

Originalas nebus siunčiamas



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

UAB „Morfėjus“
biuras@morfejus.lt

2018-10-25 Nr. 11.2.10.3-3130

Kopija:

I 2018-08-10 Nr. (1.2.10.3-25)10-6085

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

BUDENOFALK (budezonidas), 3mg skrandyje neirios kietos kapsulės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Lengvas arba vidutinio sunkumo Krono ligos paūmėjimas, kai liga pažeidžia klubinę žarną ir (arba) kylančiąją gaubtinę žarną.
- Remisijos sukėlimas ligoniams, sergantiems ūminiu kolageniniu kolitu.
- Autoimuninio hepatito remisijai sukelti ir jai palaikyti.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Lengvo ir vidutinio sunkumo Krono ligos paūmėjimo gydymas, kai liga pažeidžia klubinę žarną ir (arba) gaubtinę žarną. (K50)

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

Biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vykt@vykt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Atkurtai
Lietuvai

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: priešuždegiminiai vaistai, veikiantys žarnyne, ATC kodas – A07EA06

Veikimo mechanizmas

Kaip budesonidas veikia, jei juo gydoma Krono liga, tiksliai nežinoma. Klinikinės farmakologijos tyrimų ir kitokių kontroliuojamų klinikinių stebėjimų duomenys neabejotinai rodo, kad budesonido veiksmingumas daugiausiai priklauso nuo žarnose sukeliama lokalaus poveikio. Budesonidas yra gliukokortikoidas, kuris stipriai slopina lokaly uždegimą. Budesonido dozė, sukelianti poveikį, ekvivalentišką sisteminio poveikio gliukokortikoidų sukeliama poveikiui, žymiai mažiau slopina pogumburio, hipofizės ir antinksčių sistemą bei daro mažesnę poveikį uždegimo reakcijoje dalyvaujančioms ląstelėms.

Dozavimas

Rekomenduojama gerti po tris kapsules vieną kartą iš ryto ar po vieną kapsulę, kurioje yra 3 mg budesonido, tris kartus per dieną (iš ryto, per pietus ir vakare; atitinkama 9 mg budesonido paros dozė), jei toks dozavimas pacientui yra patogesnis.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Budesonidas - nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu Krono ligai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti. Lengvam ir vidutinio sunkumo Krono ligos paūmėjimui šiuo metu kompensuojamas gydymas mesalazinu ir prednizolonu. Nepaisant to, kad budesonidas kaip ir prednizolonas yra gliukokortikoidas, jis traktuotas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, nes šių dviejų vaistinių preparatų ATC kodai pagal ketvirtą lygmenį skiriasi. Budesonido ATC kodas - A07EA06, o Prednizolono ATC kodas - H02AB07. Taip pat būtina pažymėti, kad budesonido poveikis yra vietinis, o prednizolono – sistemiškas.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

1. Thomsen OO et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Aug 6;339(6):370-4. Erratum in: *N Engl J Med* 2001 Nov 29;345(22):1652.
2. Rutgeerts P et al. A Comparison of Budesonide with Prednisolone for Active Crohn's Disease. *N Engl J Med* 1994; 331:842-845

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<i>Thomsen et al (1998)</i>	1		0	1		0	1	3
<i>Rutgeerts et al (1994)</i>	1		0	1		0	1	3

