownie ocenić stan pacjenta i rozważyć konieczność zwiększenia dawki leków przeciwzapalnych – kortykosteroidów podawanych wziewnie lub doustnie.

Podczas stosowania wziewnych kortykosteroidów mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, zwłaszcza jeśli stosowane są duże dawki leku przez dłuższy czas. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Do możliwych ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów należą: zahamowanie czynności nadnerczy, nadmierne wydzielanie hormonów kory nadnerczy, zespół Cushinga, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz reakcje nadwrażliwości. Dlatego ważne jest, by stosować jak najmniejszą dawkę kortykosteroidów wziewnych zapewniającą skuteczną kontrolę objawów astmy.

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci długotrwale leczonych wziewnymi kortykosteroidami. W razie spowolnienia wzrostu należy dokonać oceny leczenia w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidu wziewnego, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów choroby. Ponadto, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry pulmonologa. Długoterminowe skutki zmniejszenia tempa wzrastania związanego ze stosowaniem kortykosteroidów wziewnych, w tym wpływ na ostateczny wzrost w wieku dojrzałym, nie są znane. Możliwość osiągnięcia wzrostu ostatecznego, zgodnego z przewidywanym wzrostem, po przerwaniu leczenia wziewnymi kortykosteroidami nie została odpowiednio zbadana.

Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego podawania budezonidu jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. itraconazolem, ketokonazolem, rytonawirem, nelfinawirem, amiodaronem, klarytromycyną).

Środki ostrożności

Pacjenci nie przyjmujący steroidów

Działanie terapeutyczne leku osiąga się zazwyczaj w ciągu 10 dni. U pacjentów ze zwiększonym wydzielaniem śluzu oskrzelowego można początkowo zastosować dodatkowo kortykosteroid doustnie przez krótki okres (około 2 tygodnie).

Pacjenci przyjmujący steroidy

W czasie zmiany leczenia ze steroidów podawanych doustnie na budezonid podawany wziewnie, stan pacjenta powinien być względnie stabilny. W takich przypadkach stosuje się duże dawki budezonidu podawanego wziewnie jednocześnie z uprzednio stosowanym steroidem podawanym doustnie przez około 10 dni. Następnie

należy stopniowo zmniejszać dawkę steroidu podawanego doustnie (na przykład o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę co miesiąc) do możliwie najmniejszej dawki.

Nie należy gwałtownie przerywać leczenia uzupełniającego steroidami działającymi ogólnoustrojowo lub produktem Miflonide. Należy zrobić to powoli.

Należy zachować szczególną ostrożność w pierwszym miesiącu po zmianie leczenia kortykosteroidami podawanymi doustnie na leczenie budezonidem podawanym wziewnie, tak aby upewnić się, że u danego pacjenta rezerwa hormonów kory nadnerczy jest wystarczająca do przeciwdziałania sytuacjom stresowym, takim jak: uraz, zabieg chirurgiczny lub ciężkie zakażenia.

Należy regularnie kontrolować czynność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. U niektórych pacjentów konieczne jest zastosowanie w tych sytuacjach dodatkowych kortykosteroidów. Zalecane jest, aby pacjenci nosili zawsze przy sobie kartę informującą o tym, że chorują na astmę. Zastąpienie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym kortykosteroidem podawanym wziewnie może ujawnić istnienie reakcji alergicznych, takich jak: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub wyprysk, które wcześniej były tłumione przez kortykosteroid stosowany doustnie. U pacjentów może wystąpić letarg, ból mięśni i stawów, nudności lub wymioty. Reakcje alergiczne należy odpowiednio leczyć za pomocą leków przeciwhistaminowych lub kortykosteroidów stosowanych miejscowo.

Dodatkowe środki ostrożności

Aby zapobiec wystąpieniu kandydozy jamy ustnej, należy zalecić pacjentom płukanie jamy ustnej wodą po każdym przyjęciu leku. W przypadku wystąpienia kandydozy jamy ustnej, w większości przypadków wystarczy miejscowe zastosowanie leków przeciwgrzybiczych bez konieczności przerywania leczenia produktem Miflonide.

