

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

CORAMEN (BUDESONIDA)

Indução da remissão em doentes adultos com colite ulcerosa (CU) ativa ligeira a moderada para os quais o tratamento com 5-ASA não é suficiente.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/07/2019

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Budesonida

Nome do medicamento: Coramen

Apresentação(ões): 30 unidades, comprimido de libertação prolongada, 9 mg,
n.º de registo: 5626528

Titular da AIM: Ferring Portuguesa - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal,
Lda.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Coramen (Budesonida) foi sujeito a avaliação de comparticipação para indução da remissão em doentes adultos com colite ulcerosa ativa ligeira a moderada para os quais o tratamento com 5-ASA não é suficiente.

Face aos comparadores, budesonida enema e budesonida espuma, o medicamento possui sugestão de comparabilidade.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, foi demonstrado que o medicamento Coramen apresenta um custo de tratamento 10% inferior ao custo de tratamento com a alternativa comparadora.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) abarca, pelo menos, duas patologias distintas, a Colite Ulcerosa e a Doença de Crohn, sendo estas patologias inflamatórias crônicas do intestino, com etiologia ainda incompletamente conhecida, complexa e multifatorial, com localização e características clínicas muito variáveis e com um padrão típico de evolução com surtos/agudizações e remissões.

A colite ulcerosa apresenta-se, caracteristicamente, com o desenvolvimento de inflamação e úlceras na mucosa do intestino grosso que causam com frequência dores abdominais, perdas de sangue e muco, febre e perda de peso. Na colite ulcerosa podem também estar presentes sintomas extraintestinais como artrites, lesões da pele, manifestações oculares, hepatite, alterações biliares, anemia, entre outros. Nas crianças podem ser evidentes atrasos do crescimento. Contrariamente à doença de Crohn, na colite ulcerosa as obstruções intestinais, fístulas e problemas perianais são relativamente raros.

A DII é, a nível global, uma doença comum e de frequência crescente, cuja epidemiologia tem sido amplamente estudada e apresenta uma ampla variabilidade geográfica.

Convém sublinhar que a prevalência da DII continua a crescer significativamente, todos os anos, mesmo na América do Norte e Europa onde a incidência estabilizou; sendo este crescimento explicado pela incidência estável da doença e pelo facto de a mortalidade global nestes doentes estar perfeitamente em linha com a observada na população geral.

A epidemiologia da DII em Portugal é menos bem conhecida, existindo um único estudo na literatura que tenha reportado estimativas de âmbito nacional da prevalência e incidência da Doença de Crohn e da colite ulcerosa. Nesse estudo, baseada no consumo de medicamentos anti-inflamatórios intestinais, uma classe de medicamentos

caracteristicamente utilizada pelos doentes com DII, para estimar a prevalência de Doença de Crohn e colite ulcerosa em Portugal, entre 2003 e 2007, e, indiretamente, estimar as suas incidências médias nesse mesmo período. Neste estudo, foram reportadas prevalências crescentes para a colite ulcerosa. Importa ressaltar que a análise de sensibilidade apresentada neste estudo para o modelo que gerou as estimativas indicava que as prevalências de colite ulcerosa e Doença de Crohn, em 2007, poderiam, respetivamente, ir até valores da ordem dos 87 doentes por 100.000 habitantes. Adicionalmente, foram estimadas incidências anuais médias neste período de 7,3 doentes por 100.000 habitantes/ano (IC95% [6,5-7,8]) para a colite ulcerosa. Igualmente, nos cenários mais extremos explorados na análise de sensibilidade, as estimativas de incidências anuais médias neste período poderiam chegar aos 8,7 doentes por 100.000 habitantes/ano (IC95% [8,0–9,3]) para a colite ulcerosa.

A predominância da colite ulcerosa em faixas de população ativas, a par de uma sintomatologia, na maioria dos casos, incapacitante para o trabalho e fortemente penalizadora da qualidade de vida dos doentes, faz com que esta doença tenha uma particular carga e relevância individual, social e económica e obriga a que sejam tomadas medidas no sentido de minorar os seus efeitos, pelo controlo dos sintomas.