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- *Thomsen et al., 1998*

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, daugiacentris klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas – palyginti tarpusavyje budesonido ir mesalazino efektyvumą bei saugumą gydant Krono ligą (toliau KL). Į klinikinį tyrimą buvo įtraukti tik vyresni nei 18 metų suaugusieji. Įtrauktų pacientų Krono ligos aktyvumo indeksas (toliau KLAI) turėjo būti tarp 200 ir 400 (jei KLAI ≤ 150 traktuojama, kad KL yra remisijoje, jei KLAI yra 150-400, traktuojama, kad liga yra mažai arba vidutiniškai aktyvi). Įtrauktų pacientų KL sukeltas virškinamojo trakto pažeidimas turėjo apsiriboti tolimąja klubinės žarnos dalimi, iliocekaline sritimi ir kylančiąja storosios žarnos dalimi. Tris mėnesius iki tyrimo pradžios pacientai negalėjo būti vartoję imunosupresantų ir gliukokortikoidų, o dvi savaites iki tyrimo pradžios ir mesalazino dozių viršijančių 2g per parą. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes. Buvo taikoma blokinė randomizacija. Stratifikacija nebuvo taikoma. Tiriamajai grupei buvo skiriama 9 g budesonido 1 k/d. (toliau budesonido grupė), o kontrolinei grupei 2 g mesalazino 2 k/d (toliau mesalazino grupė). Gydymas buvo tęsiamas 16 sav.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: Remisijos dažnis (remisija apibrėžta kaip KLAI < 150); pacientai buvo vertinami 2, 4, 8, 12 ir 16 gydymo savaitę, tačiau pateiktoje medžiagoje nenurodoma, kuriame laiko taške atliktas vertinimas atitiks pagrindinę vertinamąją baigtį)

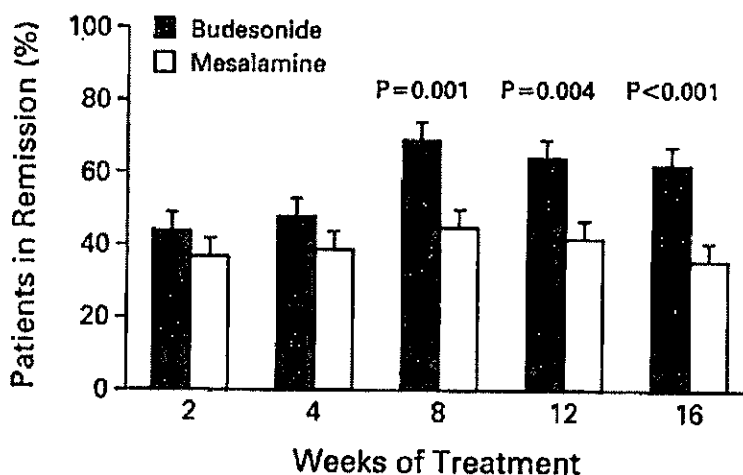
Antrinės vertinamosios baigtys: KLAI sumažėjimas 100 balu arba KLAI rezultatas ≤ 150 , laiko trukmė iki remisijos, bendros psichologinės savijautos vertinimo indekso pokyčiai (ang. *Psychological General Well-Being index*), antinksčių funkcijos pokyčiai, nepageidaujami reiškiniai.

Rezultatai: Į klinikinį tyrimą buvo įtraukti 182 pacientai: 93 pacientai pateko į budesonido grupę, 89 pacientai pateko į mesalazino grupę. Dauguma įtrauktų pacientų buvo moteriškos lyties: budesonido grupėje 63 iš 93, o mesalazino grupėje 61 iš 89. Pradinės KLAI medianos buvo panašios budesonido ir mesalazino grupėse (atitinkamai 266 ir 278).

16 savaičių gydymo kursą pabaigė 77 budesonido grupės pacientai ir 50 mesalazino grupės pacientų. Abejose grupėse pagrindinė gydymo nutraukimo priežastis - ligos progresas. Dėl ligos progreso gydymas nutrauktas 10 pacientų budesonido grupėje ir 27 pacientams mesalazino grupėje.

Nepageidaujamas poveikis lėmė gydymo nutraukimą 3 pacientams budesonido ir 8 pacientams mesalazino grupėse.

Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai: po 8 gydymo savaičių remisiją pasiekė 69 proc. budesonido ir 45 proc. mesalazino grupių pacientų ($p=0,001$), po 12 sav. atitinkamai 64 proc. ir 42 proc. ($p=0,004$), o po 16 sav. 62 proc. ir 36 proc. ($p<0,001$). (Zr. 1 Pav.). Ligos aktyvumas nebuvo įvertintas 2 pacientams budesonido grupėje ir 6 pacientams mesalazino grupėje, tačiau priežastys nenurodytos.