Może wystąpić chrypka, ale jest ona przemijająca i ustępuje po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki i (lub) oszczędzaniu głosu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Budezonid jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4). Równoczesne podawanie inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, rytonawiru, nefinawiru, amiodaronu, klarytromycyny) może hamować metabolizm budezonidu, i zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na budezonid. W przypadku jednoczesnego podawania tych leków, należy kontrolować czynność kory nadnerczy oraz dostosować dawkę budezonidu w zależności od reakcji na lek.

Jednoczesne podawanie leków o silnym działaniu pobudzającym CYP3A4 (np. ryfampicyny) może nasilać metabolizm budezonidu i zmniejszać ogólnoustrojowe narażenie na budezonid.

Ciąża

Wpływ budezonidu na żywotność potomstwa i toksyczny wpływ na ciężarne samice szczura oraz działanie teratogenne budezonidu i wpływ na opóźnienie wzrostu oraz śmierć płodów królika uważa się za teratogenne działanie glikokortykosteroidów na zwierzęta. Brak dowodów na to, by budezonid miał jakiegokolwiek działanie teratogenne oraz wywierał toksyczny wpływ na reprodukcję u ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały również wpływ nadmiernej ilości glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym na zwiększenie ryzyka wystąpienia wewnątrzmacicznego opóźnienia rozwoju płodu, chorób układu krążenia u osób dorosłych oraz trwałych zmian w gęstości receptorów glikokortykosteroidowych, zmian w obrocie metabolicznym neuroprzebiegów oraz zmian zachowania po ekspozycji na dawki mniejsze niż dawki teratogenne.

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Jeżeli nie można uniknąć zastosowania glikokortykosteroidów u kobiet w ciąży, należy rozważyć stosowanie wziewnych kortykosteroidów, ponieważ wywołują one mniejsze działanie ogólnoustrojowe niż leki przeciwhistaminowe o podobnym działaniu lub glikokortykosteroidy podawane doustnie.

Laktacja

Brak danych dotyczących przenikania budezonidu do mleka matki. Nie zaleca się stosowania produktu Miflonide w okresie karmienia piersią.

(ChPL Miflonide)

3.3. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) innych niż opisane wytyczne kliniczne ani badań pierwotnych dotyczących stosowania budezonidu (podanie wziewne) we wskazaniu wirusowe zapalenie krtani u dzieci.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższych tabelach przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych objętych zleceniem MZ zawierających substancję czynną budezonid¹. Produkty zawierające budezonid są obecnie finansowane w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę. Budezonid we wnioskowanych wskazaniu pozarejestacyjnym jest dostępny dla pacjenta za odpłatnością 30%. Kwota limitu finansowania w grupie limitowej 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole 61,09 zł.

Następujące produkty lecznicze objęte zleceniem MZ nie są obecnie finansowane w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych:

Tabela 8. Produkty lecznicze objęte zleceniem MZ obecnie nie refundowane w ocenianym wskazaniu.

Lp.	Nazwa leku	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Kod EAN
16.	Budezonid LEK-AM	proszek do inhalacji w kaps. twardych	200	µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991204082
17.	Budezonid LEK-AM	proszek do inhalacji w kaps. twardych	400	µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991203986

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27)

Tabela 9. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancje czynne budesonidum objętych zleceniem MZ

	Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych	PO	WD Ś
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	5909991033224	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,35	65,47	75,45	61,09	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	32,69
	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	5909991033224	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,35	65,47	75,45	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	19,69
	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	5909991033248	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	56,14	58,95	68,93	61,09	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	26,17
	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	5909991033248	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	56,14	58,95	68,93	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	13,17
	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337286	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,41	61,09	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	21,65
	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337286	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	64,41	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	8,65
	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337323	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,72	66,91	76,89	61,09	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	34,13
	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337323	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,72	66,91	76,89	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	21,13
	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337354	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	42,12	44,23	50,84	30,55	x	wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	29,46
Budesonide Easyhaler,	1 inh.po 200 daw.	5909990337354	200.1, Wziewne	42,12	44,23	50,84	30,55	Astma; Przewlekła		ryc	23,4	

proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	+ opak. ochronne (zestaw startowy)		kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole						obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		załt	9
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991203986	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,1	32,66	40,09	36,66		Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	6,63
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991204082	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	15,55	16,33	21,12	18,33		Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	5,99
Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335169	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	65,55	61,09	x		wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	22,7 9
Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335169	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	65,55	61,09		Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	9,79
Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335176	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	65,55	61,09	x		wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	22,7 9
Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335176	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	65,55	61,09		Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	9,79
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926213	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	18,9	19,85	24,64	18,33	x		wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	11,8 1
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926213	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	18,9	19,85	24,64	18,33		Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	9,51
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926312	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,4	34,02	41,45	36,66	x		wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	15,7 9

Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926312	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,4	34,02	41,45	36,66		Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	7,99
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	5909990677313	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	37,4	44,01	30,55	x		wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	22,63
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	5909990677313	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	37,4	44,01	30,55		Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	16,66
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	5909990677412	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	33,45	40,06	30,55	x		wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	18,68
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	5909990677412	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	33,45	40,06	30,55		Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	12,71
Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335183	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	65,55	61,09	x		wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	22,79
Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335183	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	65,55	61,09		Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	9,79
Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335190	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	65,55	61,09	x		wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30 %	22,79
Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335190	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	65,55	61,09		Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryc załt	9,79

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

Poniżej przedstawiono wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w latach 2013 – 11.2015 dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne budezonid, grupa limitowa 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole we wszystkich refundowanych wskazaniach w katalogu leków dostępnych na receptę, na podstawie danych uzyskanych z komunikatów DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. Z uwagi na brak możliwości rozróżnienia, w jakich wskazaniach oceniane produkty były wydawane, odstąpiono od przeprowadzania szczegółowej analizy wpływu na budżet NFZ.

Tabela 10. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w latach 12.2012 – 11.2015 dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną amlodypina (tabl.) we wszystkich refundowanych wskazaniach

Produkt	Rok	Obrót apteczny	
		Ilość wydanych opakowań	Suma wydatków NFZ (zł)
Produkty lecznicze zawierające budezonid, grupa limitowa 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	2013	1 204 641,90	40 016 141,91
	2014	1 136 523,80	35 404 845,83
	2015*	1 120 755,00	35 396 209,96

*dane za okres: styczeń – listopad

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.03.2016, znak PLA.4600.167.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 11.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancje czynną budezonid (budesonidum) w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.

Budezonid w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji: Budezonid we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci, raport nr AOTM-OT-434-13/2013 oraz Budesonidum i fluticasonum - stosowanie leków w pediatrii przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL

Problem zdrowotny

Zapalenie krtani (ZK) to zapalenie fałdów głosowych i otaczających tkanek. Wyróżnia się zapalenie ostre (<3 tygodni) i przewlekłe (>3 tygodni).

Czynniki ryzyka: czynniki drażniące, jatrogenne (np. glikokortykosteroidy (GKS) wziewne, intubacja), zaburzenia oddychania przez nos.

Objawy: złe samopoczucie, gorączka (w przypadku zakażenia), dyskomfort przy mówieniu lub połykaniu, kaszel, chryпка (trwająca >3 tygodni jest wskazaniem do konsultacji laryngologicznej), niekiedy stridor. Przyczyną ostrej duszności wdechowej może być też ostry obrzęk krtani w przebiegu reakcji anafilaktycznej lub obrzęku naczynioruchowego.

Rozpoznanie: opiera się na obrazie klinicznym i laryngoskopii. W różnicowaniu należy uwzględnić zapalenie gruźlicze, błonicze i kiłowe. Długotrwałe zapalenie przewlekłe lub niewłaściwa emisja głosu mogą powodować obrzęk oraz powstawanie torbieli, guzków głosowych (tzw. śpiewaczych) lub polipów fałdów głosowych.

Oceniana technologia medyczna

Zleceniem objęte są produkty leczniczych zawierające substancję czynną budezonid (aerozol lub proszek) podawanych drogą wziewną z pomocą inhalatora. Zlecenie nie obejmuje produktów do nebulizacji.

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki wziewne, glikokortykosteroidy. Kod ATC: R03 BA02.