A maior parte dos doentes na Europa apresenta uma evolução clínica com sucessivos episódios de surtos/agudizações da doença, com 20-25% dos doentes a apresentar sintomas crónicos contínuos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A Budesonida é um glucocorticoide utilizado no tratamento de doença inflamatória intestinal.

O mecanismo exato de ação da Budesonida no tratamento de colite ulcerosa não é totalmente compreendido. Em geral, a Budesonida inibe muitos processos inflamatórios incluindo a produção de citocinas, a ativação de células inflamatórias e a expressão de moléculas de aderência nas células endoteliais e epiteliais. A Budesonida possui uma atividade anti-inflamatória tópica, mas não reduz os níveis de cortisol na mesma medida dos glucocorticóides de ação sistêmica. Em doses clinicamente equivalentes à prednisolona, a Budesonida produz uma supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal significativamente inferior e tem um menor impacto nos marcadores inflamatórios.

De acordo com as recomendações da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) e do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), a abordagem terapêutica da colite ulcerosa é principalmente baseada na gravidade, distribuição e padrões clínicos da doença. Este último critério inclui considerações sobre a frequência de recorrências, evolução da doença, resposta à terapêutica prévia, reações adversas e manifestações extraintestinais. A idade de início da doença e a sua duração são fatores também importantes. Neste contexto, um passo essencial é a distinção de doentes com colite ulcerosa grave, cuja abordagem exige internamento hospitalar, dos doentes com colite ulcerosa leve ou moderadamente ativa que podem ser tratados fora do hospital. A definição de colite ulcerosa grave deverá, idealmente, ter em conta o índice de *Truelove and Witts*.

Inicialmente, a abordagem de tratamento da colite ulcerosa é realizada com medicamentos, administrados em regra a longo prazo, com a finalidade de tratar os sintomas, manter e prolongar os períodos de remissão, controlando simultaneamente as reações adversas possíveis desses medicamentos. No entanto, estima-se que cerca de metade dos doentes com colite ulcerosa necessitem, em alguma fase da doença, de um tratamento cirúrgico. O tratamento curativo da colite ulcerosa consiste na ressecção

cirúrgica da totalidade do cólon e do reto. Entre os doentes submetidos com mais frequência ao tratamento cirúrgico incluem-se os casos que não respondem ao tratamento farmacológico, a existência de complicações associadas à doença, como hemorragias graves, perfurações da parede intestinal e infeções, a necessidade de eliminar consequências graves sobre o crescimento em crianças e jovens e a necessidade de diminuir o risco de desenvolvimento de cancro.

Assim sendo, em síntese, as recomendações para o tratamento da colite ulcerosa definem um tratamento específico, faseado e em etapas progressivas, em função da localização e atividade da doença.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com colite ulcerosa para a indução da remissão de episódios da doença ativa ligeira a moderada para os quais o tratamento com 5-ASA não é suficiente	Tratamento habitual (p. ex. 5-ASA tópico e/ou oral conforme recomendações) + Budesonida oral	Tratamento com 5-ASA tópico e/ou oral conforme recomendações + Corticoesteroides orais com ação sistémica (prednisolona) Ou Tratamento com 5-ASA tópico e/ou oral conforme recomendações + Budesonida por via retal
Grávidas com colite ulcerosa para a indução da remissão de episódios da doença ativa ligeira a moderada para os quais o tratamento com 5-ASA não é suficiente	Tratamento habitual (p. ex. 5-ASA tópico e/ou oral conforme recomendações) + Budesonida oral	Tratamento com 5-ASA tópico e/ou oral conforme recomendações) + Corticoesteroides orais com ação sistémica (prednisolona) Ou Tratamento com 5-ASA tópico e/ou oral conforme recomendações + Budesonida por via retal

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2: Medidas de avaliação e classificação da sua importância

Medidas de Avaliação	Importância
Remissão clínica	crítico
Remissão endoscópica	importante
Qualidade de vida	crítico
Eventos adversos	importante
Eventos adversos graves	crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O estudo CORE I ¹ foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 509 doentes, com colite ulcerosa ligeira a moderada ativa, e que aleatorizou os doentes, numa relação de 1:1:1:1, para tratamento de indução de remissão com budesonida MMX 9 mg (n= 123) budesonida MMX 6 mg (n= 121), mesalamina 2,4 gr (N= 124), ou placebo (n= 121), e avaliou a remissão na semana 8.