1 pav. Remisijos dažnis budesonido ir mesalazino grupėse

Laiko iki ligos remisijos mediana (dienos), buvo statistiškai reikšmingai trumpesnė budesonido grupėje (28 d.) nei mesalazino grupėje (84 d.); $p=0,04$. Abejose grupėse remisija buvo pasiekta rečiau, jei pacientų KLAi buvo tarp 301 ir 400. Po 16 gydymo savaičių šių pacientų remisijos dažnis budesonido grupėje buvo 41 proc., o mesalazino grupėje 11 proc. ($p=0,001$). Remisija po 16 gydymo savaičių buvo pasiekta rečiau ir tiems pacientams, kuriems KL buvo apėmusi storąją žarną (budesonido grupėje 56 proc., o mesalazino grupėje 23 proc., $p<0,001$).

16 gydymo savaitę 71 proc. pacientų budesonido grupėje KLAi sumažėjo 100 balu arba tapo mažesnis nei 150, tuo tarpu mesalazino grupėje analogiškas rodiklis buvo pasiektas 51 proc. pacientų ($p=0,005$).

Bendros psichologinės savijautos indekso pokytis 16 gydymo savaitę buvo statistiškai reikšmingai didesnis budesonido grupėje (23 balų pokytis lyginant su pradiniu) nei mesalazino grupėje (14 balų pokytis lyginant su pradiniu), $p=0,05$.

Vertinant antinksčių funkciją 16 gydymo savaitę buvo matuojama plazmos kortizolio koncentracija prieš ir po stimuliacijos kosinotropinu. Nustatyta jog 67 proc. budesonido grupės pacientų ir 83 proc. mesalazino grupės pacientų plazmos kortizolio koncentracija buvo normali, tačiau šis skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas ($p=0,06$). Po stimuliacijos kosinotropinu, normalus atsakas buvo pasiektas 90 proc. pacientų budesonido grupėje ir 100 proc ($p=0,001$).

- Paul Rutgeerts et al

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, daugiacentris klinikinis tyrimas. Tikslas – palyginti budesonido ir prednizalono efektyvumą ir saugumą gydant Krono ligą. Į klinikinį tyrimą įtraukti tik suaugę pacientai. Įtrauktų pacientų KLAi turėjo būti didesnis nei 200 balų. Įtrauktų pacientų KL sukeltas virškinamojo trakto pažeidimas turėjo apsiriboti tolimąja klubinės žarnos dalimi, iliocėkalinė sritimi ir kylančiąja storosios žarnos dalimi. Į tyrimą įtraukti tik tie pacientai, kuriems, tyrėjo nuomone, monoterapija peroraliniais kortikosteroidais yra adekvatus gydymas. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes, buvo taikoma blokinė randomizacija. Stratifikacija nebuvo taikoma. Gydymo trukmė 10

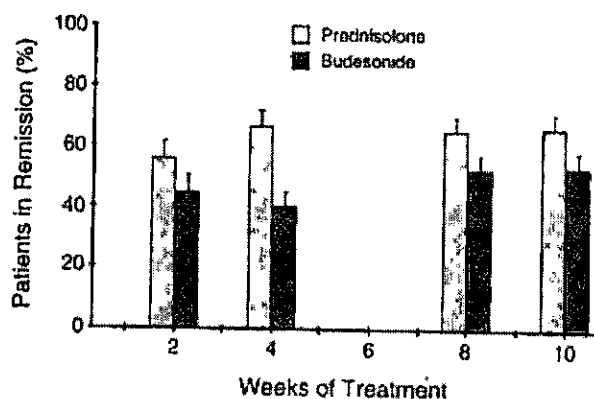
savaičių. Pacientams tiriamojoje grupėje (toliau budezonido grupė) pirmas 8 sav. buvo skiriama 9 mg budezonido 1 k/d, vėliau 2 sav. 6 mg budezonido 1 k/d. Pacientams kontrolinėje grupėje (toliau prednizolono grupė) pirmas 2 sav. buvo skiriama 40 mg prednizolono 1 k/d, kitas 2 sav. 30 mg prednizolono 1 k/d., dar kitas 2 sav. 25 mg prednizolono 1 k/d, likusias keturias savaites prednizolono dozė buvo laipsniškai mažinama po 5mg per savaitę.

