



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

## **Budesonidum**

### **w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:**

indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią WZJG, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,  
indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające

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

Opracowanie nr: OT.422.1.12.2023  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.68.2019  
OT.434.26.2017)

Data ukończenia: 13 kwietnia 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	8
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	8
3.4. Podsumowanie .....	8
<b>4. Źródła.....</b>	<b>9</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>10</b>
5.1. Wykaz leków zawierających sirolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	10

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania nr OT.4321.68.2019 (będącego aktualizacją opracowania nr OT.434.26.2017). Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 133/2020 z dnia 1 czerwca 2020 roku oraz negatywną opinię nr 216/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej budesonidum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią WZJG, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,
- indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Szczegóły dotyczące poprzednich opinii wydanych przez Radę Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Opinie RP
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości Nr 133/2020 z dnia 1 czerwca 2020 r.*</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadną</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną budesonidum we wskazaniach pozarejestacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,</li> <li>• indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Aktualizacja przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku mająca na celu odnalezienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających budesonid o przedłużonym uwalnianiu w indukcji remisji u dzieci z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, wykazała brak nowych doniesień naukowych.</p> <p>Odnaleziono natomiast 3 rekomendacje kliniczne, które względem poprzedniego raportu uległy zmianie w zakresie wytycznych postępowania klinicznego. W większym stopniu niż poprzednio zalecają one stosowanie budesonidu we wnioskowanym wskazaniu (polskie PTG z 2017, europejskie ECCO z 2019 roku, ECCO/ESPGHAN z 2018 roku; tylko te ostatnie odnosiły się bezpośrednio do populacji pediatrycznej).</p> <p>W poprzednich wytycznych ECCO/ESPGHAN z 2012 roku postacie doustne budesonidu nie były polecane w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, natomiast wytyczne z roku 2018 we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w populacji pediatrycznej zalecają zastosowanie steroidów w drugiej linii leczenia w łagodnej do umiarkowanej postaci po niepowodzeniu leczenia preparatami 5-ASA. Zalecenia wskazują na możliwość zastosowania doustnych steroidów 2. generacji z mniejszym wpływem ogólnoustrojowym, tj. dipropionianu beklametazonu i budesonidu MMX.</p> <p>W chorobie Leśniowskiego-Crohna w populacji dorosłych jako podstawę leczenia wskazuje się budesonid w przypadku lokalizacji krętniczo-kątniczej choroby (w innych lokalizacjach prednizon/prednizolon). W wytycznych PTG 2017 i ECCO 2019 zaleca się stosowanie budesonidu w celu indukcji remisji klinicznej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna ograniczonej do jelita krętego i/lub okrężnicy wstępującej (silna rekomendacja, umiarkowana jakoś dowodów). W wytycznych nie odniesiono się do populacji pediatrycznej i do budesonidu MMX. Należy jednak zakładać, że korzyści ze stosowania budesonidu u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w postaci łagodna do umiarkowanej będą przeważać nad działaniami niepożądanymi.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 216/2017 z dnia 24 lipca 2017 r.**</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją leku Cortiment MMX (budesonidum), tabl. o przedł. uwalnianiu, 9 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991205966, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,</li> <li>• indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Podstawowymi lekami stosowanymi we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego są preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA – mesalazyna, sulfasalazyna). Budesonid zalecany jest jako jedna z równoważnych form terapii glukokortykosteroidami u pacjentów dorosłych, lecz brak jest badań, a co za tym idzie i wytycznych w stosowaniu budesonidu w tym wskazaniu u dzieci.</p>

Nr i data wydania	Opinie RP
	Podstawowymi lekami stosowanymi w chorobie Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego są preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA – mesalazyna, sulfasalazyna). Budesonid nie jest jednak zalecany, jako jedna z form terapii glukokortykosteroidami w tej jednostce chorobowej. Stosowanie budesonidu w tych wskazaniach odmiennych niż określone w ChPL, nie znajduje również jednoznacznego poparcia u ekspertów.