Budezonid wykazuje szeroki zakres działań hamujących na aktywność kilku rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, komórki tuczne, limfocyty i neutrofile) i mediatorów (np. cytokiny, leukotrieny, eikozanoidy i histamina) uczestniczących w alergicznych i niealergicznym zakażeniach układu oddechowego. Skuteczność budezonidu w leczeniu astmy może mieć związek z tymi działaniami, powodując zmniejszenie nadmiernego wydzielania, nadwrażliwości oskrzeli i zahamowanie skurczów oskrzeli. U pacjentów z nadwrażliwością, podanie budezonidu zmniejsza reaktywność dróg oddechowych po stymulacji histaminą lub metacholiną.

Budezonid jest lekiem o umiarkowanych właściwościach lipofilnych, ze znacznym powinowactwem do receptorów glikokortykosteroidowych, jest szybko wchłaniany przez błonę śluzową dróg oddechowych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) innych niż opisane wytyczne kliniczne ani badań pierwotnych dotyczących stosowania budezonidu (podanie wziewne) we wskazaniu wirusowe zapalenie krtani u dzieci.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Łącznie odnaleziono 5 opracowań rekomendacji opartych o przegląd systematyczny literatury dotyczących leczenia zapalenia krtani i krup. Budezonid do nebulizacji zalecany jest w przypadku występowania wymiotów lub braku możliwości podania doustnej formy glikokortykosteroidów. Opcję preferowaną stanowi deksametazon.

6. Źródła

- AMPG 2012** Toward Optimized Practice Program. Guideline for the diagnosis and management of croup. Edmonton, Alberta: Alberta Medical Association. Available Accessed February 23, 2015.
- ChPI Milflonide** Charakterystyka Produktu Leczniczego Milflonide 200 mg
- Petrocheilou 2014** Petrocheilou A, Tanou K, Kalampouka E, Malakasioti G, Giannios C, Kaditis AG. Viral croup: diagnosis and a treatment algorithm. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(5):421-429.
- Bjorson 2013** Bjorson CL, Johnson DW. Croup in children. *CMAJ.* 2013;185(15):1317-1323.
- Tapiainen 2015** Tapiainen T1, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkkä H, Meinander T, Nuolivirta K7, Peltola V, Salo E, Seuri R, Walle SM, Korppi M. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr.* 2016 Jan;105(1):44-9. doi: 10.1111/apa.13162. Epub 2015 Nov 6.
- Raport nr AOTM-OT-434-13/203** Budezonid we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Warszawa, 03 stycznia 2014 r.
- Materiały analityczne 2012** Budesonidum i fluticasonum - stosowanie leków w pediatrii przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL,

