

## Rekomendacja nr 8/2016

z dnia 1 lutego 2016

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nasometin,  
Mometasonum, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę  
odmierzoną 1 but. po 18 g we wskazaniach: leczenie objawów  
sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony  
śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych,  
leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nasometin, Mometasonum, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nasometin.

Główną przesłanką przemawiającą za negatywną rekomendacją Prezesa jest brak przedstawienia badań dla wszystkich wnioskowanych populacji.

Analiza kliniczna nie zawiera badań obejmujących populację dzieci od 3 do 6 r.ż. z nieżytem nosa. Nieprzedstawienie badań dla populacji dziecięcej stanowi znaczne ograniczenie analizy klinicznej i uniemożliwia wnioskowanie na temat skuteczności terapii w tej populacji. Należy mieć na uwadze, że stosowanie leku bez potwierdzonej klinicznie skuteczności w populacji dziecięcej budzi wątpliwości zarówno natury medycznej jak i etycznej. Dodatkowo okres obserwacji w badaniach wynosił maksymalnie 32 tygodnie i może nie być wystarczający dla potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania w długim horyzoncie czasu w całorocznym nieżycie nosa (Charakterystyka Produktu Leczniczego nie precyzuje maksymalnego okresu stosowania leku).

W ramach analizy nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z flutykonazolem w populacji pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa oraz z polipami nosa. W populacji pacjentów z polipami nosa przeprowadzono porównanie pośrednie, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej w analizowanych punktach końcowych. Jednocześnie z wykorzystaniem porównania pośredniego także związane są ograniczenia, wynikające z jego natury.

Ponadto analiza kliniczna zawierała liczne ograniczenia, co wpływa na obniżenie jej jakości (m.in. włączenie do przeglądu badania w formie abstraktu, brak przeprowadzenia przeglądu systematycznego dla budezonidu w celu odnalezienia badań, które pozwoliłyby na wykonanie porównania pośredniego, pomimo braku odnalezienia badań do porównania bezpośredniego).

Ocena ekonomiczna wnioskowanej technologii wykazała, że jest ona tańsza niż refundowane komparatory (z wyjątkiem populacji pacjentów z polipami nosa w porównaniu mometazonu z budezonidem). Należy jednak wskazać, że po dokonaniu obliczeń własnych Agencji uwzględniających zmiany wynikające z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia, różnice kosztów pomiędzy porównywanymi technologiami (mometazon vs. flutykonazol) są niewielkie (w zależności od populacji od [ ] do [ ] z perspektywy NFZ).

Ocena wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją produktu leczniczego Nasometin wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu w wysokości ok. 5,5 mln PLN i 5,7 mln PLN w I i II roku finansowania.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Nasometin, Mometasonum, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g we wskazaniach:

1. Leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych.
2. Leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta 50% w ramach istniejącej grupy limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa, cena zbytu netto [ ].

### **Problem zdrowotny**

#### **Alergiczny nieżyt nosa**

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od immunoglobulin E (IgE).

#### Epidemiologia

Alergiczny nieżyt nosa jest najczęstszą chorobą alergiczną w polskiej populacji. W ogólnopolskim badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) odnotowano, iż nieżyt nosa ogółem występuje u ok. 37,8% dzieci w wieku 6 - 7 lat, 34,5% w grupie 13–14-latków, natomiast w grupie osób dorosłych u 36% (22 – 44 r.ż.). Średnią w całej populacji oceniono na 36%.

W badanej populacji ANN stanowił duży odsetek nieżytów nosa. Według danych uzyskanych z badania częstość występowania objawów ANN w grupie 6 - 7-latków wyniosła 23,6%, w grupie 13 - 14-latków – 24,6%, natomiast w populacji dorosłej częstość występowania ANN wyniosła 21%. Średnia częstość ANN w populacji polskiej wyniosła 22,54%.

#### Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe obejmują: wyciek wodnistej wydzieliny z nosa; kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina; świąd nosa, często także spojówek (i zaczerwienienie), uszu, podniebienia lub gardła; upośledzenie węchu; suchość błony śluzowej jamy ustnej; niekiedy objawy ogólnoustrojowe – zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, niewielki wzrost temperatury

ciała, ból głowy, obniżenie nastroju. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych.

Przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichania sugeruje okresowy (sezonowy) ANN, przewaga zatkania nosa – przewlekły (całoroczny) ANN.

Objawy przedmiotowe obejmują: zaczerwienienie nosa, przeczasy na koniuszku nosa, ciągłe oddychanie przez usta, ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami, pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki, zaczerwienienie spojówek i łzawienie oczu u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek.