Pagrindinė vertinamoji baigtis. Pateiktoje medžiagoje tiksliai nenurodyta, kas bus traktuojama kaip pagrindinė vertinamoji baigtis, tik nurodoma, kad pagrindinis kintamasis (ang. Primary variable) yra KLAİ rodiklis po 4 sav. gydymo, po 8 sav. gydymo ir po 10 sav. gydymo. Taip pat nurodoma, kad minėtuose laiko taškuose bus vertinama, kiek pacientų pasiekė remisiją (remisija traktuojama kai KLAİ < 150), keliems pacientams gydymas buvo sėkmingas (sėkmingas gydymas yra toks, kuris sąlygojo KLAİ sumažėjimą bent 100 balų, arba pasiekus KLAİ < 150).

Antrinės vertinamosios baigtys. Pateiktoje medžiagoje nenurodoma, kurios klinikinio tyrimo baigtys bus traktuojamos kaip antrinės.

Rezultatai: Į klinikinį tyrimą iš viso įtraukti 176 pacientai, po 88 pacientus į abi grupes. 10 sav. gydymo kurso nebaigė 16 pacientų budezonido grupėje ir 15 prednizolono grupėje. Dažniausia to priežastis – gydymo nesėkmė (14 pacientų budezonido grupėje ir 9 pacientai prednizolono grupėje).

Prednizolono grupėje remisija buvo pasiekama dažniau (žr. 2 pav.), tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas užfiksuotas tik po 4 gydymo savaičių. Visais kitais atvejais, skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas. Po 2 gydymo sav. remisija buvo pasiekta 45 proc. budezonido grupės pacientų ir 56 proc. prednizolono grupės pacientų, $p=0,22$. Atitinkamai po 4 sav. remisija buvo pasiekta 40 proc. ir 67 proc. pacientų, $p<0,001$, po 8 sav. – 52 proc. ir 65 proc., $p=0,12$, po 10 sav. – 53 proc. ir 66 proc., $p=0,12$. Dešimtą gydymo savaitę gydymo sėkmė buvo užfiksuota 60 proc. budezonido ir 74 proc. prednizolono grupių pacientų, tačiau šis skirtumas buvo taip pat statistiškai nereikšmingas, $p=0,06$.



2 pav. Remisijos dažnis prednizolono ir budezonino grupės

Po 10 gydymo savaitės KLAİ mediana budezonido grupėje buvo 175 balai, o prednizolono grupėje 136 balai, šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas, $p=0,001$. Eritrocitų nusėdimo greičio vidurkis po 8 gydymo savaičių buvo statistiškai reikšmingai mažesnis prednizolono grupės pacientams, lyginant su budezonido grupės pacientais (17 mm/h ir 25 mm/h, $p=0,001$). Autorių teigimu C reaktyvaus baltymo koncentracijos po 8 gydymo sav. statistiškai reikšmingai nesiskyrė (15 mg/l budezonido grupėje ir 20 mg/l prednizolono grupėje), tačiau tai pagrindžiančios p reikšmės nepateikta.

Pacientams po 2, 4, 8, ir 10 gydymo savaitių buvo matuojama plazmos kortizolio koncentracija. Autoriaus teigimu prednizolono grupėje ji buvo statistiškai reikšmingai mažesnė visuose laiko taškuose išskyrus 10 gydymo savaitę, tačiau skaitmeninės koncentracijų reikšmės nepateiktos. Pacientų dalis, kuriai užfiksuota kortizolio koncentracija <150 nmol/l buvo statistiškai reikšmingai didesnė prednizolono grupėje visose laiko taškuose (po 2 sav. gydymo prednizolono ir budezonido grupėse atitinkamai – 89 proc. ir 37 proc., $p \leq 0,001$, po 4 sav. – 94 proc. ir 39 proc., $p < 0,001$, po 6 sav. – 76 proc. ir 34 proc., $p = 0,001$, po 10 sav. – 53 proc. ir 29 proc., $p = 0,003$).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Thomsen et al. klinikiniam tyrimui nepageidaujamų reiškinių dažnis budezonido (157) ir mesalazino (159) grupėse buvo panašus. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai budezonido grupėje buvo galvos skausmas, enteritas, nugaros skausmas, depresija. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai mesalazino grupėje buvo galvos skausmas, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, enteritas. Rimtų nepageidaujamų reakcijų buvo statistiškai reikšmingai daugiau mesalazino grupėje (22) nei budezonido grupėje (12), $p = 0,04$. Sunkių nepageidaujamų reakcijų skaičius (budezonido grupėje 11 ir mesalazino grupėje 17) statistiškai reikšmingai nesiskyrė, $p = 0,16$. Tik viena sunki nepageidaujama reakcija abejose grupėse buvo traktuota kaip susijusi su gydymu, budezonido grupėje tai buvo agresyvus elgesys, o mesalazino grupėje karščiavimas.