Para serem elegíveis, os doentes tinham de ter uma idade entre 18 e 75 anos, apresentar colite ulcerosa ligeira a moderada ativa há pelo menos 6 meses, com uma pontuação do *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UCDAI) entre 4 e 10. O UCDAI é uma pontuação composta de 4 itens (frequência de dejeções, hemorragia retal, aspeto da mucosa, e classificação da atividade da doença pelo médico).

A remissão foi definida como remissão clínica e endoscópica combinadas, com pontuação UCDAI \leq 1, com pontuação 0 tanto para a hemorragia retal como para frequência de dejeções, ausência de friabilidade da mucosa na colonoscopia, e uma redução, em relação ao basal, igual ou superior a 1 no *endoscopic index score*.

Estavam medicados previamente com um 5-ASA, 69% dos doentes no grupo budesonida 9 mg, e 79% dos doentes no grupo mesalamina. A percentagem de doentes que atingiram uma remissão clínica e endoscópica combinadas foi de 17,9% no grupo budesonida MMX 9 mg e de e 7,4% no grupo placebo (p= 0,0143).

Coramen (Budesonida)

O estudo CORE II² foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 512 doentes, com colite ulcerosa ligeira a moderada ativa, e que aleatorizou os doentes, numa relação de 1:1:1:1, para receberem tratamento de indução de remissão com budesonida MMX 9 mg (n= 127) budesonida MMX 6 mg (n= 128), budesonida 9 mg cápsulas controladas de libertação ileal (N= 126), ou placebo (n= 128), e avaliou a remissão na semana 8.

Para serem elegíveis, os doentes tinham de ter uma idade entre 18 e 75 anos, apresentar colite ulcerosa ligeira a moderada ativa há pelo menos 6 meses, com uma pontuação do *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UCDAI) entre 4 e 10.

Não foi permitida outra medicação concomitante para a colite ulcerosa e, nomeadamente, 5-ASA. Os doentes foram avaliados nas semanas 0, 2, 4, e 8. A remissão foi definida como remissão clínica e endoscópica combinadas, definida como uma pontuação UCDAI \leq 1, com pontuação 0 tanto para a hemorragia retal como para frequência de dejeções, ausência de friabilidade da mucosa na colonoscopia, e uma redução, em relação ao basal, igual ou superior a 1 no *endoscopic index score*.

Estavam medicados previamente com mesalazina 51,6% dos doentes no grupo budesonida MMX 9 mg, e 55,6% dos doentes no grupo budesonida 9 mg cápsulas controladas de libertação ileal. Estavam medicados previamente com sulfasalazina 25,8% dos doentes no grupo budesonida MMX 9 mg, e 23,8% dos doentes no grupo budesonida 9 mg cápsulas controladas de libertação ileal. Em termos de eficácia, foram avaliados 410/512 doentes (80,1%) randomizados. A percentagem de doentes que atingiram uma remissão clínica e endoscópica combinadas foi de 17,4% no grupo budesonida MMX 9 mg e de 4,5% no grupo placebo (p= 0,0047).

O Estudo de Sandborn e colaboradores³ combinou os resultados dos estudos CORE I e CORE II. São relatados os resultados da comparação entre budesonida MMX 9 mg e placebo, que mostram resultados sobreponíveis aos dos estudos CORE I e CORE II.