### **Niealergiczny nieżyt nosa**

Niealergiczny nieżyt nosa (NNN) to zapalenie błony śluzowej nie związane z alergią. Postać niealergiczną nieżyty nosa określa się również mianem przewlekłego, nieinfekcyjnego, niealergicznego nieżyty nosa (ang. non-infectious, non-allergic rhinitis, NINAR). Jest to stan, który nie występuje sezonowo i nie towarzyszy mu świądzenie. W niealergicznym nieżycie nosa nie stwierdza się obecności IgE w surowicy.

#### Obraz kliniczny

Objawy kliniczne nieżytów nosa (ANN i NNN) są podobne. Objawy NNN częściej występują u osób starszych, zazwyczaj występują całorocznie oraz częściej dotyczą kobiet. Podkreślenia wymaga fakt, iż w ANN częściej występuje wyciek z nosa, blokada nosa, kichanie i świąd w porównaniu z NNN.

#### Epidemiologia

Chorobowość: NNN dotyczy ponad 200 mln osób na świecie. Szacuje się, iż niealergiczna postać nieżyty nosa stanowi około 28% przypadków nieżytów nosa. Biorąc pod uwagę dane uzyskane z badania ECAP można oszacować, że na niealergiczną postać nieżyty nosa cierpi około 13,5% polskiej populacji.

### **Polipy nosa**

Polipy nosa są przewlekłą chorobą zapalną górnych dróg oddechowych. Stanowią groniaste uwypuklenia łagodnie zmienionej, obrzękniętej błony śluzowej od strony przewodów nosowych w kierunku jamy nosa, wyrastające w obrębie kompleksu ujściowo-przewodowego, ze szczelin i zachyłków bocznej ściany nosa. Polipy najczęściej występują obustronnie i mają charakter zmian łagodnych. Polipy jednostronne wymagają dodatkowych badań diagnostycznych celem wykluczenia nowotworu złośliwego.

#### Epidemiologia

Ocenia się, iż polipy występują u 1 - 4% populacji. Badania epidemiologiczne wykazały, iż pełnoobjawowe polipy nosa występują z częstością około 0,63 na 1 000 osób rocznie. Polipy rzadko występują u dzieci (< 0,1%), a wtedy skojarzone są zazwyczaj z mukowiscydozą. Częstość występowania polipów wzrasta z wiekiem i najczęściej pojawiają się w 4. - 6. dekadzie życia. Zachorowalność na polipy jest 2-krotnie większa u mężczyzn. Wyższe ryzyko wystąpienia polipów nosa jest u osób z nietolerancją aspiryny, astmą i mukowiscydozą.

#### Obraz kliniczny

Obecność polipów nosa wiąże się z występowaniem charakterystycznych objawów obejmujących: blokadę nosa, obecność wydzieliny nosowej, obecność zaburzeń powonienia, świąd nosa, kichanie, katar zanosowy (spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła), ból i uczucie rozpięcia w rzucie zatok przynosowych, bóle głowy lub twarzoczaszki o innym umiejscowieniu, zaburzenia smaku, odchrząkiwanie, chrapanie/obturacyjny bezdech senny. Ponadto może występować uczucie blokady, pełności ucha z niedosłuchem i szumami usznymi. Polipom mogą towarzyszyć dolegliwości ze strony

dolnych dróg oddechowych np.: kaszel i objawy nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz.86), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nieżyty nosa i/lub polipów błony śluzowej nosa są kortykosteroidy podawane donosowo (budezonid, flutykonazon).

Wskazania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną budezonid (Tafen Nasal) w pełni pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem jedynie z tą różnicą, że lek ten może być stosowany wśród pacjentów od 6. roku życia.

Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) leków zawierających flutykazon (Fanipos i Flixonase) wśród wskazań zarejestrowanych wymieniają: zapobieganie i leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, natomiast trzeci produkt leczniczy Flixonase Nasule jest wskazany do leczenia polipów nosa i związanej z nimi obturacji przewodów nosowych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. ChPL Flixonase i Fanipos nie mają dolnego ograniczenia wieku, w którym mogą być stosowane. Jest w nich zawarta jedynie informacja, że nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

W leczeniu alergicznego nieżyty nosa, oprócz glikokortykosteroidów, znajdują zastosowanie przede wszystkim doustne lub donosowe leki przeciwhistaminowe i antagoniści receptora leukotrienów. Obecnie na liście leków refundowanych znajdują się jedynie leki przeciwhistaminowe podawane doustnie (leki zawierające substancje czynne: cetirizinum, desloratadinum, loratadinum, levocetirizini dihydrochloridum).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Furoinian mometazonu (MOM) jest glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne po podaniu w dawkach, które nie mają działania ogólnoustrojowego. Jego działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne polega na hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji alergicznych. U pacjentów z alergią furoinian mometazonu znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów. Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów i cytokin Th2, IL-4, IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.