\* [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U\\_22\\_166\\_200601\\_o\\_133\\_budesonidum\\_off\\_label\\_cykl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_22_166_200601_o_133_budesonidum_off_label_cykl.pdf) [dostęp: 20.03.2023r.]

\*\* [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2017\\_RP/Protokol\\_RP\\_29\\_2017.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2017_RP/Protokol_RP_29_2017.pdf) [data dostępu: 06.04.2023 r.]

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 06.04.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4321.68.2019 z 27 maja 2020 r.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E) (<http://www.ptg-e.org.pl>),
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) (<https://www.ecco-ibd.eu>),
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) (<http://www.espghan.org>),
- World Gastroenterology Organisation (WGO) (<http://www.worldgastroenterology.org>).

Przeprowadzono także przegląd niesystematyczny z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej. Wyszukiwanie ograniczono do zaleceń światowych, europejskich oraz polskich.

Odnaleziono 2 rekomendacje odnoszące się do leczenia łagodnej i umiarkowanej postaci aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna: polskie wytyczne PTG z 2021 roku oraz europejskie ECCO/ESPGHAN z 2020 roku.

W PTG 2021 w populacji dorosłych jako podstawę leczenia ChLC wskazuje się glikokortykosteroidy: budesonid (tylko w przypadku lokalizacji krętniczo-kątniczej) lub prednizon / prednizolon. Nie odniesiono się bezpośrednio do budesonidu MMX, a do kapsułek uwalniających substancję czynną w zależności od pH w jelicie krętym i wstępnicy (kapsułki CIR). W polskich wytycznych nie wyszczególniono rekomendacji dla populacji pediatrycznej. Zalecenia te są zgodne z zaleceniami PTG 2017 przedstawionymi w poprzednim raporcie Agencji.

Wytyczne ECCO/ESPGHAN 2021 odnoszące się do populacji dziecięcej, wskazują na zasadność stosowania budesonidu uwalnianego w jelicie krętym w przebiegu łagodnej choroby krętniczo-kątniczej zamiast prednizolonu, w przypadku gdy wyłączenie żywienia dojelitowe jest niewystarczająco skuteczne.

Autorzy obu powyższych rekomendacji wskazali, że stosowanie budesonidu uwalnianego w jelicie krętym powoduje rzadsze występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych niż w przypadku glikokortykosteroidów stosowanych systemowo.