Duomenys apie nepageidaujamus reiškinius *Paul Rutgeerts et al* klinikiniam tyrimui labai riboti. 33 proc. pacientų budezonido grupėje ir 55 proc. pacientų prednizolono grupėje patyrė bent vieną nepageidaujamą reakciją, šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas, $p = 0,003$. Tačiau duomenys apie įvykusių nepageidaujamų reiškinių intensyvumą nepateikiami. Užsimenama, kad dėl įvykusių dviejų sunkių nepageidaujamų reiškinių prednizolono grupėje (žarnų perforacija, pilvo sienos fistulė), gydymas gliukokortikoidais buvo nutrauktas. Daugiau duomenų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius nepateikta, nėra žinoma ar tokio pobūdžio reakcijų įvyko budezonido grupėje.

Budezonido vaistinio preparato charakteristikų santraukoje (PCS) šios nepageidaujamos reakcijos nurodomos kaip dažnos (dažnis vartojančių pacientų tarpe nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$): Kušingo sindromas: mėnulio formos veidas, riebalų susikaupimas liemens srityje, pablogėjęs gliukozės toleravimas, cukrinis diabetas, hipertenzija, natrio susilaikymas organizme kartu su edema, padidėjęs kalio šalinimas, antinksčių žievės veiklos susilpnėjimas ar atrofija, raudonos strijos, steroidų sukelta aknė, lytinių hormonų sekrecijos sutrikimas, pvz., mėnesinių išnykimas, hirsutizmas, impotencija, dispepsija, infekcijos rizikos padidėjimas, raumenų ir sąnarių skausmas, raumenų silpnumas ar trūkčiojimas, osteoporozė, galvos skausmas, depresija, dirglumas, euforija, alerginė egzantema, petchijos, uždelstas žaizdų gijimas, kontaktinis dermatitas.

Lietuvoje registruotų geriamų prednizolono formų PCS minimos analogiškos nepageidaujamos reakcijos, tačiau jų dažniai nenurodomi dėl duomenų trūkumo. Atsižvelgiant į tai, kad budezonido absorbcija į sisteminę kraujotaką yra mažesnė nei prednizolono, galime daryti prielaidą, kad budezonido PCS minimų nepageidaujamų reakcijų dažnis bus panašus kaip ir prednizolono arba mažesnis.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda		Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui		3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.		6 ■

Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Budezonidas yra gliukokortikoidas, kuris blogai rezorbuojasi ir virškinimo trakto ir vietiskai slopina KL sukeltą uždegimą nuo distalinės plonosios žarnos dalies iki kylančios storosios žarnos. Budezonidas traktuotas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, nes budezonido ir prednizolono vaistinių preparatų ATC kodai pagal ketvirtą lygmenį skiriasi. Budezonido ATC kodas - A07EA06, o Prednizolono ATC kodas - H02AB07. Todėl vaistinio preparato naujoviškumui skirti 4 balai.

Pateiktame klinikiniam tyrimuose, gydant lengvo ir vidutinio sunkumo KL paūmėjimą budezonidas įrodė savo terapinį pranašumą prieš mesalaziną. Gydant pacientus budezonidu po 8, 12 ir 16 gydymo savaitių remisiją buvo pasiekta statistiškai reikšmingai dažniau lyginant su mesalazinu.