Wnioskowane wskazanie dla mometazonu pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

Wnioskodawca zakłada, że Nasometin po objęciu refundacją finansowany będzie przy poziomie odpłatności 50%. Ze względu jednak na to, że wymaga on w części wskazań stosowania przez więcej niż 30 dni (przede wszystkim w całorocznym zapaleniu błony śluzowej nosa i polipach nosa), zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji zakwalifikowanie go do takiego poziomu odpłatności jest mało wiarygodne. Właściwy poziom odpłatności powinien wynosić 30%. Należy przy tym zaznaczyć, że inne leki z grupy kortykosteroidów są finansowane z 50% odpłatnością.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności*

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną przeprowadzoną względem flutykazonu (FLU) oraz budezonidu (BUD, komparator dodatkowy). Do analizy klinicznej włączono wskazane poniżej badania.

Porównanie MOM vs FLU:

- populacja pacjentów z nieżytem nosa:
  - sezonowym alergicznym – 1 publikacja Filipovic 2007 (abstrakt). Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła 174 osoby (w abstrakcie brak jest informacji na temat wieku pacjentów), zaś okres obserwacji wynosił 3 tygodnie. Badanie oceniono na 1/5 punktów w skali Jadad.
  - całorocznym alergicznym - 4 pierwotne badania kliniczne z randomizacją:
    - dorośli > 12 r.ż.: Mandl 1997, Gupta 2004, NCT00783224;
    - dzieci 6 – 12 r. ż.: Mak 2013.Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła od 75 do 550 osób, zaś okres obserwacji wynosił od 2 do 13 tygodni. Badania oceniono na 2-5/5 punktów w skali Jadad.
- populacja pacjentów z polipami nosa – do porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo) włączono 7 badań:
  - MOM - 3 badania (Small 2005, Stjärne 2006a, Stjärne 2006b),
  - FLU w sprayu - 4 badania (Jankowski 2009, Lund 1998),,
  - FLU w kroplach - 2 badania (Penttila 2000, Keith 2000).Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła od 29 do 354 osób, zaś okres obserwacji wynosił od 3 do 8 miesięcy. Badania oceniono na 3-5/5 punktów w skali Jadad.

Porównanie MOM vs. BUD

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł badań spełniających kryteria włączenia dla porównania bezpośredniego MOM vs. BUD. Natomiast do analizy dodatkowej (ze względu na brak oceny skuteczności w tym badaniu, co było kryterium włączenia do przeglądu) włączono badanie Agertoft 1999 porównujące MOM vs. BUD w populacji dzieci w wieku 7-12 r. ż. W ocenie Agencji badanie to spełnia kryteria włączenia określone przez wnioskodawcę poprzez przeprowadzoną i opisaną ocenę bezpieczeństwa stosowania MOM i BUD. Liczba włączonych pacjentów w badaniu wynosiła 22 osoby, zaś okres obserwacji wynosił 14 tygodni. Badanie oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad.

### Skuteczność

#### Populacja pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa

Zdaniem autorów badania Filipovic 2007 po trzech tygodniach terapii wykazano znaczącą poprawę średnich porannych i wieczornych wartości TNSS (zmiana nasilenia objawów nosowych) oraz TOSS (zmiana nasilenia objawów ocznych) względem wartości wyjściowych (z uwagi na brak danych liczbowych nie jest możliwe zweryfikowanie powyższego wniosku przedstawionego w abstrakcie).

#### Populacja dzieci ( 6 -12 r. ż.)z całorocznym nieżytem nosa

W badaniu Mak 2013 porównującym MOM vs. FLU raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- Zmianę nasilenia objawów nieżytu nosa (wskaźnik TSS) o 0,74 punktu w 4 stopniowej skali (MD – ang. mean difference, różnica średnich =0,74(0,04; 1,44), p=0,038)
- Zwiększenie oceny jakości życia o 0,35 punktu w oparciu o kwestionariusz PRQLQ (ang. Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) (MD =0,35 (0,06; 0,64), p=0,0008)

#### Populacja do pacjentów >12 r. ż z całorocznym nieżytem nosa

W badaniu Mandl 1997 porównującym MOM vs. FLU raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- Zmianę nasilenia kataru w ocenie lekarza (p=0,03)
- Zmianę ogólnego stanu pacjenta w ocenie lekarza (p<0,04)

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między MOM a FLU dla następujących punktów końcowych (badania Mandl 1997, Gupta 2004, NCT00783224):

- Łączna ocena objawów nosowych w ocenie pacjenta i w ocenie lekarza
- Ocena pojedynczych objawów nosowych w ocenie lekarza i pacjenta (niedrożność nosa, kichanie, swędzenie)
- Średnia liczba dni wolnych od objawów choroby
- Ocena skuteczności leczenia dokonana przez pacjenta (spotęgowanie objawów, brak kontroli nad objawami, słaba kontrola objawów, znaczna kontrola objawów, całkowita kontrola objawów)
- Konieczność zastosowania leczenia doraźnego

#### Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa – analiza porównania pośredniego

W ramach porównania pośredniego przeprowadzonego przez wspólny komparator placebo oceniano następujące punkty końcowe:

- Niedrożność nosa
- Przepływ powietrza w obrębie nosa (PNIF) [l/min]
- Ocena węchu
- Ocena kataru
- Ocena polipów

W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie osiągnięto istotności statystycznej.