Nie znaleziono aktualnych rekomendacji klinicznych dla pacjentów pediatrycznych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Przedstawione w poprzednim opracowaniu wytyczne ECCO/ESPGHAN z 2018 r. zalecają zastosowanie steroidów w drugiej linii leczenia w łagodnej do umiarkowanej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia preparatami 5-ASA. Zalecenia wskazują na możliwość zastosowania doustnych steroidów 2. generacji z mniejszym wpływem ogólnoustrojowym, tj. dipropionianu beklametazonu i budesonidu MMX.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>PTG 2021</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><b>Choroba Leśniowskiego-Crohna – dorośli</b></p> <p><u>W leczeniu indukującym remisję, w postaci o aktywności łagodnej do umiarkowanej należy zastosować budesonid.</u></p> <p><i>(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)</i></p> <p>Budesonid jest lekiem pierwszego wyboru w zaostrzeniu ChLC o lokalizacji w jelicie krętym i/lub okrężnicy wstępującej oraz łagodnej lub umiarkowanej aktywności choroby. Charakteryzuje się silnym miejscowym działaniem przeciwzapalnym ze względu na wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego oraz zastosowanie w postaci kapsułek uwalnających substancję czynną w zależności od pH w jelicie krętym i wstępnicy (kapsułki CIR, ang. controlled ileal release).</p> <p>Cechuje się dużym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę (ok. 90% leku jest wówczas metabolizowane). Powoduje to rzadsze niż w przypadku glikokortykosteroidów systemowych występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych.</p> <p>Skuteczność leczenia budesonidem w dawce 9 mg/dobę przez 8 tygodni w indukcji remisji ChLC o lokalizacji krętniczko-kątnicznej i aktywności łagodnej do umiarkowanej potwierdzono w trzech badaniach z randomizacją (379 pacjentów). Trzeba jednak zaznaczyć, że budesonid CIR powodował gorszy efekt terapeutyczny w zaostrzeniu ChLC o aktywności umiarkowanej ciężkiej oraz gdy zmiany zapalne zlokalizowane były także poza jelitem krętym lub okrężnicą wstępującą. Zastosowanie budesonidu w jednorazowej dawce dobowej 9 mg było tak samo skuteczne jak w trzech dawkach po 3 mg w ciągu doby. Budesonid w kapsułkach CIR może być zażywany niezależnie od spożycia posiłku. Podobnie jak każdy steroid, budesonid jest lekiem stosowanym do indukcji remisji ChLC, a nie do jej podtrzymania. Stosowanie budesonidu dłużej niż 4-6 miesięcy nie znajduje uzasadnienia. Powinien być stosowany w dawce początkowej 9 mg/dobę, która jest następnie stopniowo redukowana przez 4–8 tygodni. Dopuszcza się także zakończenie leczenia od razu, bez stopniowej redukcji dawki.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>wysoka – jedno badanie z randomizacją lub więcej o wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną (RCT), które dają spójne i umożliwiające bezpośrednie wykorzystanie wnioski. To oznacza, że dalsze badania w sposób bardzo mało prawdopodobny wpłyną na oszacowany efekt.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>silna – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko oraz obciążenia i vice versa. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie sformułowane jako „rekomendujemy”.</p>
<p><b>ECCO-ESPGHAN 2020</b> <b>(Europa)</b></p>	<p><b>Choroba Leśniowskiego-Crohna – populacja pediatryczna</b></p> <p><u>Stanowisko ECCO-ESPGHAN nr 7:</u></p> <p>U dzieci z aktywną luminalną chorobą Crohna, gdy wyłączone żywienie dojelitowe (EEN) nie jest możliwe, można rozważyć kortykosteroidy w celu wywołania remisji. (LoE: 3, zgodność: 94%)</p> <p>Dawka początkowa prednizolonu zależy od masy ciała i należy ją zmniejszać po osiągnięciu remisji klinicznej, ale nie później niż 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia. W przypadku łagodnej choroby krętniczko-kątnicznej, jeśli EEN jest niewystarczająco skuteczne, zamiast prednizolonu preferowane jest leczenie <b>budesonidem uwalnianym z jelita krętego</b>. U pacjentów o masie ciała &gt; 40 kg początkowa dawka budesonidu wynosi 9 mg raz na dobę przez 6 tygodni, a następnie stopniowo zmniejszana w następujący sposób: 6 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, 3 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Dawki do 12 mg stosowano przez pierwsze 4 tygodnie. Nie ma dowodów na korzyści ze stosowania budesonidu w zapaleniu dystalnej części jelita grubego. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych budesonidu jest mniejsze niż w przypadku konwencjonalnych kortykosteroidów.</p> <p><u>Siła i poziom rekomendacji:</u></p> <p>Poziom dowodów (LoE, ang. Level of Evidence) wg Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011: LoE 3 – kontrolowane, kohortowe badania bez randomizacji / follow-up</p>

CIR – kontrolowane uwalnianie w jelicie krętym i wstępnicy (ang. controlled ileal release), ChLC – Choroba Leśniowskiego-Crohna, ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation, EEN – wyłączone żywienie dojelitowe (ang. exclusive enteral nutrition), ESPGHAN – European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition, PTG – Polskie Towarzystwo Gastrologiczne



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających budesonid MMX w:

- indukcji remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające;
- indukcji remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.04.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 8 maja 2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT4321.68.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** dzieci z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG); dorośli i dzieci z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC).

**Interwencja:** budesonid o przedłużonym uwalnianiu – MMX.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania budesonidu MMX w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** Przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania kliniczne. Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA. Zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook włączano przeglądy systematyczne przeprowadzone co najmniej w dwóch bazach, w tym MEDLINE.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu opublikowanych po dacie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku.

#### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

#### 3.4. Podsumowanie

W ramach aktualizacji wyszukiwania z 2020 roku nie udało się odnaleźć żadnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania budesonidu MMX (o przedłużonym uwalnianiu) zarówno w indukcji remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, jak i w indukcji remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Aktualizacja przeglądu systematycznego przeprowadzona w poprzednim opracowaniu Agencji z 2020 roku również wykazała brak doniesień naukowych. Zgodnie z raportem z 2017 roku nie odnaleziono badań dotyczących stosowania budesonidu MMX w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Z tego powodu ocena skuteczności i bezpieczeństwa budesonidu MMX we wskazaniu dotyczącym ChLC oraz wrzodziejącym zapaleniu jelit w populacji pediatrycznej nie jest możliwa.



## 4. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

- PTG 2021 Łodyga, Michał, et al. "Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna." [https://ptghizd.pl/cm/uploads/2022/12/Wytyczne\\_chorba-Crohna\\_PL-1.pdf](https://ptghizd.pl/cm/uploads/2022/12/Wytyczne_chorba-Crohna_PL-1.pdf) [data dostępu: 06.04.2023 r.]
- ECCO-ESPGHAN 2021 Van Rheenen, Patrick F., et al. "The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update." *Journal of Crohn's and Colitis* 15.2 (2021): 171-194. <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/15/2/171/5918800> [data dostępu: 06.04.2023 r.]

### Pozostałe publikacje

- ChPL Lek  
CortimentMMX Charakterystyka Produktu Leczniczego CortimentMMX (data ostatniej aktualizacji: 16.04.2017)
- Raport nr  
OT.434.26.2017 AOTMiT. Cortiment MMX (budezonid) we wskazaniach: Indukcja remisji: u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające; u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/088/RPT/OT.434.26.2017\\_Off\\_label\\_Cortiment\\_MMX.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/088/RPT/OT.434.26.2017_Off_label_Cortiment_MMX.pdf) (data dostępu: 07.04.2023 r.)
- Raport nr  
OT4321.68.2019 AOTMiT. Budezonid we wskazaniach: indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią WZJG, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające; indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.68.2019\\_off-label\\_budesonidum.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.68.2019_off-label_budesonidum.pdf) (data dostępu: 07.04.2023 r.)

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających sirolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.02.2023 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego</b>								
CortimentMMX, tabl. o przedl. uwalnianiu, 9 mg	30 szt.	05909991205966	362,64	380,77	402,78	402,78	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2023 r.)