Coramen (Budesonida)

O Estudo de Gross e colaboradores⁴ foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 541 doentes, com proctite ou protosigmoidite ulcerosa (índice de atividade clínica superior a 4 ou índice endoscópico igual ou superior a 4), e que aleatorizou os doentes, numa relação de 1:1, para receberem tratamento de indução de remissão com budesonida espuma 2 mg/25 (n= 265), ou budesonida enema 2 mg/100 mL (n= 268), e avaliou a remissão clínica (índice de atividade clínica ≤ 4) na semana 4.

Para serem elegíveis, os doentes tinham de ter uma idade entre 18 e 70 anos, apresentar proctite ou protosigmoidite ulcerosa confirmada por endoscopia, histologia e coprocultura negativa há pelo menos 2 semanas. Era mandatário que apresentassem uma atividade clínica da doença de acordo com *Rachmilewitz* superior a 4, e um índice endoscópico igual ou superior a 4. O índice de atividade clínica (IAC) é composto de 10 variáveis: número de dejeções, sangue nas fezes, avaliação global do investigador do estado sintomático, dor ou caibras abdominais, febre devido a colite, manifestações extra-intestinais, e alterações laboratoriais. A escala varia entre 0 e 29 pontos, com as pontuações mais altas indicando doença mais grave. Geralmente, uma atividade clínica da doença igual ou inferior a 4 é considerado remissão.

A remissão foi definida como um IAC igual ou inferior a 4.

O tempo desde o diagnóstico era de 3,5 anos no grupo budesonida espuma, e de 2,3 anos no grupo budesonida enema. A percentagem de doentes que atingiram uma remissão foi de 60% no grupo budesonida espuma 2 mg/25, e 66% no grupo budesonida enema 2 mg/100 mL, com um intervalo de confiança da diferença entre grupos entre - 0,15 e 0,04, demonstrando a não inferioridade.

O estudo de Naganuma e colaboradores⁵ foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 165 doentes, com colite ulcerosa distal ativa ligeira a moderada, e que aleatorizou os doentes, numa relação de 1:1:1, para receberem tratamento de indução de remissão com budesonida espuma uma vez por dia (n= 55), budesonida espuma duas vezes por dia (n= 56), placebo (n= 54), e avaliou a atividade da doença (*Modified Mayo Disease Activity Index*) na semana 6.

Para serem elegíveis, os doentes tinham de ter uma idade entre 16 e 69 anos, apresentar colite ulcerosa ligeira a moderada, definida como um *Modified Mayo Disease Activity Index (MMDAI)*,

Coramen (Budesonida)

com um *sub-score* endoscópico de 2, um *sub-score* de hemorragia retal de 1 ou 2, um *sub-score* de número de dejeções de 0 a 2, com lesões restritas ao segmento entre o reto e a sigmoide.

Remissão clínica foi definida como um *sub-score* de hemorragia retal de 0 e um *sub-score* endoscópico igual ou inferior a 1, e um *sub-score* de número de dejeções igual a 0 ou uma diminuição no *sub-score* frequência de dejeções igual ou superior a 1.

Estavam medicados previamente com um 5-ASA oral 87,3% dos doentes no grupo budesonida espuma uma vez por dia e 78,6% dos doentes no grupo budesonida espuma duas vezes por dia. Estavam medicados previamente com um 5-ASA enema ou supositório 41,8% dos doentes no grupo budesonida espuma uma vez por dia, e 44,6% dos doentes no grupo budesonida espuma duas vezes por dia. A percentagem de doentes que atingiram uma cura mucosa completa foi de 46,6% no grupo budesonida espuma duas vezes por dia, 23,6% no grupo budesonida espuma uma vez por dia, e 5,6% no grupo placebo. A diferença entre budesonida espuma duas vezes por dia e placebo ($p < 0,0001$), e entre budesonida espuma uma vez por dia e placebo ($p = 0,0156$), teve significado estatístico. A diferença entre budesonida espuma duas vezes e uma vez por dia também teve significado estatístico ($p = 0,0097$).