#### Bezpieczeństwo

##### Populacja pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa

Profil bezpieczeństwa w badaniu Filipovic 2007 porównywany był na podstawie zdarzeń niepożądanych obserwowanych w trakcie badania. Jak podają autorzy abstraktu, obie zastosowane interwencje (MOM i FLU) są dobrze tolerowane, ale z uwagi na brak danych liczbowych nie jest możliwe zweryfikowanie powyższego wniosku z analizy.

##### Populacja pacjentów > 12 r. ż z całorocznym alergicznym nieżytem nosa

Porównanie MOM vs. FLU

W badaniach Mandl 1997 i Gupta 2004 w trakcie terapii nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W badaniu Gupta 2004 żadne ze zgłoszonych zdarzeń niepożądanych (AE) nie prowadziło do przerwania badania.

W badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy terapią MOM i FLU. Odsetki występowania działań niepożądanych z poszczególnych przyczyn w grupie chorych otrzymujących MOM i FLU były zbliżone.

#### Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku 7-12 r. z całorocznym i/lub sezonowym alergicznym nieżytem nosa

##### Porównanie MOM vs. BUD

W badaniu Agertoft 1999 uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w ocenie szybkości wzrostu kończyny dolnej w 2-tygodniowym okresie leczenia (MD = 0,44 (0,04; 0,83), 0,033). Nie uzyskano natomiast istotnej statystycznie różnicy w ocenie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem.

#### Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa

W wyniku porównania pośredniego bezpieczeństwa MOM vs FLU przez wspólny komparator (placebo) nie uzyskano wyników świadczących o istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w jakimkolwiek punkcie końcowym (zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, krwawienie z nosa, infekcja górnych dróg oddechowych, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych).

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił dane dotyczące biodostępności, zgodnie z którymi mometazon cechuje się niższą biodostępnością względem innych donosowych kortykosteroidów (cyklezonid, flutykazon, triamcynolon, budezonid, beklometazon, flunizolid). Jak uzasadnia wnioskodawca, niska biodostępność leku związana jest z mniejszym oddziaływaniem na ogół systemu, co skutkuje lepszym profilem bezpieczeństwa.

Zgodnie z ChPL Nasometin podczas stosowania leku dochodzi do bardzo częstego ( $\geq 1/10$ ) występowania jednego działania niepożądanego, którym jest krwawienie z nosa (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa). Do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Nasometin należą: zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych (notowane niezbyt często przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa), ból głowy, krwawienie z nosa, odczucie pieczenia w nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, owrzodzenie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa).

U dzieci i młodzieży działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych i są to np. krwawienie z nosa (6% pacjentów), ból głowy (3%), podrażnienie nosa (2%) i kichanie (2%). Częstość występowania ww. działań niepożądanych była porównywalna z placebo.

#### Ograniczenia analizy klinicznej

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie odnaleziono badań przeprowadzonych na populacji chorych od 3 roku życia zarówno w alergicznym, jak i niealergicznym nieżycie nosa (zgodnie z wnioskiem mometazon może być stosowany w populacji dzieci od 3 roku życia w leczeniu objawowego sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa). Jedynie badanie Mak 2013 zostało przeprowadzone w populacji dzieci w wieku 6 – 12 lat z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