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 16.03.2016

Amlodypina

ID	Kwerenda	Trafienia
#5	Search (((((((("Budesonide"[Mesh]) OR Budesonid*[Title/Abstract]) OR (((((((Pulmicort[Title/Abstract]) OR Horacort[Title/Abstract]) OR Rhinocort[Title/Abstract]) OR allercort[Title/Abstract]) OR aquacort[Title/Abstract]) OR budecol[Title/Abstract]) OR budecort[Title/Abstract]))) OR (((((((((((budefat[Title/Abstract]) OR budeflam[Title/Abstract]) OR budenoside[Title/Abstract]) OR budes[Title/Abstract]) OR budeson[Title/Abstract]) OR budiair[Title/Abstract]) OR budon[Title/Abstract]) OR bunase[Title/Abstract]) OR butacort[Title/Abstract]) OR clebudan[Title/Abstract]) OR pulmaxan[Title/Abstract]) OR dexbudesonide[Title/Abstract]) OR duasma[Title/Abstract]))) OR (((((((((((((((eltair[Title/Abstract]) OR entocort[Title/Abstract]) OR esonide[Title/Abstract]) OR inflammide[Title/Abstract]) OR inflanaze[Title/Abstract]) OR map 0010[Title/Abstract]) OR map0010[Title/Abstract]) OR miflonide[Title/Abstract]) OR novopulmon[Title/Abstract]) OR numark[Title/Abstract]) OR olfex[Title/Abstract]) OR preferid[Title/Abstract]) OR pulmaxan[Title/Abstract]) OR pulmicort[Title/Abstract]) OR pulmoliseflam[Title/Abstract]) OR pulmotide[Title/Abstract]) OR respicort[Title/Abstract]) OR rhinocort[Title/Abstract]) OR s 1320[Title/Abstract]) OR s1320[Title/Abstract]) OR spirocort[Title/Abstract]) OR uceris[Title/Abstract]))) AND (((((((larynx*[Title/Abstract]) OR "Larynx"[Mesh])) AND ("Virus Diseases"[Mesh]) OR (((Virus[Title/Abstract]) OR Viral[Title/Abstract])) AND ((Diseas*[Title/Abstract]) OR Infectio*[Title/Abstract]))) OR (((((((inflammation) AND larynx)) OR Laryngit*) OR Laryngitis) OR "Laryngitis"[Mesh])))	68
#4	Search (((((((larynx*[Title/Abstract]) OR "Larynx"[Mesh])) AND ("Virus Diseases"[Mesh]) OR (((Virus[Title/Abstract]) OR Viral[Title/Abstract])) AND ((Diseas*[Title/Abstract]) OR Infectio*[Title/Abstract]))) OR (((((((inflammation) AND larynx)) OR Laryngit*) OR Laryngitis) OR "Laryngitis"[Mesh])))	6667
#3	Search (((((((inflammation) AND larynx)) OR Laryngit*) OR Laryngitis) OR "Laryngitis"[Mesh]))	5871
#2	Search (((((((larynx*[Title/Abstract]) OR "Larynx"[Mesh])) AND ("Virus Diseases"[Mesh]) OR (((Virus[Title/Abstract]) OR Viral[Title/Abstract])) AND ((Diseas*[Title/Abstract]) OR Infectio*[Title/Abstract])))	925
#1	Search (((((((("Budesonide"[Mesh]) OR Budesonid*[Title/Abstract]) OR (((((((Pulmicort[Title/Abstract]) OR Horacort[Title/Abstract]) OR Rhinocort[Title/Abstract]) OR allercort[Title/Abstract]) OR aquacort[Title/Abstract]) OR budecol[Title/Abstract]) OR budecort[Title/Abstract]))) OR (((((((((((budefat[Title/Abstract]) OR budeflam[Title/Abstract]) OR budenoside[Title/Abstract]) OR budes[Title/Abstract]) OR budeson[Title/Abstract]) OR budiair[Title/Abstract]) OR budon[Title/Abstract]) OR bunase[Title/Abstract]) OR butacort[Title/Abstract]) OR clebudan[Title/Abstract]) OR cycortide[Title/Abstract]) OR dexbudesonide[Title/Abstract]) OR duasma[Title/Abstract]))) OR (((((((((((((((eltair[Title/Abstract]) OR entocort[Title/Abstract]) OR esonide[Title/Abstract]) OR inflammide[Title/Abstract]) OR inflanaze[Title/Abstract]) OR map 0010[Title/Abstract]) OR map0010[Title/Abstract]) OR miflonide[Title/Abstract]) OR novopulmon[Title/Abstract]) OR numark[Title/Abstract]) OR olfex[Title/Abstract]) OR preferid[Title/Abstract]) OR pulmaxan[Title/Abstract]) OR pulmicort[Title/Abstract]) OR pulmoliseflam[Title/Abstract]) OR pulmotide[Title/Abstract]) OR respicort[Title/Abstract]) OR rhinocort[Title/Abstract]) OR s 1320[Title/Abstract]) OR s1320[Title/Abstract]) OR spirocort[Title/Abstract]) OR uceris[Title/Abstract])))	5813

EMBASE 16.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp budesonide/	16558
2	"budesonid*".ti,ab,kw.	6426
3	Pulmicort.ti,ab,kw.	234
4	Horacort.ti,ab,kw.	4
5	Rhinocort.ti,ab,kw.	53
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	17429
7	"Diseas*".ti,ab,kw.	3365373
8	"Infectio*".ti,ab,kw.	1284339
9	exp budesonide/	16558
10	"budesonid*".ti,ab,kw.	6426
11	Pulmicort.ti,ab,kw.	234