L. p.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"budesonide"[MeSH Terms]	5 028
2	"budesonid*"[Title/Abstract]	6 136
3	"Cortiment"[Title/Abstract]	14
4	"cortiment mmx"[Title/Abstract]	1
5	"budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonid*"[Title/Abstract] OR "Cortiment"[Title/Abstract]	7 144
6	"multimatrix"[Title/Abstract] OR "MMX"[Title/Abstract] OR "sustained-release"[Title/Abstract] OR "prolonged-release"[Title/Abstract] OR "extended-release"[Title/Abstract] OR "SR"[Title/Abstract] OR "PR"[Title/Abstract] OR "ER"[Title/Abstract]	251 293
7	("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonid*"[Title/Abstract] OR "Cortiment"[Title/Abstract]) AND ("multimatrix"[Title/Abstract] OR "MMX"[Title/Abstract] OR "sustained-release"[Title/Abstract] OR "prolonged-release"[Title/Abstract] OR "extended-release"[Title/Abstract] OR "SR"[Title/Abstract] OR "PR"[Title/Abstract] OR "ER"[Title/Abstract])	140
8	((("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonid*"[Title/Abstract] OR "Cortiment"[Title/Abstract]) AND ("multimatrix"[Title/Abstract] OR "MMX"[Title/Abstract] OR "sustained-release"[Title/Abstract] OR "prolonged-release"[Title/Abstract] OR "extended-release"[Title/Abstract] OR "SR"[Title/Abstract] OR "PR"[Title/Abstract] OR "ER"[Title/Abstract])) OR "cortiment mmx"[Title/Abstract])	140
9	"crohn disease"[MeSH Terms]	43 965
10	"crohn disease"[Title/Abstract]	5 153
11	"colitis, ulcerative"[MeSH Terms]	40 216
12	"ulcerative colitis"[Title/Abstract]	48 345
13	"crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[Title/Abstract] OR "colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "ulcerative colitis"[Title/Abstract]	88 349
14	("crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[Title/Abstract] OR "colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "ulcerative colitis"[Title/Abstract]) AND (((("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonid*"[Title/Abstract] OR "Cortiment"[Title/Abstract]) AND ("multimatrix"[Title/Abstract] OR "MMX"[Title/Abstract] OR "sustained-release"[Title/Abstract] OR "prolonged-release"[Title/Abstract] OR "extended-release"[Title/Abstract] OR "SR"[Title/Abstract] OR "PR"[Title/Abstract] OR "ER"[Title/Abstract])) OR "cortiment mmx"[Title/Abstract])	68
15	((("crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[Title/Abstract] OR "colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "ulcerative colitis"[Title/Abstract]) AND (((("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonid*"[Title/Abstract] OR "Cortiment"[Title/Abstract]) AND ("multimatrix"[Title/Abstract] OR "MMX"[Title/Abstract] OR "sustained-release"[Title/Abstract] OR "prolonged-release"[Title/Abstract] OR "extended-release"[Title/Abstract] OR "SR"[Title/Abstract] OR "PR"[Title/Abstract] OR "ER"[Title/Abstract])) OR "cortiment mmx"[Title/Abstract])) AND (2020:2023[pdat])	13

**Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase ((data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2023 r.)**

L. p.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp budesonide/	24199
2	budesonide.ab,kw,ti.	10400
3	1 or 2	25733
4	Cortiment MMX.ab,kw,ti.	1
5	Cortiment.ab,kw,ti.	17
6	multimatrix.ab,kw,ti.	97
7	MMX.ab,kw,ti.	687
8	sustained-release.ab,kw,ti.	28692
9	prolonged-release.ab,kw,ti.	3898
10	extended-release.ab,kw,ti.	12449
11	SR.ab,kw,ti.	67894
12	PR.ab,kw,ti.	116748
13	ER.ab,kw,ti.	161551
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	363015
15	3 or 5	25735
16	14 and 15	391
17	4 or 16	391
18	exp Crohn disease/	103250
19	Crohn Disease.ab,kw,ti.	6892
20	exp ulcerative colitis/	85524
21	Ulcerative colitis.ab,kw,ti.	75892
22	18 or 19 or 20 or 21	154759
23	17 and 22	153
24	limit 23 to yr="2020 -Current"	29

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2023 r.)**

L. p.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	2059
#2	(budesonide):ti,ab,kw	5 235
#3	(Cortiment):ti,ab,kw	4
#4	(Cortiment MMX):ti,ab,kw	4
#5	(multimatrix):ti,ab,kw	45
#6	(MMX):ti,ab,kw	133
#7	(sustained-release):ti,ab,kw	4 437
#8	(prolonged-release):ti,ab,kw	1 052
#9	(extended release):ti,ab,kw	5 678
#10	(SR):ti,ab,kw	4 996
#11	(PR):ti,ab,kw	17 352
#12	(ER):ti,ab,kw	8 976
#13	#1 or #2 or #3	5 235
#14	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	42 728

L. p.	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	#13 and #14	5 235
#16	#15 or #4	5 235
#17	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1 993
#18	(Ulcerative colitis):ti,ab,kw	6 006
#19	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	2 506
#20	(Crohn Disease):ti,ab,kw	5 566
#21	#17 or #18 or #19 or #20	10 018
#22	#16 and #21	308
#23	#16 and #21 with Publication Year from 2020 to 2023, with Cochrane Library publication date from May 2020 to Apr 2023, in Trials	26