- W analizie nie przedstawiono badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo MOM vs. FLU w populacji dzieci z sezonowym ANN (w wieku od 3 do 6 r. ż), populacji pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa oraz z polipami nosa, zatem utrudnione jest wnioskowanie na temat skuteczności w tych populacjach.
- W ramach analizy bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników badań w populacji pediatrycznej, poniżej 7 r. ż z nieżytem nosa, co znacznie ogranicza wnioskowanie w tym zakresie i stanowi znaczące ograniczenie analizy klinicznej.
- Dla porównania skuteczności MOM vs. FLU w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa włączono jedną publikację w formie abstraktu. Ze względu na brak przedstawienia w publikacji danych liczbowych niemożliwa jest pełna weryfikacja przedstawionych wniosków, co uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie na temat wyższej skuteczności ocenianej technologii medycznej względem komparatora.
- Włączone do analizy badania dla charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji, co uniemożliwia wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w długim okresie czasu. Natomiast wnioskuje się o refundację przewlekłego stosowania Nasometinu w leczeniu całorocznego nieżyty nosa.
- Wyniki części włączonych do analizy badań odczytane były przez wnioskodawcę z wykresów, co ogranicza ich wiarygodność. Ponadto w niektórych przypadkach autorzy analizy oparli się na odczytach z wykresu mimo że poszukiwane wartości zostały podane w tekście publikacji.
- W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań RCT (z wyjątkiem badania Agertoft 1999 włączonym do analizy dodatkowej dla wskazania całoroczny i/lub sezonowy alergicznym nieżyt nosa u dzieci) bezpośrednio porównujących MOM vs. BUD, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Pomimo tego, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego w celu odnalezienia badań, które pozwoliłyby na wykonanie porównania pośredniego (adekwatnie do przeprowadzonego postępowania we wskazaniu polipy nosa).

Na niepewność oszacowań ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem MOM vs. FLU we wskazaniu polipy nosa została przeprowadzona w porównaniu pośrednim przez placebo. Należy mieć na uwadze ograniczenia, jakie wiążą się z tym sposobem porównania.
- Kryterium włączania pacjentów do badania Mandl 1997 określało, że włączeniu podlegają jedynie pacjenci z całorocznym ANN. Jednak do badania włączeni zostali także pacjenci z sezonowym ANN. Mając na uwadze wytyczne dotyczące leczenia, które nie różnicują sposobu leczenia w obydwu populacjach można przypuszczać, że wskazane ograniczenie nie wpływa istotnie na wnioskowanie.
- W publikacji Mandl 1997 pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w grupach chorych otrzymujących MOM lub FLU względem placebo (a nie dla porównania MOM vs FLU), w związku z czym cel badania nie pokrywa się z celem analizy. Wnioskowanie na podstawie tych danych nie wnosi istotnych informacji do analizy.
- Odnaleziono tylko jedno badanie porównujące bezpośrednio skuteczność interwencji ocenianej względem budezonidu we wskazaniu całoroczny i/lub sezonowy alergicznym nieżyt nosa u dzieci. Jednakże wnioskowanie na podstawie dostępnych danych obarczone jest dużą niepewnością, z uwagi na małą grupę chorych biorących udział w badaniu (wielkość próby N=22).
- Wnioskodawca na potrzeby analizy założył, że analiza skuteczności w badaniu Mandl 1997 dla ocenianych punktów końcowych będzie przeprowadzona dla pacjentów poddanych



procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Należy zauważyć, że wnioskodawca błędnie opisał taką populację jako populację ITT (ang. intention to treat). Z definicji analiza ITT to analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których badane osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie.

- Wyniki badania Mandl 1997 przedstawiono jedynie dla złożonego punktu końcowego tj. ocena całkowita objawów nosowych, pomijając zatem wyniki dla poszczególnych objawów nosowych raportowanych w badaniu zarówno w ocenie pacjenta, jak i lekarza.
- Nie jest znana metoda oszacowania przez wnioskodawcę odchylenia standardowego dla średniej zmiany względem wartości wyjściowej (*baseline*) w przypadku badań, w których nie podano dokładnej wartości *p*, wyniku testu statystycznego lub przedziału ufności dla tej zmiany. Oszacowanie to stanowi podstawę dalszego wnioskowania o różnicach między interwencjami (w tym w części przypadków przeprowadzenia porównania pośredniego).
- W części badań wnioskodawca oszacował przedział ufności dla różnicy średnich między interwencjami na podstawie wartości *p* dla tej różnicy, zakładając, że zapis „mniejsza niż” w publikacji będzie traktowany jako „równa się” (np. w przypadku „ $p < 0,01$ ” założono, że  $p = 0,01$ ). W rzeczywistości jednak zapis z użyciem znaku nierówności oznacza, że dokładna wartość *p* nie jest znana, Przyjęte przez wnioskodawcę założenie oznacza, że uzyskiwane przedziały ufności mogą być szersze niż wynikałoby to z prawdziwych wartości *p*.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme).

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę opłacalności mometazonu względem flutykazonu i budezonidu przeprowadzono z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów (CMA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

oraz perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Horyzont czasowy przyjęto w zależności od populacji i wskazania:

Dla porównania z flutykazonem

- Subpopulacja w wieku 3–11 lat
  - Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: 21 dni.
  - Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa: 28 dni.
- Subpopulacja w wieku  $\geq 12$  lat
  - Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: 21 dni.
  - Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa: 84 dni.
- Populacja osób dorosłych
  - Leczenie polipów nosa:
    - 84 dni dla porównania z FLU w postaci aerozolu (na podstawie ChPL Flixonase);
    - 42 dni dla porównania z FLU w postaci kropli (na podstawie ChPL Flixonase Nasule).