12	Horacort.ti,ab,kw.	4
13	Rhinocort.ti,ab,kw.	53
14	"Diseas*".ti,ab,kw.	3365373
15	"Infectio*".ti,ab,kw.	1284339
16	exp disease/	14103838
17	exp infection/	2201634
18	14 or 15 or 16 or 17	14413064
19	exp virus/	580764
20	"virus*".ti,ab,kw.	551313
21	19 or 20	792221
22	18 and 21	658845
23	exp virus infection/	810090
24	22 or 23	1062162
25	exp larynx/	25991
26	"larynx*".ti,ab,kw.	21384
27	25 or 26	38606
28	24 and 27	1218
29	laryngitis.mp. or exp laryngitis/	4457
30	exp larynx/	25991
31	"larynx*".ti,ab,kw.	21384
32	30 or 31	38606
33	exp inflammation/	2133303
34	inflammation.ti,ab,kw.	427591
35	33 or 34	2249857
36	32 and 35	4554
37	28 or 29 or 36	9148
38	6 and 37	270

Cochrane 16.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1389
#2	budesonid*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3336
#3	#1 or #2	3336
#4	MeSH descriptor: [Virus Diseases] explode all trees	21290
#5	Virus:ti,ab,kw or Viral:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22138
#6	Diseas*.ti,ab,kw and Infectio* (Word variations have been searched)	25781
#7	#5 and #6	5412
#8	#4 or #7	23611
#9	MeSH descriptor: [Larynx] explode all trees	604
#10	Larynx*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1307
#11	#9 or #10	1649
#12	#8 and #11	11
#13	MeSH descriptor: [Laryngitis] explode all trees	116
#14	Laryngitis or Laryngit*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	154
#15	Laryngitis or Laryngit*	202

ID	Kwerenda	Trafienia
#16	larynx and inflammation	67
#17	larynx and inflammation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
#18	#16 or #17	67
#19	#18 or #13 or #14 or #15	313
#20	#3 and #19	23

7.1. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 11. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Xiong, X. 2015. [Different views on budesonide suspension for inhalation conventional treatment of acute laryngitis in children]. Lin. Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 29:1905-1907.	Artykuł dostępny jedynie w języku chińskim.
Kong, X., X. Bao, and Y. Zhang. 2014. [The treatment of acute laryngitis with budesonide]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 49:1038-1039. Keywords:Bronchodilator Agents/Budesonide/drug therapy/Humans/Laryngitis/therapeutic use	Artykuł dostępny jedynie w języku chińskim.
Sharma, B. S. 2015. Acute Respiratory Distress in Children: Croup and Acute Asthma: Guest Editor: Bhim S. Pandhi. Indian Journal of Pediatrics 82:629-636	Artykuł typu review. Brak opisu metodologii dokonanego przeglądu.
Schwerk, N. 2014. Viral croup - An update. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 40:398-406.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Primhak, R. 2013. Evaluation and management of upper airway obstruction. Paediatrics and Child Health (United Kingdom) 23:301-306	Artykuł typu review. Brak opisu metodologii dokonanego przeglądu.
Mustafa M, Patawari P, Muniandy RK, Sien MM, Parash MTH, Sieman J, Acute Laryngitis and Croup: Diagnosis and Treatment. , IOSR Journal Of Pharmacy Volume 5, Issue 4 (April 2015), PP. 19-23	Wytyczne eksperckie. Brak opisu metodologii dokonanego przeglądu.
Joshi V, Malik V, Mirza O, Kumar BN. Fifteen-minute consultation: structured approach to management of a child with recurrent croup. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2014;99(3):90-93.	Wytyczne eksperckie. Brak opisu metodologii dokonanego przeglądu.
Souza AM, Duprat Ade C, Costa RC, Pimenta Jde O, Andrade FF, Silva FF. Use of inhaled versus oral steroids for acute dysphonia. Braz J Otorhinolaryngol. 2013 Mar-Apr;79(2):196-202.	Brak oceny skuteczności budezoniu w ocenianej populacji (pacjenci dorośli)