Meta-análise em rede⁶

Eficácia

Todos os regimes de budesonida espuma foram considerados semelhantes e analisados em conjunto: budesonida espuma 2 mg/50 mL duas vezes por dia durante 2 semanas, e depois uma vez por dia; budesonida espuma 2 mg/25 mL duas vezes por dia, e depois uma vez por dia; budesonida espuma 2 mg/25 mL duas vezes por dia; budesonida espuma 2 mg/25 mL uma vez por dia.

Foi possível avaliar a eficácia relativa de budesonida 9 mg MMX, budesonida espuma, e budesonida enema. Não foi possível comparar com prednisolona e betametasona.

Remissão clínica

Os *odds ratio* da comparação com placebo foram, para budesonida enema 3,1 (IC95% 2,0 a 4,9), para budesonida espuma 2,5 (IC95% 1,8 a 3,4), para budesonida MMX 9 mg, 3,3 (IC95% 1,8 a 6,7), e para budesonida 9 mg libertação ileal, 2,4 (IC95% 0,99 a 6,1). Um *odds ratio* mais elevado é indicativo de maior remissão.

Utilizando o modelo *fixed-effect*, os *odds ratio* da comparação com budesonida MMX 9 mg foram, para budesonida enema 1,1 (IC95% 0,49 a 2,4), para budesonida espuma 1,4 (IC95% 0,7 a 2,9), para placebo, 3,3 (IC95% 1,8 a 6,7), e para budesonida 9 mg libertação ileal, 1,4 (IC95% 0,7 a 3,0).

Utilizando o modelo *random-effects*, os *odds ratio* da comparação com placebo foram, para budesonida enema, 3,2 (IC95% 1,3 a 8,4), para budesonida espuma 2,6 (IC95% 1,3 a 5,8), para budesonida MMX 9 mg, 3,4 (IC95% 1,4 a 9,6), e para budesonida 9 mg libertação ileal, 2,5 (IC95% 0,74 a 9,7). Um *odds ratio* mais elevado é indicativo de maior remissão.

Utilizando o modelo *random-effects*, os *odds ratio* da comparação com budesonida MMX 9 mg foram, para budesonida enema, 1,1 (IC95% 0,29 a 4,1), para budesonida espuma, 1,3 (IC95% 0,4 a 4,4), para placebo, 3,4 (IC95% 1,4 a 9,5), e para budesonida 9 mg libertação ileal, 1,4 (IC95% 0,4 a 4,4).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Remissão clínica

Em termos de remissão clínica, budesonida MMX 9 mg pareceu comparável aos comparadores.

Utilizando o modelo *random-effects*, os *odds ratio* da comparação com budesonida MMX 9 mg foram, para budesonida enema, 1,1 (IC95% 0,29 a 4,1), para budesonida espuma, 1,3 (IC95% 0,4 a 4,4), para placebo, 3,4 (IC95% 1,4 a 9,5), e para budesonida 9 mg liberação ileal, 1,4 (IC95% 0,4 a 4,4).

Remissão endoscópica

Não foram submetidos dados comparativos sobre remissão endoscópica, pelo que não foi possível avaliar como é que budesonida se compara com os comparadores em relação a este *outcome*.

Qualidade de vida por escala validada

Não foram submetidos dados comparativos sobre qualidade de vida, pelo que não foi possível avaliar como é que budesonida se compara com os comparadores em relação a este *outcome*.

Eventos adversos

Não foram submetidos dados comparativos sobre a incidência de eventos adversos, pelo que não foi possível avaliar como é que budesonida se compara com os comparadores em relação a este *outcome*.

Eventos adversos graves

Não foram submetidos dados comparativos sobre a incidência de eventos adversos graves, pelo que não foi possível avaliar como é que budesonida se compara com os comparadores em relação a este *outcome*.

Coramen (Budesonida)

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Não foram submetidos dados comparativos sobre a incidência de interrupção de tratamento por eventos adversos, pelo que não foi possível avaliar como é que budesonida se compara com os comparadores em relação a este *outcome*.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram submetidos dados comparativos sobre mortalidade relacionada com o tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para o *outcome* remissão clínica. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi considerado como estudo relevante a comparação indireta (*meta-análise em rede*) entre budesonida MMX 9 mg e budesonida enema, budesonida espuma, e budesonida 9 mg libertação ileal, não tendo sido submetida evidência comparativa com corticoides orais com ação sistémica.