Dla porównania z budezonidem (wszystkie wskazania): 30 dni.

#### Populacja pacjentów w wieku 3-11 r.ż. (MOM vs. FLU)

Zgodnie z przeprowadzoną analizą minimalizacji kosztów, stosowanie mometazonu w porównaniu z flutykazonem jest tańsze. Oszacowana różnica kosztów dla pacjentów w wieku 3-11 lat z sezonowym ANN wynosi [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej. Natomiast w populacji pacjentów w wieku 3-11 r.ż. z całorocznym ANN różnica kosztów wynosi [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej.

#### Populacja pacjentów w wieku $\geq 12$ lat (MOM vs. FLU)

Analiza wykazała, że stosowanie mometazonu w porównaniu z flutykazonem jest tańsze. Oszacowana różnica kosztów dla pacjentów powyżej 12 r.ż. z sezonowym ANN wynosi [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej. Natomiast w populacji pacjentów powyżej 12 r.ż. z całorocznym NN różnica kosztów wynosi [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej.

#### Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa (MOM vs. FLU)

Analiza wykazała, że stosowanie mometazonu w porównaniu z flutykazonem jest tańsze. Oszacowana różnica kosztów dla pacjentów dorosłych z polipami nosa w porównaniu z flutykazonem w aerozolu wynosi [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej. Natomiast w porównaniu z flutykazonem w kroplach różnica kosztów wynosi [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej.

#### Populacja pacjentów w wieku 3-11 r.ż. (MOM vs. BUD)

Analiza wykazała, że stosowanie mometazonu w porównaniu z budezonidem jest tańsze. Oszacowana różnica kosztów dla pacjentów w wieku 3-11 lat z sezonowymi i całorocznym ANN wynosi [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej.

#### Populacja pacjentów w wieku $\geq 12$ lat (MOM vs. BUD)

Analiza wykazała, że stosowanie mometazonu w porównaniu z budezonidem jest droższe. Oszacowana różnica kosztów dla pacjentów powyżej 12 r.ż. z sezonowymi i całorocznym ANN wynosi [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej.

#### Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa (MOM vs. BUD)

Analiza wykazała, że stosowanie mometazonu w porównaniu z budezonidem jest droższe. Oszacowana różnica kosztów dla pacjentów dorosłych z polipami nosa wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej.

Wartość ceny zbytu produktu leczniczego Nasometin, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania propionianu flutykazonu w żadnym ze wskazań, wynosi 19,20 zł z perspektywy NFZ i 19,23 zł z perspektywy wspólnej, a zatem jest wyższa niż wnioskowana cena zbytu netto ([redacted]). Tożsama wartość ceny zbytu netto wnioskowanej technologii w odniesieniu do budezonidu wynosi 11,23 zł z perspektywy NFZ i 11,24 zł z perspektywy wspólnej, jest zatem niższa niż wnioskowana cena zbytu netto.

#### Ograniczenia:

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wnioskodawca przyjął, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Nasometin, finansowany będzie on przy poziomie odpłatności 50%, co jest niezgodne z zapisami ustawy o refundacji, zgodnie z którą przy terapii powyżej 30 dni poziom odpłatności powinien wynosić 30%. Przyjęcie odpłatności na poziomie 30% dla Nasometinu przy zachowaniu odpłatności 50% dla leków zawierających flutykazon zmieniłoby wnioskowanie we wszystkich wskazaniach z wyjątkiem leczenia polipów nosa. Zmiana odpłatności wszystkich produktów w grupie limitowej 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa nie wpłynęłaby z kolei na wnioski analizy.
- W analizach przyjęto koszty leków zgodne z nieaktualnym już Obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r. Aktualne Obwieszczenie MZ z dn. 23 grudnia 2015 r. zawiera zmianę cen części leków w grupie limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa oraz zmianę podstawy limitu. Jednak zmiana ta nie wpływa w znaczący sposób na wyniki analizy względem budezonidu. Wyniki względem flutykazonu uległy pewnej zmianie (koszty obu interwencji są zbliżone w przypadku leczenia sezonowego i całorocznego zapalenia błony śluzowej dzieci w wieku 3–11 lat), jednak wnioskowanie na temat opłacalności ocenianej technologii pozostało niezmienione.

#### Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą cen części leków w grupie limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa oraz zmianą podstawy limitu po dacie złożenia wniosku przeprowadzono obliczenia własne dla porównania MOM vs FLU z uwzględnieniem cen leków i podstawy limitu z aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 23 grudnia 2015 r.