Terapiniam pranašumui prieš prednizoloną įrodyti, duomenų nepakanka. Pateiktame klinikiniam tyrime remisijos dažnis prednizolono ir budezonido grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė po 2, 8, 10 gydymo savaitės, o po 4 gydymo savaitės remisijos dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis prednizolono grupėje.

Prednizolonas ir mesalazinas šiuom metu yra kompensuojami lengvo ir vidutinio instensyvumo KL gydymui.

Europos Krono ir kolito organizacijos (*ang. European Crohn's and Colitis organisation*), 2016 m. paskelbtose gydymo gairėse (<https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>) budezonidas nurodomas kaip pirmo pasirinkimo vaistinis preparatas esant lengvam Krono ligos paūmėjimui. Tose pačiose gairėse nurodoma, kad budezonidas arba prednizolonas yra pirmo pasirinkimo vaistai gydant vidutinio aktyvumo KL paūmėjimą.

Remiantis pateiktais duomenimis nustatoma, jog budezonidas yra vaistinis preparatas suteikiantis papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

NICE (Jungtinė Karalystė)	Ištrauka iš gairių: In people with one or more of distal ileal, ileocaecal or right-sided colonic disease who decline, cannot tolerate or in whom a conventional glucocorticosteroid is contraindicated, consider budesonide for a first presentation or a single inflammatory exacerbation in a 12-month period. Explain that budesonide is less effective than a conventional glucocorticosteroid but may have fewer side effects.
---------------------------------	---