A avaliação da evidência submetida sugere que a budesonida MMX 9 mg é comparável a budesonida enema, budesonida espuma, e budesonida 9 mg libertação ileal. Contudo, a budesonida 9 mg libertação ileal pareceu ser comparável a placebo. Esta inconsistência reduz a confiança nas estimativas de efeito do tratamento.

Contudo, o estudo considerado apresenta limitações importantes.

Em primeiro lugar, apesar da maioria da população previamente tratada estar medicada com 5-ASA, as populações incluídas na meta-análise não coincidem na totalidade com a população de interesse, uma vez que nem todos os participantes tinham sido previamente tratados com 5-ASA e, por conseguinte, não correspondem a uma população para a qual o tratamento com 5-ASA não é suficiente.

Por outro lado, a revisão sistemática não identificou tratamentos com corticosteroides orais na população de interesse, pelo que não foi possível comparar budesonida MMX 9 mg com corticosteroides orais de ação sistémica.

Embora os critérios de avaliação definidos incluíssem como comparador um 5-ASA (oral ou retal) associado a corticosteroides orais de ação sistémica ou a budesonida por via retal (espuma ou enema), em todos os estudos o protocolo determinou que, à entrada no estudo, todos os doentes tinham de

Coramen (Budesonida)

interromper o 5-ASA. Assim, não foi possível comparar budesonida MMX 9 mg com 5-ASA em combinação com budesonida por via retal.

Adicionalmente, a meta-análise em rede apenas comparou o efeito do tratamento em relação ao *outcome* remissão clínica. Adicionalmente, a heterogeneidade nas definições de remissão e as diferentes durações tratamento (variaram entre 4 e 8 semanas) observadas nos diferentes estudos, são limitações importantes que dificultam a interpretação dos resultados.

9. Valor terapêutico acrescentado

Da evidência submetida concluiu-se que existe sugestão de comparabilidade entre budesonida MMX 9mg por um lado, e budesonida enema, budesonida espuma, e budesonida 9 mg libertação ileal, por outro.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que incluiu 1.727 doentes com colite ulcerosa ativa ligeira a moderada, em que a maioria dos doentes tinha recebido previamente um 5-ASA, e que comparou indiretamente budesonida MMX 9mg com budesonida enema, budesonida espuma, e budesonida 9 mg libertação ileal, sugeriu a existência de comparabilidade entre os diferentes fármacos.

Não foram submetidos dados de comparação entre budesonida MMX 9mg e corticoides orais de ação sistémica.

10. Avaliação económica

Termos de comparação	Custo de Tratamento (CT)
Tipo de análise	Análise comparativa de preços
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Coramen é inferior 10 % ao custo da terapêutica alternativa.

11. Conclusões

Sugestão de comparabilidade entre budesonida MMX 9 mg por um lado, e budesonida enema, budesonida espuma, e budesonida 9 mg libertação ileal, por outro.

12. Referências bibliográficas

1. Sandborn WJ et al. *Once-daily budesonide MMX extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from CORE I study. Gastroenterol* 2012; 143: 1218-1226
2. Travis SPL et al. *Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomized CORE II study. Gut* 2014; 63: 433-441
3. Sandborn WJ et al. *Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 409-418
4. Gross V et al. *Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. Aliment Pharmacol Ther* 2005; 23: 303-312
5. Naganuma M et al. *Twice-daily budesonide 2-mg foam induces complete mucosal healing in patients with distal ulcerative colitis. J Crohns Colitis* 2016;10(7):828-36
6. Gherardi A et al. *Budesonide with multi-matrix technology as second-line treatment for ulcerative colitis: evaluation of long-term cost-effectiveness in the Netherlands. J MED Economics* 2018; 21(9): 869-877 (supplemental appendix 1: network meta-analysis [NMA])