#### Populacja pacjentów w wieku 3-11 r.ż

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami różnica kosztów dla pacjentów w wieku 3-11 lat z sezonowym ANN wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Natomiast w populacji pacjentów w wieku 3-11 r.ż z całorocznym ANN różnica kosztów wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej.

#### Populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat (MOM vs. FLU)

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami różnica kosztów dla pacjentów w wieku powyżej 12 r.ż lat z sezonowym ANN wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Natomiast w populacji pacjentów w wieku powyżej 12 r.ż z całorocznym ANN różnica kosztów wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej.

#### Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa (MOM vs. FLU)

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami różnica kosztów dla pacjentów dorosłych z polipami nosa w porównaniu z flutykonazolem w aerozolu wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z

perspektywy wspólnej. Natomiast w porównaniu z flutykonazolem w kroplach różnica kosztów wynosi [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej

Powyższa analiza wskazuje, że Nasometin jest opłacalny względem flutykazonu we wszystkich wnioskowanych wskazaniach. Wyznaczenie progowej wartości ceny zbytu netto z perspektywy NFZ nie jest możliwe, ponieważ zgodnie z nową podstawą limitu cena produktu Nasometin przekracza wartość limitu finansowania i dalszej jej zwiększanie nie wpłynęłoby na koszt NFZ (cena zbytu netto przy której następuje zrównanie z limitem to 17,92 zł). Progowa wartość ceny zbytu netto z perspektywy wspólnej wynosi 19,19 zł we wskazaniach dotyczących zapalenia błony śluzowej nosa, zaś we wskazaniu leczenie polipów nosa wynosi 31,36 zł w porównaniu z FLU w aerozolu i 40,85 zł w porównaniu z FLU w kroplach; są to wartości wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie wykazała wyższości produktu leczniczego Nasometin (mometazon) nad obecnie refundowanymi produktami leczniczymi, w opinii Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z wykonanymi oszacowaniami przy przyjęciu założenia o średniej dobowej dawce leku wynoszącej 200 mcg niezależnie od populacji i wskazania cena zbytu netto za opakowanie leku Nasometin nie powinna przekraczać kwoty 6,44 PLN. Oszacowania wykonano względem najtańszego komparatora w grupie limitowej 196,0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii mometazonem we wnioskowanych wskazaniach dokonano w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Populację docelową łącznie oszacowano na 14 264 094 osób w pierwszym roku finansowania i 14 249 283 osób w drugim roku finansowania.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nasometin w wariantcie prawdopodobnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 5,5 mln zł w pierwszym roku oraz o ok. 5,7 mln zł w drugim roku finansowania.

#### Ograniczenia analizy wpływu na budżet

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Brak jest danych dotyczących liczby chorych z nieżytem nosa u chorych od 3 roku życia kwalifikujących się do leczenia wnioskowanym lekiem (założenia co do wielkości populacji docelowej oparto o badania rynkowe, doświadczenia sprzedażowe i dotychczasowy rozwój rynku).
- Wątpliwość budzi zaproponowana przez wnioskodawcę wysokość odpłatności za lek Nasometin, w przypadku wprowadzenia go na listę leków refundowanych. Zakwalifikowanie go do poziomu odpłatności wynoszącego 50% w opinii Agencji nie jest możliwe.
- W analizach przyjęto koszty leków zgodne z nieaktualnym już Obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r. Aktualne Obwieszczenie MZ z dn. 23 grudnia 2015 r. zawiera zmianę cen części leków w grupie limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa oraz zmianę podstawy limitu.

#### Obliczenia własne Agencji

W związku z uwagą zgłoszoną do wnioskowanych warunków objęcia refundacją leku Nasometin, tj. odnośnie zakwalifikowania leku do odpłatności 50%, Agencja przeprowadziła obliczenia własne dla odpłatności równej 30% (produkt leczniczy Nasometin, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (87,50 PLN) i wynosi ok. [redacted]).

Zmiana poziomu odpłatności z 50% na 30% generuje wyższe koszty NFZ za lek o [redacted] za opakowanie leku Nasometin, natomiast dopłata pacjenta za lek była relatywnie niższa.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności, obejmuje upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu.

W celu wygenerowania oszczędności w wysokości, która odpowiadałaby wydatkom inkrementalnym płatnika publicznego związanych z refundacją Nasometinu (5,69 mln PLN w II roku refundacji) w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono skutki wprowadzenia proponowanego rozwiązania w grupie limitowej 219.2 – „Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi”. Według wnioskodawcy zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na przesunięcie podstawy limitu na produkty o najniższej cenie detalicznej za pasek, który byłby najtańszy dla płatnika i pacjenta.