	https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/chapter/Recommendations#inducing-remission-in-crohns-disease																
TLV (Švedija)	Šiai indikacijai nevertintas																
iQwig (Vokietija)	Šiai indikacijai nevertintas																
CADTH (Kanada)	<p>Vaisto vertinimo nėra. Pateiktos krono ligos gydymo gairės.</p> <p>Table 1. Summary of Treatment Options of Active Crohn's Disease, by Disease Site and/or Activity¹⁰</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease Site, Activity</th> <th>Guideline</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>localized ileocaecal, mildly active</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — budesonide recommended — no treatment for some patients with mild symptoms — antibiotics not recommended — mesalazine, limited benefit </td> </tr> <tr> <td>localized ileocaecal, moderately active</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — budesonide or systemic corticosteroids recommended — can add antibiotics if septic complications suspected </td> </tr> <tr> <td>localized ileocaecal, severely active</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — initially treat with systemic corticosteroids — in relapse, add AZA/6-MP (or MTX if intolerant) — in addition, IFX if intolerant to or refractory to corticosteroid, immunomodulator or surgery is determined to be inappropriate, or if severe inflammatory activity — antibiotics only if septic complication — surgical options should be considered </td> </tr> <tr> <td>colonic, active</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — sulfasalazine or systematic corticosteroid (prednisolone or equivalent) recommended daily if mildly active; if relapsed, add AZA/6-MP; if intolerant to AZA/6-MP, consider adding MTX — in addition, recommend IFX if intolerant to or refractory to corticosteroid or immunomodulator, surgery is determined to be inappropriate, or if current, severe inflammatory activity — surgical options should be considered — topical treatment can be considered for distal disease </td> </tr> <tr> <td>small bowel, extensive, active (> 100 cm)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — systemic corticosteroids recommended if moderate or severe — if relapsed, add AZA/6-MP; if intolerant to AZA/6-MP, consider adding MTX — adjunctive nutritional support (or primary treatment if disease is mild) is recommended — consider adding IFX if treatment fails and if area is currently inflamed </td> </tr> <tr> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — surgical options should be considered — topical treatment should be considered for distal disease </td> </tr> <tr> <td>esophageal and gastroduodenal, active</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> — proton pump inhibitors are recommended — may add systemic corticosteroids and AZA/6-MP or, if intolerant, MTX — if refractory disease, can use IFX — if obstructive symptoms, dilatation or surgery are options </td> </tr> </tbody> </table> <p>5-ASA=aminosalicylates; AZA=azathioprine; 6-MP=6-mercaptopurine; CD=Crohn's Disease; IFX=infliximab; MTX=metotrexate</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/L0080%20Managing%20Crohn%207s%20Disease%20final.pdf</p>	Disease Site, Activity	Guideline	localized ileocaecal, mildly active	<ul style="list-style-type: none"> — budesonide recommended — no treatment for some patients with mild symptoms — antibiotics not recommended — mesalazine, limited benefit 	localized ileocaecal, moderately active	<ul style="list-style-type: none"> — budesonide or systemic corticosteroids recommended — can add antibiotics if septic complications suspected 	localized ileocaecal, severely active	<ul style="list-style-type: none"> — initially treat with systemic corticosteroids — in relapse, add AZA/6-MP (or MTX if intolerant) — in addition, IFX if intolerant to or refractory to corticosteroid, immunomodulator or surgery is determined to be inappropriate, or if severe inflammatory activity — antibiotics only if septic complication — surgical options should be considered 	colonic, active	<ul style="list-style-type: none"> — sulfasalazine or systematic corticosteroid (prednisolone or equivalent) recommended daily if mildly active; if relapsed, add AZA/6-MP; if intolerant to AZA/6-MP, consider adding MTX — in addition, recommend IFX if intolerant to or refractory to corticosteroid or immunomodulator, surgery is determined to be inappropriate, or if current, severe inflammatory activity — surgical options should be considered — topical treatment can be considered for distal disease 	small bowel, extensive, active (> 100 cm)	<ul style="list-style-type: none"> — systemic corticosteroids recommended if moderate or severe — if relapsed, add AZA/6-MP; if intolerant to AZA/6-MP, consider adding MTX — adjunctive nutritional support (or primary treatment if disease is mild) is recommended — consider adding IFX if treatment fails and if area is currently inflamed 		<ul style="list-style-type: none"> — surgical options should be considered — topical treatment should be considered for distal disease 	esophageal and gastroduodenal, active	<ul style="list-style-type: none"> — proton pump inhibitors are recommended — may add systemic corticosteroids and AZA/6-MP or, if intolerant, MTX — if refractory disease, can use IFX — if obstructive symptoms, dilatation or surgery are options
Disease Site, Activity	Guideline																
localized ileocaecal, mildly active	<ul style="list-style-type: none"> — budesonide recommended — no treatment for some patients with mild symptoms — antibiotics not recommended — mesalazine, limited benefit 																
localized ileocaecal, moderately active	<ul style="list-style-type: none"> — budesonide or systemic corticosteroids recommended — can add antibiotics if septic complications suspected 																
localized ileocaecal, severely active	<ul style="list-style-type: none"> — initially treat with systemic corticosteroids — in relapse, add AZA/6-MP (or MTX if intolerant) — in addition, IFX if intolerant to or refractory to corticosteroid, immunomodulator or surgery is determined to be inappropriate, or if severe inflammatory activity — antibiotics only if septic complication — surgical options should be considered 																
colonic, active	<ul style="list-style-type: none"> — sulfasalazine or systematic corticosteroid (prednisolone or equivalent) recommended daily if mildly active; if relapsed, add AZA/6-MP; if intolerant to AZA/6-MP, consider adding MTX — in addition, recommend IFX if intolerant to or refractory to corticosteroid or immunomodulator, surgery is determined to be inappropriate, or if current, severe inflammatory activity — surgical options should be considered — topical treatment can be considered for distal disease 																
small bowel, extensive, active (> 100 cm)	<ul style="list-style-type: none"> — systemic corticosteroids recommended if moderate or severe — if relapsed, add AZA/6-MP; if intolerant to AZA/6-MP, consider adding MTX — adjunctive nutritional support (or primary treatment if disease is mild) is recommended — consider adding IFX if treatment fails and if area is currently inflamed 																
	<ul style="list-style-type: none"> — surgical options should be considered — topical treatment should be considered for distal disease 																
esophageal and gastroduodenal, active	<ul style="list-style-type: none"> — proton pump inhibitors are recommended — may add systemic corticosteroids and AZA/6-MP or, if intolerant, MTX — if refractory disease, can use IFX — if obstructive symptoms, dilatation or surgery are options 																
SMC (Škotija)	Šiai indikacijai nevertintas																
HAS (Prancūzija)	Šiai indikacijai nevertintas																

Viršininkas



Gintautas Bareys