W AR wnioskodawcy oszczędności uzyskane w ramach realizacji scenariusza pesymistycznego pozwalają na uzyskanie oszczędności w kwocie 46,12 mln PLN rocznie, co znacznie przewyższa koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Nasometin wykazane w podstawowej analizie wpływu na budżet 5,69 mln PLN w 2017 r. oraz w scenariuszu maksymalnym analizy wpływu na budżet 9,2 mln PLN w 2017 r.

W scenariuszu bazowym oszacowane oszczędności wynoszą 161,46 mln PLN, zaś w scenariuszu optymistycznym 403,66 mln PLN

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### Nieżyt nosa

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, odnoszących się do terapii nieżytów nosa, przygotowanych przez różne organizacje i panele eksperckie: z 2015 r.: American Academy of Otolaryngology (AAO), z 2012 r.: Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRP), z 2008 r.: The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI/ACAAI), British Society of Allergology and Clinical Immunology (BSACI), Allergic Rhinitis Impact on Asthma (ARIA) oraz z 2006 r.: International Primary Care Respiratory Group (IPCRG).

Cztery z sześciu odnalezionych rekomendacji dotyczą alergicznego nieżytu nosa zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci.

Prawie wszystkie wytyczne, oprócz BSACI 2008, wskazują, że jednym ze sposobów zmniejszenia objawów alergicznego nieżytu nosa, jest unikanie kontaktu z alergenem.

Wszystkie wytyczne wskazują farmakoterapię, jako sposób na zwalczanie objawów alergicznego nieżytu nosa i zalecają zarówno monoterapię, jak i politerapię – w zależności od rodzaju, nasilenia objawów oraz skuteczności kolejnych etapów leczenia.

Przykładowymi lekami stosowanymi w farmakoterapii alergicznego nieżytu nosa, zalecanymi do stosowania w odnalezionych wytycznych są:

- doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- donosowe leki przeciwhistaminowe (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, IPCRG 2006),
- donosowe glikokortykosteroidy (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- doustne glikokortykosteroidy (ARIA 2008, KLRP 2012, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- antagoniści receptorów leukotrienowych (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa (KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- kromony (KLRP 2012, ARIA 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- ipratropium (ARIA 2008, BSACI 2008, IPCRG 2006),
- leki przeciwhistaminowe podawane do oczu (ARIA 2008,), a także
- roztwór soli stosowany donosowo (KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, IPCRG 2006).

W rekomendacjach ogólnowiatowych donosowy mometazon jest wymieniany jako terapia dostępna dla dzieci  $\geq 2$  lat. Natomiast brytyjskie rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe dopuszczone do obrotu na terenie Wielkiej Brytanii w zależności od wieku, w jakim może zostać rozpoczęte ich stosowanie ( $> 4$  r.ż. propionian flutykazonu;  $> 5$  r.ż. flunizolid, izonikotynian

dekometazonu z chlorowodorkiem tramazoliny; > 6 r. ż furoininan mometazonu, acetonid triamcynolonu, dipropronian beklometazonu; >12 r.ż. budezonid, betametazon).

Cztery spośród wyżej wymienionych rekomendacji AAAAI/ACAAI 2008, ARIA 2008, BSACI 2008, IPCRG 2006, dotyczą również niealergicznego nieżytu nosa. Wytyczne ARIA 2008 oraz IPCRG 2006 jako najskuteczniejszą formę terapii wymieniają przede wszystkim terapię glikokortykosteroidami.

### Polipy nosa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące terapii polipów nosa: EPOS 2012, BSACI 2007, EAACI 2005. Wszystkie rekomendacje wskazują, iż terapią z wyboru w leczeniu polipów nosa są glikokortykosteroidy podawane donosowo. W razie braku skuteczności tej terapii do rozważenia pozostaje zabieg operacyjny.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne organizacji Haute Autorité de Santé z 2005, 2007 oraz 2012 roku, odnoszące się do ocenianej interwencji. Wszystkie rekomendacje są pozytywne. W rekomendacji z 2012 roku zmieniono kategorię dostępności leku z 35% do 30%. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Nasometin jest obecnie refundowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Estonia, Portugalia, Słowacja, Węgry). Poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi od 25% (Węgry) do 85% w Słowacji. W 5 krajach refundacja wynosi 100%. W żadnym kraju nie jest stosowany instrument dzielenia ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.11.2015. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2924.1.2015.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Nasometin, Mometasonum, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną 1 but. po 18 g we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych, leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat. po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 13/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Nasometin (mometasonum) kod EAN: 5909991031275, we wskazaniu: leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych; leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Nasometin (mometasonum) kod EAN: 5909991031275, we wskazaniu: leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych; leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.
2. Raport nr AOTMiT-OT-4350-31/2015 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nasometin (furoinian mometazonu) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”